



HAL
open science

Les virus émergents : présentation du virus de Schmallenberg découvert chez des animaux d'élevage et analyse de sa progression en Europe et en France. Un exemple de réussite émergentielle ?

Jérôme Herzog

► To cite this version:

Jérôme Herzog. Les virus émergents : présentation du virus de Schmallenberg découvert chez des animaux d'élevage et analyse de sa progression en Europe et en France. Un exemple de réussite émergentielle ?. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01734142

HAL Id: hal-01734142

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734142>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 1^{er} juin 2016, sur un sujet dédié à :

**Les virus émergents : présentation du virus de
Schmallenberg découvert chez des animaux
d'élevage et analyse de sa progression
en Europe et en France.
Un exemple de réussite émergentielle ?**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par HERZOG Jérôme

né le 21 juin 1990 à METZ (57)

Membres du Jury

Président : M. DUVAL Raphaël,

Professeur des Universités
Président de la Commission de la Recherche
Responsable Pharma Plus ENSAIA

Juges : M. VARBANOV Mihayl,

Maître de Conférences
Responsable ERASMUS

Mme RICHARD-HEIT Martine,

Docteur en Pharmacie

M. CORSAINT Claude,

Docteur Vétérinaire

Mlle GRZUNOV Fanny,

Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur Raphaël DUVAL,

Professeur des Universités de microbiologie clinique,

Président de la Commission de la Recherche,

Responsable Pharma Plus ENSAIA à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,

Pour la qualité de vos enseignements durant mon cursus universitaire,

Que ce travail soit l'expression de mon plus grand respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur Mihayl VARBANOV,

Maître de Conférences d'immuno-virologie,

Responsable ERASMUS à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir proposé de travailler sur ce sujet de thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de le diriger et de l'encadrer,

Pour votre implication et la rapidité de vos réponses et corrections,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mon membre du jury, Madame Martine RICHARD-HEIT,

Docteur en Pharmacie, titulaire à la pharmacie Richard-Heit à Delme,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury,

Pour m'avoir encadré durant tous les stages universitaires,

Pour m'avoir initié et formé à notre métier,

Pour la confiance que vous m'avez accordée lors de mes premiers remplacements,

Pour votre gentillesse et vos conseils si précieux,

Je vous prie de recevoir en retour le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

A mon membre du jury, Monsieur Claude CORSAINT,

Docteur Vétérinaire à la clinique vétérinaire de Delme,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury,

Pour votre disponibilité, votre sympathie et vos connaissances partagées sur le sujet,

Veillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

A mon membre du jury, Mademoiselle Fanny GRZUNOV,

Docteur en Pharmacie, adjointe à la pharmacie Roser-Grosse à Yutz,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury,
Pour notre amitié et ta gentillesse,
Je te remercie de bien vouloir juger mon travail.

A mes parents,

Pour avoir su m'inculquer de vraies valeurs,
Pour m'avoir permis de devenir celui que je suis aujourd'hui,
Pour avoir toujours fait passer le bonheur de vos enfants avant le reste,
Pour votre soutien sans faille et votre patience durant toutes ces années d'études,
Je ne le dirai jamais assez, mais vous ne pouvez imaginer à quel point je vous aime,
Ma réussite est avant tout la vôtre, je vous dédie aujourd'hui cette thèse.

A mes sœurs, Sophie et Cindy,

Pour votre gentillesse, votre présence et votre amour,
Pour avoir toujours rempli avec brio vos rôles de grandes sœurs,
A toi Sophie, pour m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, pour les
« on veut du résultat » et pour la relecture de cette thèse,
A toi Cindy, pour avoir su rester forte après les moments difficiles que tu as endurés,
pour ton courage et pour nos futures séances à la salle de sport,
Vous êtes mes exemples, je vous aime.

A mes neveux, Emma et Vincent,

Pour le bonheur que vous nous apportez au quotidien,
Pour m'avoir changé les idées dans les moments de doutes,
Je vous souhaite le meilleur dans votre vie.

A Sarah,

Pour l'amour dont tu me combles à chaque seconde,
Pour tes paroles réconfortantes, ton soutien et ta confiance en moi,
Pour ta générosité, ton grain de folie et notre complicité,
Pour les instants magiques passés avec toi et pour ceux que l'on vivra ensemble,
Pour Dexter, Jack Shephard, Ned Stark, Walter White et toutes nos soirées séries,
Pour notre futur chez nous et notre avenir à deux,
Merci tout simplement d'être toi et de me rendre heureux. Je t'aime ma chérie.

A mon oncle et ma tante,

Pour le gîte et le couvert durant mes semaines de stage et mes remplacements.

A mes amis de fac,

Geo, mon binôme de choc, pour nos séances de TP, nos fous rires et nos soirées raclette, le 2^{ème} étage de la résidence s'en souvient encore.

Fannette, pour notre complicité et tes mini-hamburgers. Merci de faire partie de ma vie et de supporter parfois mon sale caractère.

Célia et Gat, pour nos discussions hebdomadaires autour d'une bonne bière, je vous souhaite beaucoup de bonheur pour votre aventure en Nouvelle-Calédonie, vous allez me manquer... Revenez vite !

Pierrot, mon fouiny, pour notre statut quasi-professionnel au squash (ou pas) et pour les prochains matchs du FC Metz auxquels on assistera... en Ligue 1 !

Max, Jon, Justine, Mathilde, Alex, Amélie, Clément, Matthieu et Prisca, pour toutes ces soirées, ces délires et ces souvenirs. Même si la distance nous sépare et que nous nous voyons moins souvent, je ne vous oublie pas.

Merci d'avoir animé ces années d'études nancéennes et de les avoir rendues inoubliables.

A mes amis de Coin et Pournoy,

Didou et Timmy, pour toutes ces parties de belote endiablées, vivement la revanche !

Mary, pour ta bonne humeur, ton humour et ta joie de vivre.

Robinou, pour nos premières sorties, nos premières soirées et nos matchs PES.

Et au reste de la bande, je n'ai pas assez de place pour tous vous citer, mais c'est toujours un grand bonheur de vous retrouver.

A toute l'équipe de la Pharmacie Richard-Heit à Delme,

Pour votre accueil et votre gentillesse, c'est un plaisir de travailler et d'apprendre encore à vos côtés.

