



De l'importance croissante des *Bunyaviridae* en santé publique et vétérinaire illustrée par le virus de Schmallerberg et les hantavirus

Michel PEPIN¹, Maria-Halima LAABERKI¹, Tatiana DUPINAY¹, Philippe MARIANNEAU² & Catherine LEGRAS-LACHUER³

¹Université de Lyon, VetAgroSup, USC 1233 / Equipe « Pathogènes émergents et rongeurs sauvages / PERS », F-69280 MARCY L'ÉTOILE

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

³Université de Lyon, UMR CNRS 5557 - UCBL - USC INRA 1193 - VetAgroSup, 69622 VILLEURBANNE

1

La famille des *Bunyaviridae*

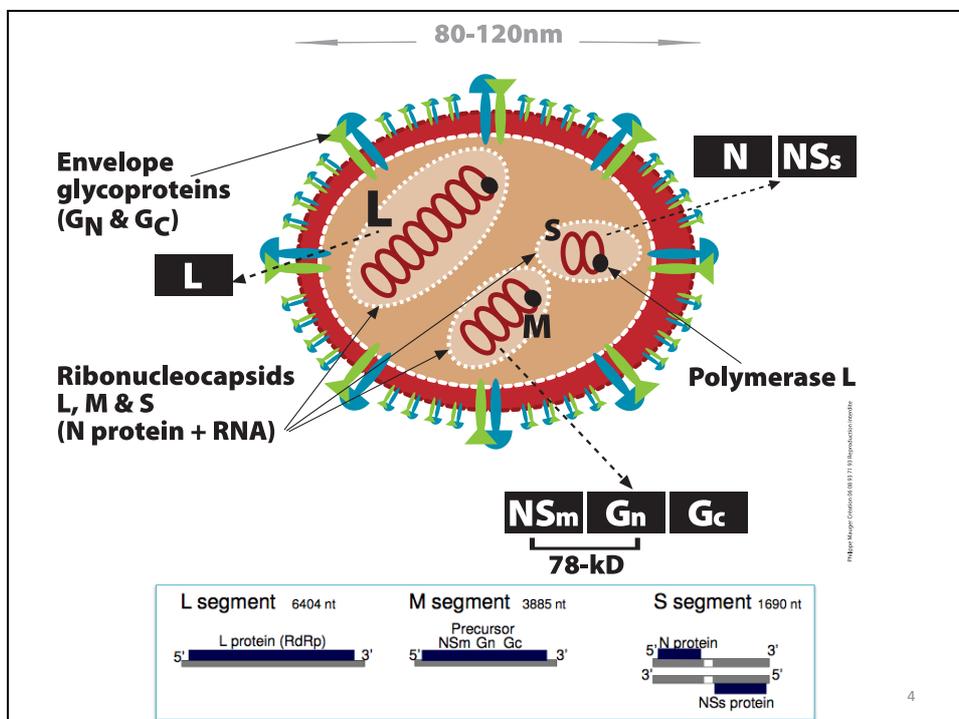
- > 350 virus dont une soixantaine pathogènes pour l'Homme
- Arbovirus ou robovirus
- Virus émergents :
 - « severe fever with thrombocytopenia syndrome virus » (SFTSV) apparu en Chine en 2010
 - Ou le SBV
 - Les hantavirus

2

Les *Bunyaviridae*

- 5 genres
 1. **NAIROVIRUS** : CCHFV, virus de la maladie de Nairobi
 2. **PHLEBOVIRUS** : RVFV, Toscana virus
 3. **ORTHOBUNYAVIRUS** : SBV
 4. **TOSPOVIRUS** : « *tomato spotted wilt virus* » ou TSWV
 5. **HANTAVIRUS** : SEOV, HNTV
- Virus enveloppés
 - à ARN, de polarité négative simple brin
 - à génome segmenté
 - L pour *large*
 - M pour *medium*
 - S pour *small*

3



4

Le virus Schmallenberg, une nouvelle émergence chez les ruminants

5

Le début ...