A toutes celles et à tous ceux qui ont compté pour moi et que je n'ai pas cité(e)s,

Merci de faire partie de ma vie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	10
INTRODUCTION	12
PARTIE I : GENERALITES SUR LES VIRUS EMERGENTS	14
1. Le concept de « maladie émergente »	15
1.1 Définition de l'émergence	15
1.1.1 Définition selon Stephen S. Morse	15
1.1.2 Définition selon l'OMS	16
1.1.3 Définition actuelle	17
1.2 Conditions requises à l'émergence	17
1.3 Facteurs favorisant l'émergence	18
1.3.1 Les facteurs anthropiques	19
1.3.1.1 La croissance démographique et la pauvreté	19
1.3.1.2 Les guerres et les instabilités politiques	20
1.3.1.3 Les mouvements de populations	21
1.3.1.4 Les conduites à risques	22
1.3.1.5 Les milieux et pratiques de soins	23
1.3.1.6 L'élevage intensif et/ou industriel des animaux	23
1.3.1.7 Les modifications des écosystèmes	24
1.3.1.8 Les risques futurs	25
1.3.1.9 L'augmentation de la susceptibilité de l'hôte	26
1.3.2 Les facteurs naturels	26
1.3.2.1 Les changements climatiques	26
1.3.2.2 La faune sauvage	27
1.3.3 Les facteurs en rapport avec l'agent pathogène	28
1.3.4 Quelques chiffres	29
2. Les virus émergents zoonotiques	31
2.1 Quelques rappels sur les virus	31

2.1.1	Structure et composition.....	31
2.1.1.1	Le génome.....	32
2.1.1.2	La capside.....	33
2.1.1.3	L'enveloppe.....	34
2.1.1.4	Les protéines non structurales	35
2.1.1.5	Autres constituants.....	35
2.1.2	Cycle viral	35
2.2	Une variabilité sans limites	38
2.2.1	Les mécanismes générateurs	38
2.2.1.1	Mutations	38
2.2.1.2	Recombinaisons.....	39
2.2.1.3	Réassortiments	40
2.2.2	Les "quasi-espèces"	40
2.2.3	Conséquences	40
2.3	Les étapes de l'émergence virale	41
2.3.1	Variabilité	42
2.3.2	Rencontre virus-cible.....	42
2.3.3	Franchissement de la barrière d'espèce	42
2.3.4	Transmission interhumaine	43
2.4	La réussite émergentielle	43
2.5	Caractéristiques du « parfait agent pathogène émergent »	44
PARTIE II : LE VIRUS DE SCHMALLEMBERG ET SON VECTEUR		45
1.	Le virus de Schmallenberg	46
1.1	Les circonstances de sa découverte	46
1.2	Analyse métagénomique	47
1.3	Classification	49
1.3.1	La famille des <i>Bunyaviridae</i>	49
1.3.1.1	Structure	50
1.3.1.2	Cycle de réplication.....	52
1.3.1.3	Propriétés physico-chimiques.....	53
1.3.2	Le genre <i>Orthobunyavirus</i>	54
1.3.3	Caractéristiques des virus proches du SBV.....	54
1.4	Un arbovirus.....	55

2.	Le vecteur	56
2.1	Systématique	56
2.2	Distribution	57
2.3	Morphologie des <i>Culicoides</i>	57
2.3.1	Stade mature.....	57
2.3.2	Stades immatures	58
2.3.2.1	Les œufs	58
2.3.2.2	Les larves.....	58
2.3.2.3	Les nymphes.....	58
2.4	Biologie et écologie	59
2.4.1	Cycle de reproduction	59
2.4.2	Habitats.....	60
2.4.2.1	Gîtes larvaires	60
2.4.2.2	Gîtes de repos.....	61
2.4.3	Nutrition.....	62
2.4.4	Facteurs influençant.....	63
2.5	Rôle pathogène.....	63
2.5.1	Piqûre	63
2.5.2	Transmission d'agents pathogènes	64
2.5.2.1	Compétence et capacité vectorielles	64
2.5.2.2	Exemples	64
PARTIE III : EXPRESSION CLINIQUE, PATHOGENIE ET DIAGNOSTIC		65
1.	Mode de transmission	66
1.1	Transmission horizontale.....	66
1.2	Transmission verticale.....	67
1.3	Transmission vectorielle	68
2.	Espèces atteintes.....	68
2.1	Espèces sensibles.....	68
2.2	Espèces réceptives	69
2.3	Un risque pour l'Homme ?.....	70
3.	Expression clinique	70
3.1	Forme inapparente.....	70
3.2	Forme aiguë.....	71

3.2.1	Enquête de terrain.....	71
3.2.2	Infections expérimentales.....	72
3.2.2.1	Chez les bovins.....	72
3.2.2.2	Chez les ovins.....	73
3.2.2.3	Chez les caprins.....	73
3.2.3	Bilan.....	74
3.3	Forme congénitale.....	75
3.3.1	Lésions macroscopiques.....	75
3.3.1.1	Au niveau musculo-squelettique.....	75
3.3.1.2	Au niveau du système nerveux central.....	77
3.3.2	Lésions microscopiques.....	78
3.3.2.1	Au niveau musculo-squelettique.....	78
3.3.2.2	Au niveau du système nerveux central.....	79
3.3.3	Autres symptômes.....	79
4.	Pathogénie.....	79
4.1	Tropisme cellulaire et dissémination du SBV.....	79
4.2	Conséquences hypothétiques d'une infection <i>in utero</i>	80
4.3	Variabilité du SBV.....	81
5.	Diagnostic.....	81
5.1	Diagnostic de laboratoire.....	81
5.1.1	Méthodes directes.....	81
5.1.1.1	RT-PCR en temps réel.....	81
5.1.1.2	Isolement viral.....	83
5.1.2	Méthodes indirectes.....	83
5.1.2.1	Séroneutralisation.....	83
5.1.2.2	Test ELISA.....	84
5.1.2.3	Immunofluorescence indirecte.....	84
5.1.3	Choix de la méthode et interprétation.....	85
5.2	Diagnostic différentiel.....	86
PARTIE IV : EMERGENCE DU VIRUS ET MOYENS DE LUTTE.....		87
1.	L'émergence du virus et sa progression.....	88
1.1	Au niveau de l'Europe.....	88

1.1.1	Progression spatio-temporelle.....	88
1.1.1.1	Détection des premiers cas.....	88
1.1.1.2	Les pays touchés durant l'été 2012.....	90
1.1.1.3	Les pays atteints lors de la saison 2012/2013.....	91
1.1.1.4	Les pays atteints lors de la saison 2013/2014.....	92
1.1.2	Evolution du nombre de foyers.....	92
1.1.3	Conclusion sur la circulation du virus en Europe et perspectives.....	95
1.2	En France.....	96
1.2.1	La première saison de circulation du SBV.....	96
1.2.1.1	Organisation de la surveillance.....	96
1.2.1.2	Résultats de la surveillance.....	97
1.2.1.3	Bilan de la « première vague ».....	99
1.2.2	La deuxième saison de circulation du SBV.....	100
1.2.2.1	Organisation de la surveillance.....	100
1.2.2.2	Résultats de la surveillance.....	101
1.2.2.3	Bilan de la « deuxième vague ».....	104
1.2.3	La troisième saison de circulation du SBV.....	104
1.2.3.1	Organisation de la surveillance.....	104
1.2.3.2	Résultats de la surveillance.....	105
1.2.3.3	Bilan de la « troisième vague ».....	107
1.2.4	La quatrième saison de circulation du SBV.....	107
1.2.4.1	Organisation de la surveillance.....	107
1.2.4.2	Résultats de la surveillance.....	108
1.2.4.3	Bilan de la « quatrième vague ».....	109
1.2.5	Conclusion sur la circulation du virus en France et perspectives.....	110
2.	Les moyens de lutte contre le virus.....	111
2.1	La vaccination.....	111
2.1.1	Quels animaux vacciner ?.....	112
2.1.2	Présentation des vaccins.....	112
2.1.2.1	Bovilis® SBV.....	113
2.1.2.2	SBVvax®.....	113
2.1.2.3	Zulvac® SBV.....	114
2.1.3	Le devenir des vaccins.....	115
2.2	La lutte antivectorielle.....	116

2.2.1	La lutte environnementale	116
2.2.2	La lutte mécanique	116
2.2.3	La lutte chimique	116
2.2.3.1	Epandage d'insecticides dans l'environnement	116
2.2.3.2	Traitement des animaux.....	117
2.2.4	Autres méthodes	117
2.2.4.1	Le piégeage lumineux	117
2.2.4.2	L'adaptation des programmes de reproduction.....	118
CONCLUSION		119
ANNEXES.....		121
BIBLIOGRAPHIE.....		124

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des interactions entre les trois conditions indispensables à l'émergence d'une pathologie infectieuse	18
Figure 2 : Coïncidence entre zones de conflit et zones où se sont déclarées des épidémies de maladies émergentes en Afrique	20
Figure 3 : Camp de réfugiés au Soudan du Sud	22
Figure 4 : Elevage intensif de volailles en Roumanie.....	24
Figure 5 : Relations phylogénétiques entre le SBV et les autres Orthobunyavirus des sérogroupes <i>Simbu</i> , <i>Bunyamwera</i> et <i>California</i>	48
Figure 6 : Génome des virus de la famille des <i>Bunyaviridae</i>	51
Figure 7 : Structure des virus de la famille des <i>Bunyaviridae</i>	52
Figure 8 : Cycle de répliation des virus de la famille des <i>Bunyaviridae</i>	52
Figure 9 : Comparaison de la taille d'un culicoïde à celle d'un moustique	57
Figure 10 : Œufs, larves et nymphes de <i>Culicoides nubeculosus</i> en élevage	58
Figure 11 : Cycle biologique des culicoïdes	60
Figure 12 : Exemples de gîtes larvaires	61
Figure 13 : Culicoïdes se gorgeant de sang.....	62
Figure 14 : Détection sanguine du génome du SBV par qRT-PCR chez trois veaux infectés expérimentalement.....	72
Figure 15 : Détection sanguine du génome du SBV par qRT-PCR chez six caprins infectés expérimentalement.....	74
Figure 16 : Arthrogrypose chez un agneau et un veau.....	75
Figure 17 : Agneau infecté par le SBV atteint de torticolis et d'arthrogrypose	76
Figure 18 : Brachygnathie inférieure chez un veau infecté par le SBV	76
Figure 19 : Porencéphalie chez un agneau infecté par le SBV	78
Figure 20 : Conséquences hypothétiques d'une infection <i>in utero</i> par le SBV, pour les bovins et les petits ruminants.....	80
Figure 21 : Premiers pays atteints par le SBV au 30 avril 2012	90
Figure 22 : Nouveaux pays atteints par le SBV au 31 octobre 2012	90

Figure 23 : Nouveaux pays atteints par le SBV au 30 avril 2013.....	91
Figure 24 : Nouveaux pays atteints par le SBV au 30 septembre 2013	92
Figure 25 : Distribution du nombre de foyers de SBV confirmés par semaine en Europe de septembre 2011 à avril 2013, toutes espèces confondues	94
Figure 26 : Répartition géographique des foyers de SBV congénital en France du 4 janvier au 31 août 2012	98
Figure 27 : Semaines de naissance des premiers agneaux malformés du 1 ^{er} janvier au 31 mai 2012	98
Figure 28 : Semaines de naissance des premiers veaux malformés du 1 ^{er} janvier au 31 août 2012	99
Figure 29 : Répartition géographique des départements en fonction de la zone de surveillance pour la saison II	101
Figure 30 : Répartition géographique des foyers de SBV congénital en France du 1 ^{er} septembre 2012 au 31 août 2013.....	102
Figure 31 : Semaines de naissance des premiers agneaux et chevreaux malformés du 1 ^{er} septembre 2012 au 31 août 2013.....	103
Figure 32 : Semaine de naissance des premiers veaux malformés du 1 ^{er} septembre 2012 au 31 août 2013	103
Figure 33 : Répartition géographique des foyers de SBV congénital en France du 1 ^{er} septembre 2013 au 31 août 2014.....	105
Figure 34 : Semaines de naissance des premiers agneaux et chevreaux malformés du 1 ^{er} septembre 2013 au 31 août 2014.....	106
Figure 35 : Semaines de naissance des premiers veaux malformés du 1 ^{er} septembre 2013 au 31 août 2014	106
Figure 36 : Situation départementale vis-à-vis du SBV congénital lors de la saison IV	108
Figure 37 : Nombre de foyers et nombre de suspicions de SBV congénital enregistrés du 1 ^{er} septembre 2014 au 31 août 2015.....	109
Figure 38 : Flacon de SBVvax [®] qui fut commercialisé en France.....	114
Figure 39 : Piège utilisé pour la surveillance des culicoïdes	118