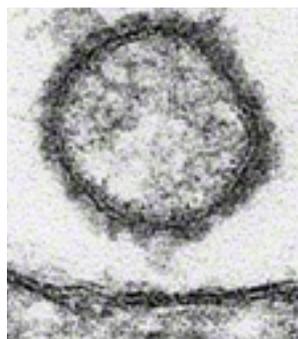
- Episodes cliniques inexpliqués aux Pays-bas et en Allemagne (été et automne 2011)(ProMed) :
- hyperthermie (>40°C), ↘ production lactée et diarrhée
- ± avortements
- Résultats négatifs pour la recherche de virus variés : BVD, FMD, BT, EHD, RVF, ...
- Isolement par une approche métagénomique d'un nouveau virus → le **SBV** par le FLI (29 nov 2011)¹

¹Hoffmann *et al* (2012). Novel orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011
Emerging Infectious Diseases, 18 : 469

6

Le SBV = orthobunyavirus

- Arbovirus appartenant à la famille des *Bunyaviridae*, genre *orthobunyavirus* (≈ 170 virus, 18 sérogroupes)
- Séro groupe SIMBU ➔ virus voisins :
 - Akabane (L: 69%), Sathuperi, Aino (M: 71%) & Tinaroo (origine : Japon & Australie)
 - Simbu (origine : Afrique du Sud)
 - Shamonda (S: 97%), Sabo, Sango & Shuni (origine : Afrique)
 - Oropouche virus (zoonose)
 - Cache Valley virus (origine : Texas)
- ➔ virus connus pour induire des anomalies congénitales (SNC)
- SBV = réassortant Sathuperi/ Shamonda ? Ou ancêtre du SHAV ?¹



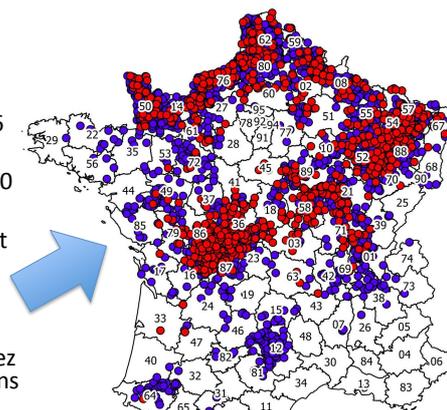
¹Goller et al (2012). Schmallenberg virus as possible ancestor of Shamonda virus. Emerging Infectious Diseases, 18 : 1644

7

La situation en France au 29 oct 2012

(<http://www.survepi.org/cerepi/>)

- 1ère alerte lancée par l'Anses dans le BE de décembre 2011
- Surveillance mise en place par la DGAL dès le 4/01/2012
- 1er foyer autochtone identifié le 26 janvier 2012 par le LNR
- 13 février : 94 élevages atteints (450 suspicions)
- Au 29 mai : **1829** foyers (+206) dont 1128 OV (0), 684 BV (+206) et 17 CAP¹
- Au 13 septembre : 3197 foyers +
- Arrêt de la notification officielle chez les ovins au 31 mai et chez les bovins au 31 août
- ... mais reprise de la surveillance par la plate-forme ESA au 1er nov



En bleu : foyers bovins
En rouge : foyers ovins

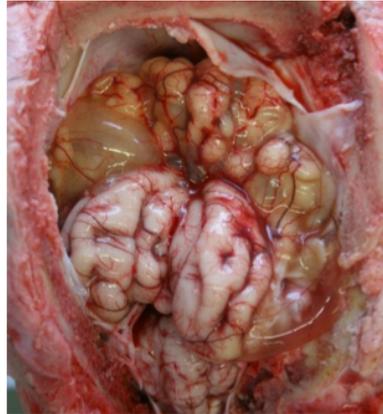
8

¹Dominguez, M., Hendrikx, P., Zientara, S., et al., (2012). Preliminary estimate of Schmallenberg virus infection impact in sheep flocks - France. Vet Rec. 27 oct

DÉFORMATION DE LA COLONNE VERTÉBRALE,
TORTICOLIS, BRACHYGNATHIE INFÉRIEURE &
ARTHROGRYPOSE



HYDRANENCÉPHALIE



9

Les vecteurs du SBV

- Le virus SBV a été identifié chez des moucheron du genre *Culicoïdes*¹ :
 1. *Obsoletus complex*
 2. *Obsoletus s.s.*
 3. *Dewulfi*
 4. *Chiopterus*
- Autres vecteurs ?