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des principaux déterminants responsables de maladies infectieuses émergentes.....	30
Tableau II : Les différents types d'acides nucléiques viraux	33
Tableau III : Analyse des quatre bibliothèques génomiques obtenues à partir des deux échantillons	47
Tableau IV : Caractéristiques de quelques <i>Orthobunyavirus</i> du sérogroupe <i>Simbu</i> proches du SBV	54
Tableau V : Types d'analyse à réaliser et interprétation des résultats en fonction du contexte	85
Tableau VI : Nombre de foyers de SBV confirmés dans les 22 pays concernés par le virus au 30 avril 2013.....	93
Tableau VII : Nombre d'élevages de ruminants domestiques atteints par la forme congénitale du SBV en France lors de la première vague de circulation du virus	97
Tableau VIII : Nombre d'élevages de ruminants domestiques atteints par la forme congénitale du SBV en fonction des zones de surveillance lors de la deuxième vague de circulation du virus.....	102
Tableau IX : Evolution du nombre de foyers de SBV congénital confirmés depuis la première saison de surveillance	110

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide ribonucléique

ARNc : Acide ribonucléique complémentaire

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AFSCA : Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (Belgique)

BfR : *Bundesinstitut für Risikobewertung* - Institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques

BHM : Barrière hémato-méningée

CERVA : Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (Belgique)

CGFB : Centre de Génomique Fonctionnelle Bordeaux

CIRAD : Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement

CVI : Institut Vétérinaire Central des Pays-Bas

ECP : Effet cytopathique

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

ESB : Encéphalopathie spongiforme bovine

FCO : Fièvre catarrhale ovine

FLI : Institut Friedrich-Loëffler

GDS : Groupement de défense sanitaire

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IM : Intramusculaire

IMT : Institut de Médecine Tropicale d'Anvers

IST : Infection sexuellement transmissible

IV : Intraveineux

MIE : Maladie infectieuse émergente

LCR : Liquide céphalo-rachidien

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OIE : Organisation Mondiale de la Santé Animale (anciennement Office international des épizooties)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

qRT-PCR : *Reverse Transcriptase* PCR en temps réel ou RT-PCR quantitative

RNP : Ribonucléoprotéine

SBV : Virus de Schmallenberg

SC : Sous-cutané

Sida : Syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : Système nerveux central

SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHC : Virus de l'hépatite C

VMT : Virus de la mosaïque du tabac

INTRODUCTION

Les grandes « pestes » de l'Antiquité, la fièvre jaune en Afrique au XVI^{ème} siècle, la dengue en Asie du Sud-Est et en Amérique du Nord au XVIII^{ème}, la poliomyélite en Europe au XIX^{ème}... Depuis l'origine de l'humanité, l'Homme doit faire face à l'apparition de virus particulièrement destructeurs. On parle alors de virus émergents. Ces derniers peuvent surgir n'importe quand, être cantonnés à une région du globe ou bien s'étendre sur plusieurs continents.

Le combat livré par l'Homme n'est qu'un perpétuel recommencement. Lorsqu'une épidémie semble définitivement éradiquée, un autre fléau menace d'apparaître : une « guerre sans fin ».

L'amélioration des conditions de vie et la mise au point de nombreux vaccins ont permis à partir du XIX^{ème} siècle de se défendre contre les infections virales, laissant penser à l'Homme qu'il s'en débarrasserait. Mais avec le recul qui est le nôtre aujourd'hui, force est de constater que les modifications comportementales, environnementales et climatiques, l'importante croissance démographique ainsi que la capacité d'adaptation des virus sont autant de facteurs qui mettent perpétuellement l'Homme à l'épreuve de nouvelles menaces sanitaires. Cette réalité semble même s'accroître et s'accélérer ces cinquante dernières années.

L'espèce humaine n'est pas la seule à être atteinte par les maladies émergentes. Les végétaux et surtout les animaux peuvent l'être aussi. C'est d'ailleurs bien souvent de réservoirs animaux que proviennent la majorité des nouveaux germes chez l'Homme : l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et l'influenza aviaire étant des exemples de zoonoses récentes. D'autres au contraire n'affectent que l'animal, comme la fièvre catarrhale du mouton.

En 2011, un virus jusqu'ici inconnu émerge en Allemagne et aux Pays-Bas avant de s'étendre rapidement à l'Europe occidentale : le virus de Schmallenberg. Il impacte essentiellement les troupeaux ovins et bovins, moins les caprins, entraînant des malformations chez les nouveau-nés et des syndromes fébriles chez les adultes.

Quelles sont les origines de ce nouveau virus ? Quels dangers représente-t-il pour l'Homme et pour les animaux ? Va-t-il confirmer son émergence et s'implanter durablement en Europe ou disparaîtra-t-il rapidement ?

Pour répondre à ces questions, nous commencerons par définir la notion d'émergence, les facteurs y contribuant et le rôle des virus dans ce phénomène. La deuxième partie présentera le virus de Schmallenberg et son vecteur. Les manifestations cliniques de l'infection par le virus et les examens de laboratoires permettant de la diagnostiquer seront détaillés dans la troisième partie. Pour terminer, nous analyserons l'émergence du virus au niveau de l'Europe ainsi qu'au niveau de la France, et nous aborderons les moyens pouvant être mis en œuvre pour lutter contre le virus.

PARTIE I :
GENERALITES SUR LES VIRUS
EMERGENTS

1. Le concept de « maladie émergente »

Cette première partie concerne les maladies émergentes d'un point de vue général, aussi bien chez l'Homme que chez les animaux, afin de bien comprendre le mécanisme de l'émergence et les facteurs qui y contribuent.

1.1 Définition de l'émergence

Définir la notion d'émergence n'est pas chose aisée. La plus simple consisterait à dire qu'il s'agit de maladies jusqu'ici inconnues et qui apparaissent ou se révèlent subitement dans une zone de la planète. Mais cette définition est à nuancer : la notion en question est plus complexe.

1.1.1 Définition selon Stephen S. Morse

Même s'il faut reconnaître que Charles Nicolle en abordait les prémices dès 1930 dans son livre *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses* (NICOLLE, 1930), l'émergence reste un concept contemporain. Il a été formulé à Washington en 1989 par plusieurs organismes américains (les fondations Rockefeller, Forgy et l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses) lors d'une conférence portant sur les maladies nouvelles (SALUZZO, VIDAL et GONZALEZ, 2004).