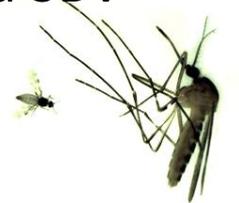
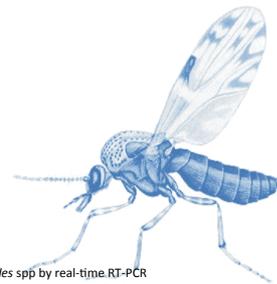


Figure 1 : Comparaison entre la taille d'un culicoïde (*Culicoides scoticus* Downes et Kettle 1952) (à gauche) et d'un moustique (*Culex* spp.) (à droite), toutes deux femelles.



10

¹De Regge N et al (2012). Detection of Schmallenberg virus in different *culicoides* spp by real-time RT-PCR Transboundary and Emerging Diseases, 59 : 471

SBV et BTV : beaucoup de similarités ...

- Espèces sensibles identiques
- Virus à génomes segmentés
- Arbovirus et vecteurs identiques
- Même zone d'émergence
- Anomalies congénitales (SBV >> BTV)
- Même capacité de dissémination
- Virus non zoonotiques¹

¹Reusken et al (2012). Lack of evidence for zoonotic transmission of Schmallenberg virus
Emerging Infectious Diseases, 18 : 1746

11

En conclusion ...

- Une vraie émergence
- Beaucoup de similarités avec la FCO
- Prélude à d'autres émergences virales ?
- Incertitudes sur l'évolution de la situation

12

Les hantavirus¹⁻²

¹Jonsson, C.B., Figueiredo, L.T., Vapalahti, O., 2010.
A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. Clin Microbiol Rev 23: 412-441.
²Mir, M.A., 2010. Hantaviruses. Clin Lab Med 30: 67-91.

13

Historique (1)

- 1^{ère} reconnaissance durant la guerre de Corée (1950-53) : 3000 militaires malades avec une fièvre hémorragique associée à un syndrome rénal ou HFRS (« hemorrhagic fever with renal sndrome » et sa forme moins sévère appelée NE pour « nephropathia endemica »)
- 2^{nde} épidémie en 1993 aux USA (région « Four corners ») : hantavirus pulmonary sndrome = HPS
- Mortalité allant de 12% à 60%
- Identification du virus responsable de l'épisode coréen en 1967 = **Hantaan virus** ou HNTV et son réservoir = *Apodemus agrarius*

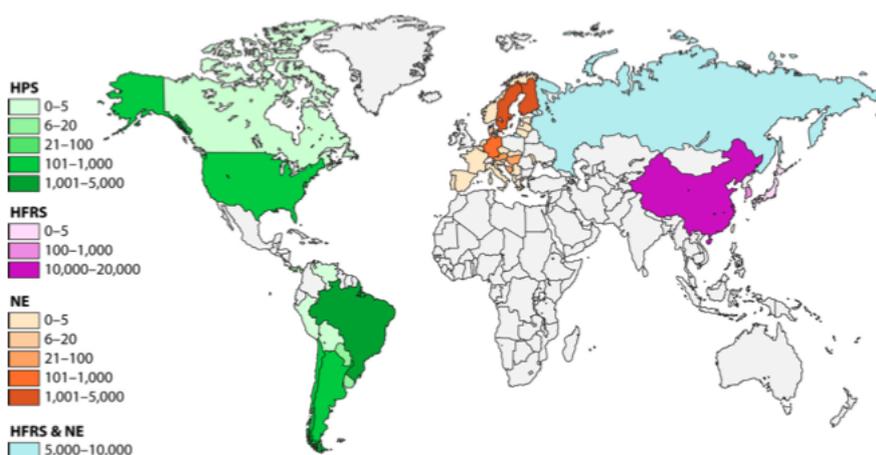
14

Historique (suite)