Stephen S. Morse, aujourd'hui Professeur en épidémiologie clinique et virologie à l'école de santé publique Mailman de l'Université de Columbia (Etats-Unis), est l'un des fondateurs du concept. Il définit en 1993 les maladies émergentes comme des « infections récemment apparues dans une population, ou qui ont existé, mais dont l'incidence ou la zone géographique augmente rapidement ».

La notion réunit donc plusieurs types de pathologies :

- celles d'apparition soudaine, jusque-là inconnues, dont la médecine ignore les symptômes et conséquences : le virus du Sida au début des années 80, par exemple ;
- les maladies déjà étudiées, mais qui apparaissent pour la première fois dans une zone géographique jusqu'ici indemne : c'est le cas du virus West Nile, infection qui n'avait jamais été décrite aux Etats-Unis avant 1999 ;
- les infections connues depuis un certain temps, dont on vient juste d'identifier l'étiologie (maladie connue, virus nouveau) ou celles qui existaient sans être

diagnostiquées : cas des virus Ebola et Marburg qui sévissaient déjà avant leur découverte officielle ;

- les pathologies que l'on croyait éradiquées, mais qui ressurgissent, comme la fièvre jaune. On parle alors de « réémergence » (DEBROISE, 2009) (GESSAIN et MANUGUERRA, 2006).

1.1.2 Définition selon l'OMS

En 1996, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) élargit la définition : « Les maladies transmissibles émergentes et réémergentes sont des infections nouvelles ou réapparues ou devenues résistantes aux médicaments ou dont l'incidence a augmenté au cours des dix dernières années ou risque d'augmenter dans un avenir proche ».

Cette évolution, qui pourtant distingue les termes d'« émergence » et de « réémergence », n'est pas du goût de tous les virologues. Ces derniers lui reprochent d'englober toute la pathologie infectieuse présente ou future et la jugent insuffisamment précise, voire « extrêmement floue » en ce qui concerne certains termes (CHASTEL, 2006). Néanmoins, on notera l'apparition de la notion de « résistance aux médicaments », qui est toujours d'actualité notamment avec le virus du Sida, mais aussi avec d'autres agents pathogènes qui pourraient le devenir.

Suite à ce débat, de nombreuses autres définitions ont fleuri dans divers livres et publications, démontrant la difficulté à donner une définition universelle. Nous en retiendrons que l'aspect spatio-temporel est dans tous les cas primordial, et que l'augmentation de l'incidence de la maladie doit être significative, c'est-à-dire évaluée par rapport à une référence. Soit la maladie est totalement nouvelle (la référence est donc nulle), soit un certain nombre de cas existait déjà et forme cette référence (BARNOUIN et VOURC'H, 2004).

On peut donc dire que pour être qualifiée d'émergente, une pathologie doit voir son incidence augmenter significativement sur une période de référence fixée, au niveau d'une zone et d'une population données, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de la maladie en question (TOMA et THIRY, 2003).

1.1.3 Définition actuelle

A l'origine, le concept ne concernait que les maladies infectieuses humaines, mais il s'est depuis étendu aux maladies non infectieuses dont l'incidence a fortement augmenté et qui menace la santé publique, comme le diabète de type II ou l'obésité. Il s'applique aujourd'hui aussi aux maladies végétales et animales (BARNOUIN et SACHE, 2010).

La suite de ce travail ne concernera que les maladies infectieuses émergentes (MIE), et principalement celles d'origine virale. Nous garderons pour ces dernières la définition adoptée par la Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (CP-MIE), mise en place sous l'égide du ministère de la Recherche en 2006 (PEPIN, BOIREAU, BOUE *et al.*, 2007) : « Une maladie infectieuse émergente est un phénomène infectieux - ou présumé infectieux - inattendu (en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux connaissances de sa biologie), touchant l'Homme, l'animal ou les deux. Il peut s'agir :

- d'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée ;
- d'une maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné.

Elle peut résulter d'une modification qualitative ou quantitative des caractéristiques de l'agent infectieux, de la population touchée ou de son environnement » (HCSP, 2011).

1.2 Conditions requises à l'émergence

Les maladies infectieuses n'apparaissent pas dans n'importe quel cas. Elles sont le fruit d'un phénomène complexe nécessitant trois conditions indispensables :

- un agent étiologique : on entend par cela tout agent susceptible de nuire à l'état de santé d'un organisme vivant. Les bactéries, les virus mais aussi les champignons et les prions en sont des exemples ;
- un hôte susceptible : l'Homme, les animaux, les végétaux sont des cibles potentielles ;
- un environnement favorable : il permet à l'agent étiologique de se développer, de survivre et d'atteindre l'hôte. Il réunit pour cela un ensemble de facteurs propices à l'émergence que nous décrivons par la suite (AFSSET, 2006).

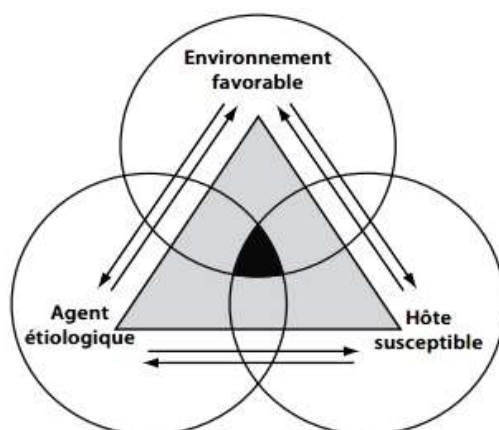


Figure 1 : Schéma des interactions entre les trois conditions indispensables à l'émergence d'une pathologie infectieuse (HCSP, 2011)

C'est uniquement lorsque les trois conditions sont réunies que la maladie peut se développer (intersection des trois cercles de la figure 1). Le processus d'émergence résulte alors d'une rupture de l'équilibre complexe existant entre ces trois éléments.

Le mode de transmission des maladies infectieuses varie en fonction de leur réservoir et parfois en fonction de leurs vecteurs (pour les maladies vectorielles). On donnera pour ces deux termes les définitions suivantes :

- Réservoir : support inerte (par exemple le sol) ou vivant assurant la survie d'un agent pathogène en tant qu'espèce. Si le réservoir disparaît, l'agent pathogène disparaît. Si le réservoir est une espèce animale, elle peut être sensible ou résistante à l'agent pathogène.
- Vecteur : tout ce qui permet le transport ou la transmission d'un agent pathogène. On distingue les vecteurs passifs ou mécaniques (l'eau, le vent, un individu non réceptif) des vecteurs actifs, qui multiplie l'agent pathogène (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

Dans certains cas, le réservoir peut également contaminer directement l'espèce-cible.