- Le virus **Sin Nombre** (SNV) a été identifié rapidement après l'épisode « Four corners »
- L'isolement de HTNV a conduit à l'identification d'autres virus :
 - **Dobrava virus** (DOBV) en Europe avec *Apodemus flavicollis*, *agrarius* & *ponticus* comme rongeurs réservoirs
 - **Seoul virus** (SEOV) avec le rat pour réservoir
 - **Puumala virus** (PUUV) avec *Myodes glareolus* (*ex Clethrionomys*) → à l'origine de la forme NE
- Tous ces virus seraient à l'origine de plus de 150 000 cas / an de HFRS (dont la moitié en Chine)
- Soit au total, >20 hantavirus identifiés en 2010 avec deux groupes :
 - Les virus de l'Ancien Monde (*Murinae* & *Arvicolinae*) : HNTV
 - Les virus du Nouveau Monde (*Sigmodontinae*): SNV
- Plus récemment, isolement d'hantavirus chez des insectivores (soricomorphes) et des chauve-souris

15

Répartition mondiale des différents syndromes à hantavirus

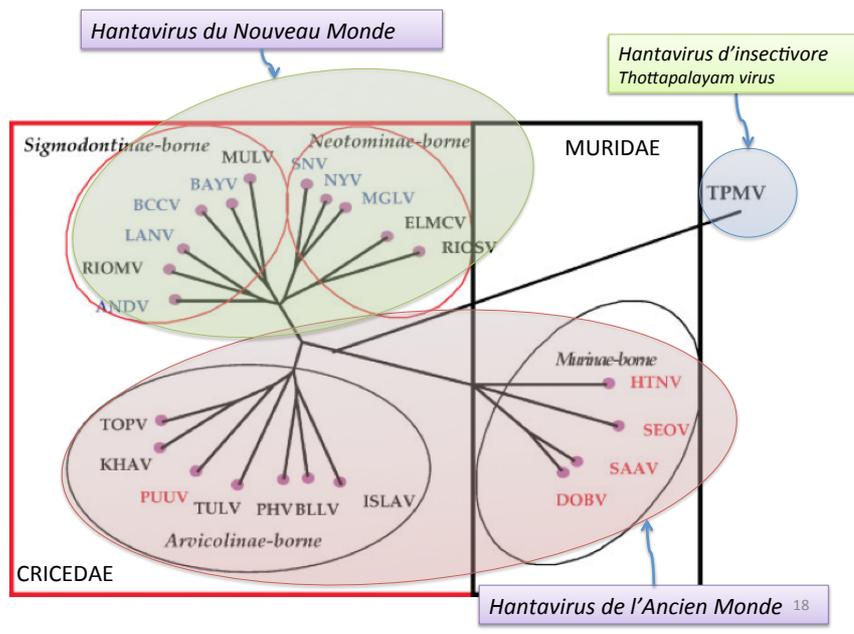


16

Liste des principaux hantavirus

Groupe Sous-Famille	Virus	Abréviation	Distribution	Rongeur hôte	Maladie associée
Ancien Monde					
<i>Murinae</i>	Hantaan virus	HTNV	Chine, Corée, Russie	<i>Apodemus agrarius</i>	HFRS
	Dobrava-Belgrade virus	DOBV	Balkans	<i>Apodemus flavicollis</i>	HFRS
	Seoul virus	SEOV	Mondiale	<i>Rattus</i>	HFRS
	Saaremaa virus	SAAV	Europe	<i>Apodemus agrarius</i>	HFRS
	Amur virus	AMRV	Russie (Est)	<i>Apodemus peninsulae</i>	HFRS
<i>Arvicolinae</i>	Puumala virus	PUUV	Europe, Asie, Amériques	<i>Myodes glareolus</i>	HFRS/NE
	Tula virus	TULV	Russie, Europe	<i>Microtus arvalis</i>	?
Nouveau Monde					
<i>Sigmodontinae</i>	Sin Nombre virus	SNV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus maniculatus</i>	HPS
	Monongahela virus	MGLV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus leucopus</i>	HPS
	New York virus	NYV	Amérique du Nord	<i>Peromyscus leucopus</i>	HPS
	Black Creek Canal virus	BCCV	Amérique du Nord	<i>Sigmodon hispidus</i>	HPS
	Bayou virus	BAYV	Amérique du Nord	<i>Oryzomys palustris</i>	HPS
	Andes virus	ANDV	Argentine, Chili	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HPS
	Bermejo virus	BMJV	Argentine	<i>Oligoryzomys choacoensis</i>	HPS
	Lechiguanas virus	LECV	Argentine	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	HPS
	Maciel virus	MCLV	Argentine	<i>Bolomys obscurus</i>	HPS
	Oran virus	ORNV	Argentine	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HPS
	Laguna Negra virus	LANV	Paraguay, Bolivie, Argentine	<i>Calomys laucha</i>	HPS