1.3 Facteurs favorisant l'émergence

Les facteurs d'apparition des maladies émergentes peuvent se classer principalement en deux grands ensembles : d'une part, les facteurs anthropiques (ceux dus à la présence de l'Homme) et d'autre part, les facteurs naturels. Précisons que ces deux ensembles s'avèrent étroitement liés. En effet, par ses actions, l'Homme entraîne de profondes modifications écologiques qui peuvent largement influencer les paramètres naturels d'émergence des

maladies. L'exemple de la production de gaz à effet de serre qui favorise le réchauffement climatique et par conséquent la dissémination de certains vecteurs illustre bien ces propos (SALUZZO, VIDAL et GONZALEZ, 2004).

Mais force est de constater que ces deux groupes de facteurs favorisants ne sont pas les seuls ; un troisième peut être cité, lié à l'agent étiologique lui-même.

1.3.1 Les facteurs anthropiques

« Les maladies émergentes ne sont généralement pas « nouvelles », elles sortent seulement de l'obscurité du fait des actions de l'Homme ».

Cette phrase prononcée par S.S. Morse démontre bien que l'Homme est l'artisan majeur de l'apparition des maladies émergentes. Contre son gré, en voulant améliorer son confort, sa rentabilité et sa productivité mais aussi en modifiant ses habitudes et son mode de vie, il remet en cause les grands équilibres de ce monde et fait parfois apparaître de nouvelles menaces. Sa responsabilité dans l'émergence est évidente dans la quasi-totalité des accidents épidémiques (GUALDE, 2006).

1.3.1.1 La croissance démographique et la pauvreté

Ce sont les facteurs clés dans l'émergence et la propagation des MIE, avec des impacts qui leur sont propres mais aussi des effets induits sur toutes les activités humaines (agriculture et élevage intensifs, guerres, commerce par exemple). Tout part de ce constat : la population mondiale, en perpétuelle augmentation et souvent défavorisée sur le plan économique et sanitaire, forme un vivier constamment renouvelé pour des émergences et des réémergences de micro-organismes infectieux (CHASTEL, 2006).

L'accroissement de la démographie pousse ces masses humaines à se concentrer dans les villes où les contacts entre personnes se multiplient (transports en commun, lieux publics entre autres). Cette promiscuité favorise la dissémination des agents infectieux transmissibles. Dans certaines zones du monde économiquement plus faibles (grandes mégapoles d'Asie et d'Afrique), le processus d'urbanisation est rapide et anarchique. Les populations y vivent dans des conditions précaires propices au développement de pathogènes (pas d'accès à l'eau courante, habitats insalubres, absence de traitements des ordures ménagères et des eaux usées).

Un autre exemple est la réémergence de la poliomyélite en 2013 en Syrie, où la couverture vaccinale a chuté durant la guerre civile. Avec l'exode des réfugiés syriens vers les pays voisins et l'Europe, le virus pourrait être réintroduit dans des zones exemptes de poliomyélite depuis de nombreuses années. Certains pays européens où la couverture vaccinale est faible, comme la Bosnie-Herzégovine, l'Ukraine et l'Autriche, sont particulièrement menacés (EICHNER et BROCKMANN, 2013).

1.3.1.3 Les mouvements de populations

Ils sont de deux types bien distincts :

➤ Les voyages

Leur fréquence et leur vitesse n'ont cessé de s'accroître au fil du temps. Pour le tourisme ou le travail, les gens se déplacent de plus en plus, parfois à destination de pays exotiques. Ces personnes se retrouvent quelques jours dans un nouvel écosystème, un nouvel environnement et au contact d'une population génétiquement différente avant de retourner chez elles : les risques y sont nombreux. Pourtant, bon nombre de voyageurs négligent les dangers potentiels inhérents à certaines zones du globe et ne prennent pas les précautions nécessaires (vaccins, médecine préventive, trousse de premiers soins...). En outre, avions ou bateaux peuvent véhiculer, en plus des passagers, toutes sortes de germes ou de vecteurs et les introduire dans les pays de retour, jusqu'ici indemnes : « Les microbes accompagnent tout ce qui voyage » (GUALDE, 2002).

➤ Les migrations forcées

Les populations sont parfois amenées à se déplacer pour fuir la misère, la famine, la guerre, une pression politique ou des zones de catastrophes naturelles. Ces crises humanitaires poussent sur les routes des cortèges de réfugiés, manquant d'eau potable, de nourriture et de soins. Les camps et les hébergements provisoires (figure 3) dans lesquels les conditions d'hygiène ne sont pas optimales, engendrent des situations de vulnérabilité en matière de santé. L'affaiblissement général de ces personnes malnutries vivant dans une grande promiscuité en fait alors des proies de choix pour tout pathogène (LALIBERTE, 2007).



Figure 3 : Camp de réfugiés au Soudan du Sud (ONU, 2012)

1.3.1.4 Les conduites à risques

Certains comportements ou habitudes de vie sont en cause dans l'émergence ou la réémergence d'agents infectieux tels que :

➤ Les pratiques sexuelles dangereuses

Selon l'OMS, elles sont un des facteurs de risque principaux pour la santé. Ceci est dû au fait qu'elles peuvent transmettre des infections sexuellement transmissibles (IST) lors de rapports sexuels non protégés. L'exemple du Sida est particulièrement parlant. Malgré une progression de l'utilisation du préservatif, notamment dans les pays fortement impactés par le VIH, ce dernier reste encore trop peu répandu. Certaines activités illégales comme le tourisme sexuel ou la prostitution accroissent le risque de contamination.

➤ La toxicomanie

Le partage d'aiguilles chez les toxicomanes amplifie la propagation de maladies transmissibles (notamment le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C) par l'échange de produits sanguins. En Europe, la réduction de l'usage de drogue par voie intraveineuse et du partage du matériel d'injection est devenue l'objectif premier des actions de santé publique dans ce domaine (OEDT, 2006).

➤ Certaines coutumes funéraires

Des pratiques consistant à toucher, laver ou embrasser le défunt lors de rites funéraires jouent un rôle dans la transmission de certains agents infectieux. C'est notamment le cas pour le virus Ebola. En effet, le corps de l'individu décédé peut encore abriter le virus et assurer sa propagation. D'une manière générale, le risque existe dès que les personnes sont en contact direct avec la dépouille (NIELSEN, KIDD, SILLAH *et al.*, 2015).

1.3.1.5 Les milieux et pratiques de soins

Des maladies sont parfois contractées au cours ou à la suite d'un séjour dans un établissement de soins. On parle alors d'infections nosocomiales. Les bactéries en sont le plus souvent responsables, alors que les champignons, les virus et les parasites ne sont que très rarement incriminés.

Certaines pratiques de soins, comme les transplantations d'organes et les transfusions sanguines par exemple, peuvent présenter davantage de risques. De nombreux scandales (« l'affaire du sang contaminé » dans les années 1980 et 1990) ont éclaté dans différents pays suite à la contamination accidentelle de milliers de patients par le VIH ou l'hépatite C. Dans les pays développés, les tests effectués sur le sang ont été depuis renforcés pour pallier les risques. Mais les accidents de transfusions persistent dans les pays en développement où les produits sanguins ne sont pas toujours contrôlés (DEBROISE, 2009).

1.3.1.6 L'élevage intensif et/ou industriel des animaux

Depuis longtemps, les systèmes industriels de production animale sont la norme dans les pays développés et se répandent de plus en plus dans les pays en développement. Pourtant, l'industrialisation du secteur de l'élevage, accentuée par l'augmentation de la population, entraîne des dégâts environnementaux à tous les niveaux (dégradation des sols, pollution de l'eau...) et s'avère être responsable de nombreuses maladies émergentes ou réémergentes dans le monde (BLACK et NUNN, 2009). En effet, les animaux y subissent une sélection génétique intense ayant pour conséquence une diminution de leur variabilité génétique. Ils sont alors moins aptes à faire face à de potentielles nouvelles pathologies.

Dans certains pays en voie de développement, les techniques d'élevages sont intensives mais ne sont pas encore industrialisées. Par souci de rendement, ces élevages rapprochent différentes espèces animales (porcs, volailles...) porteuses de maladies dans des conditions sanitaires insatisfaisantes. Le risque d'apparition d'un nouveau pathogène y est très élevé.

Le nombre colossal d'animaux élevés en confinement (figure 4), génétiquement très proches et soumis à une croissance précipitée, les rend donc vulnérables aux épizooties (épidémies animales). La forte circulation animale (commerce international) et les suivis sanitaires parfois insuffisants ne font qu'amplifier le problème (BARNOUIN et SACHE, 2010). Le danger est d'autant plus grand lorsque l'épizootie se transforme en zoonose, c'est à dire en maladie transmissible naturellement de l'animal à l'Homme. On citera les cas récents de la grippe aviaire et de la vache folle, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Actuellement dans les pays asiatiques, les élevages de volailles, souvent intriqués avec ceux de porcs domestiques, font peser une menace permanente de nouvelle pandémie grippale A.



Figure 4 : Elevage intensif de volailles en Roumanie (CNRS LE JOURNAL, 2014)

1.3.1.7 Les modifications des écosystèmes

Afin de satisfaire ses besoins en matière de nourriture, bois, eau douce ainsi que toute autre ressource, l'Homme a profondément modifié les écosystèmes : travaux de déforestation ou d'irrigations, intensifications agricoles, construction de routes ou de barrages... Par divers mécanismes, les perturbations qui s'ensuivent créent des conditions propices à l'introduction et à la propagation d'agents infectieux (HCSP, 2011).

Prenons l'exemple de la déforestation. Elle permet la mise en culture de nouvelles terres, mais ses effets néfastes sont nombreux. En effet, entre autres, elle contribue à modifier le nombre et la distribution de vecteurs de maladies et tend à les rapprocher de l'Homme. C'est le cas encore aujourd'hui avec le virus de la fièvre jaune en Afrique et en Amérique latine : suite aux actions de déforestation, certaines espèces de moustiques des genre *Aedes* et *Hæmagogus*, vectrices du virus, atteignent de nouvelles zones et y infectent la population (OMS, 2015a).

1.3.1.8 Les risques futurs

Comme si l'émergence spontanée de maladies infectieuses ne lui suffisait pas, il arrive que l'Homme "provoque" de lui-même les micro-organismes, de manière accidentelle ou volontaire. Il pourrait alors faire réémerger des virus connus, ou en faire apparaître des nouveaux (CHASTEL, 2006).

➤ Les manipulations à haut risque

Elles concernent particulièrement les laboratoires de recherche en virologie, qui concentrent de grandes quantités d'agents pathogènes. Ils ont pour fonction l'étude des nouveaux virus, la reconstruction d'anciens très virulents disparus depuis longtemps, les expérimentations sur les animaux... Bien sûr, tous ces travaux ont pour but de mieux connaître les virus, leur fonctionnement et la mise au point de vaccins ou d'antiviraux. Il n'empêche que des accidents de manipulations sont parfois la source de nouvelles contaminations, le personnel infecté se trouvant à l'origine de la diffusion de la maladie. Par inadvertance ou par malveillance, ces virus "échappés de laboratoire" peuvent se retrouver dans la nature. On citera l'exemple du virus de Marburg qui a provoqué une flambée de fièvre hémorragique en Allemagne en 1967. Et ce, suite à des travaux en laboratoire sur des singes verts africains importés d'Ouganda (DEBROISE, 2009) (CHASTEL, 2006).

➤ Les armes biologiques et le bioterrorisme

Après la Première Guerre mondiale, la plupart des grandes nations commencèrent à développer des programmes de recherches sur les armes biologiques. Ces derniers furent en plein essor lors de la "Guerre Froide" et une véritable course à l'armement naquit, les superpuissances soviétiques et américaines s'accusant mutuellement d'en utiliser sur des populations civiles comme au Laos, en Corée du Nord ou en Afghanistan (HERVE, HINTERMEYER et ROZENBERG, 2012).

L'objectif de ces armes est simple : introduire dans une population cible des maladies (charbon, peste, variole...) capables de l'anéantir. Faciles à préparer, peu onéreuses, elles restent difficilement contrôlables et mettent le monde en danger, y compris l'agresseur. Malgré une convention signée par plusieurs pays en 1975 afin de cesser leur production et leur détention d'armes biologiques, des programmes ont repris en 1984 et se poursuivent encore aujourd'hui, mêlant déni, mensonge et désinformation (DEBROISE, 2009). Le risque est d'autant plus grand si elles sont utilisées à des fins terroristes.