Phylogénie des hantavirus



Evolution des hantavirus

- Forte co-évolution entre l'hantavirus et son vecteur rongeur → *e.g.* les hantavirus d'*Apodemus* sont tous très proches phylogénétiquement
- Présence observée de nombreux variants chez le ou les rongeurs infectés → quasi-espèces
- Existence de quelques exemples de sauts d'espèces (*e.g.* entre *Microtus* et *Lemmus*)
- Existence aussi de réassortiments
- Tendance pour une appellation unique : « hantavirus disease »¹

¹Clement et al. (2011). A unifying hypothesis and a single name for a complex globally emerging infection : hantavirus disease
Eur J Clin Microbiol Infect Dis, nov 2011; DOI 10.1007/s10096-011-1456-y

Récents foyers d'hantavirus Yosemite Park – été 2012



Epidémiologie des infections à *Hantavirus* de l'Ancien Monde

- La plupart des cas de HFRS en Europe sont dus au virus Puumala (**PUUV**) (> 35 000 cas recensés jusqu'en 2006):
 - En Finlande surtout, Suède, Norvège
 - En Allemagne, en France & en Belgique (région des Ardennes), en Suisse
 - Pas en GB
- Autres infections à *Hantavirus* : **DOBV** (Balkans), **DOBV & SAAV** en Russie et pays limitrophes
- Le virus Seoul (**SEOV**) est prévalent chez les rats, mais sans réelle conséquence chez l'Homme

21

La situation en France

- Les hantavirus identifiés en France :
 - **PUUV** = > 1000 cas enregistrés par le CNR jusqu'en 2005
Présence de **TULV**¹
 - Présence de **SEOV** (décrit pour la 1^{ère} fois en 2004 par Heyman et al)²
 - Les séquences de PUUV et TULV indiquent une proximité avec les hantavirus isolés des pays voisins³
- Les vecteurs présents en France :
 - *Myodes glareolus* : PUUV; séroprévalence dans les Ardennes = 22,4%⁴
 - *Rattus norvegicus* : SEOV
 - *Microtus arvalis* : TULV
 - *Apodemus flavicollis* : DOBV (non identifié à ce jour en France)

¹Sauvage et al, 2002, Emerg Infect Dis, 8:1509; Mailles et al, 2005, MMI, 35:68; Mailles et al, EuroSurv, 29:21/07/2005)
²Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 23:711; ³Plyusnina et al, Virus Res, 129:58; ⁴Augot et al, Epidemiol Infect, 136:1638

22

L'approche de l'équipe PERS (*pour pathogènes émergents et rongeurs sauvages*)



1. Adossée à l'USC 1233 INRA/VAS
2. Focalisation sur l'espèce « rat brun = *Rattus norvegicus* »
3. Identification des virus et bactéries portés par les rats → approche par séquençage massif ou NGS (collaboration avec la PF2I)
4. Intérêt particulier (épidémiologie et phylogénie):
 - Pour les **hantavirus**
 - Et pour les leptospires
5. Interactions rat / pathogène → porteur et excréteur massif

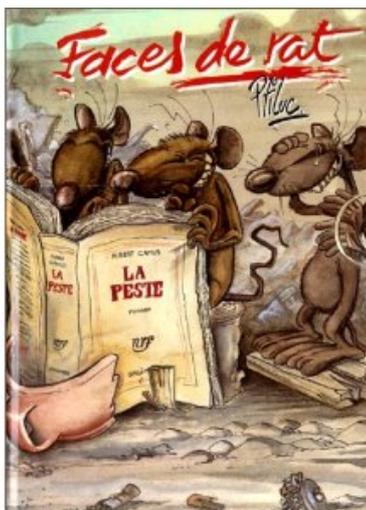
23

Les *Bunyaviridae*

- **Importance en santé publique** : agents zoonotiques / émergences
- **Importance en santé animale** : SBV, FVR / émergences
- **Importance scientifique** :
 - Modalités de l'émergence virale
 - Persistance chez le vecteur / maladie aigüe chez l'hôte occasionnel

24

**Merci pour
votre attention**



25