➤ La xénotransplantation

Transplanter chez l'Homme des organes, tissus ou cellules provenant d'animaux sauvages ou domestiques constitue un risque non négligeable. En effet, les greffons d'animaux peuvent héberger silencieusement de nombreux virus. La personne recevant la greffe, soumise à une très forte immunosuppression, s'avère alors une candidate idéale pour une zoonose (CHASTEL, 2006). Cette technique, bien que prometteuse pour pallier la forte demande de greffes, pose encore aujourd'hui des problèmes d'éthique et n'est qu'à son commencement.

1.3.1.9 L'augmentation de la susceptibilité de l'hôte

Les personnes souffrant de faiblesses immunitaires constituent une population de choix pour la possible émergence de pathogènes. Le principal mécanisme incriminé dans l'augmentation de la susceptibilité de l'hôte est l'immunodépression. Elle est acquise ou congénitale. Les traitements médicaux immunosuppresseurs, l'âge, la grossesse, des maladies chroniques évolutives (diabète, insuffisance rénale sévère par exemple) ou infectieuses sont des circonstances où l'immunité peut être réduite (HCSP, 2011).

1.3.2 Les facteurs naturels

1.3.2.1 Les changements climatiques

Même si cela est plus difficile à établir, il semblerait que l'évolution du climat joue un rôle important dans le développement de certaines maladies. En effet, le réchauffement climatique entraîne une augmentation significative de la température, ce qui provoque dans certaines zones du globe des sécheresses et dans d'autres, un accroissement du volume et de la force des précipitations. Or la chaleur et l'humidité sont idéales pour l'apparition et la dissémination des maladies infectieuses. La sécheresse fut par exemple responsable de l'encéphalite de Saint-Louis aux Etats-Unis en 1933 : elle a entraîné l'évaporation du contenu des égouts à ciel ouvert de la ville. Une conséquence en a été la concentration inédite en sels minéraux favorable à la prolifération d'un moustique (*Culex quinquefasciatus*), vecteur du virus à l'origine des encéphalites. Quant aux inondations et aux eaux stagnantes, elles peuvent véhiculer et abriter des vecteurs ou devenir de véritables bouillons de cultures pour des micro-organismes (SALUZZO, VIDAL et GONZALEZ, 2004).

En fait, ce sont surtout les arboviroses, c'est à dire les maladies transmissibles à l'Homme par piqûre d'un arthropode vecteur (moustique, tique, phlébotome...) qui risquent de voir leur épidémiologie augmentée par un réchauffement global. Les vecteurs hématophages de ces

dernières, fortement sensibles aux effets de la température et de l'humidité ambiante, verraient leur distribution géographique remaniée, leurs capacités reproductrices ainsi que leur faculté à transmettre l'agent infectieux augmentées. Le paludisme et la dengue seraient particulièrement concernés selon l'OMS. De plus, les variations climatiques influent sur les migrations des oiseaux ainsi que sur les périodes d'hibernation de certains petits mammifères comme les chauves-souris ou les rongeurs, potentiellement réservoirs de pathogènes (CHASTEL, 2006).

1.3.2.2 La faune sauvage

La plupart des maladies émergentes infectant l'Homme sont d'origine animale. On parle alors de zoonose. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE, car anciennement appelée Office international des épizooties), 60% des 1400 agents pathogènes humains sont d'origine animale et trois quarts des maladies animales émergentes peuvent contaminer l'Homme.

Tout comme les humains, les animaux qu'ils soient domestiques, d'élevage ou sauvages peuvent être porteurs de parasites ou d'autres micro-organismes. Bien souvent, ces derniers se sont adaptés à leurs hôtes et ne provoquent chez eux que de légers symptômes, voire aucun. Ceci ne s'applique pas à l'Homme lorsqu'il rencontre ces micro-organismes qui lui sont étrangers : leur virulence peut être bien plus importante. Bien que la majorité des maladies émergentes infectieuses soient transmises à l'Homme via l'animal, la surveillance des infections des animaux domestiques, tout comme celle des animaux sauvages, reste difficile. Parfois même, ces maladies sont mal étudiées, l'animal servant de réservoir à l'agent pathogène restant inconnu dans de nombreux cas (DEBROISE, 2009).

Nous avons vu précédemment que l'élevage de masse des animaux, poussé par l'explosion de la démographie, est générateur de maladies émergentes. La faune sauvage l'est aussi. Le danger principal vient du fait que les animaux sauvages peuvent jouer deux rôles clés dans l'émergence des maladies :

- d'une part celui de vecteurs, permettant la multiplication et la dissémination des agents infectieux. Ce rôle de "transporteurs" est assuré par une grande variété d'espèces, comme les mammifères, les oiseaux, les mollusques et les insectes (GUALDE, 2006). Parmi ces derniers, l'embranchement des arthropodes hématophages qui regroupe notamment les moustiques, les phlébotomes, les simulies, les acariens, les puces et les poux, est particulièrement spécialisé dans ce rôle. Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils se déplacent vite et passent souvent

inaperçus. La biologie du vecteur, sa distribution et son interaction avec l'agent pathogène déterminent la dynamique de transmission de ce dernier et donc le risque d'être contaminé. Pour qu'il y ait transmission, le vecteur infecté doit devenir infectant, ce qui ne pourra être accompli que s'il vit plus longtemps que la durée d'incubation du pathogène (COOSEMANS et VAN GOMPEL, 1998). De plus, les arthropodes hématophages ont la faculté de s'adapter à de nouvelles conditions environnementales ou d'augmenter leur résistance aux pesticides, ce qui en fait des menaces redoutables. On citera les moustiques qui transmettent des arboviroses comme le virus West-Nile ou la fièvre jaune ;

- d'autre part, le rôle de réservoir primaire de virus émergents. Pour cela, les rongeurs sauvages sont les plus efficaces. Mais il ne faut pas négliger les oiseaux et d'autres mammifères comme les singes ou les chauves souris. Ils permettent la survie et la conservation des virus. Les rongeurs sont par exemple réservoir d'arenavirus et d'hantavirus responsables de fièvres hémorragiques, alors que les oiseaux sauvages le sont pour les virus grippaux influenza virus A. Leur efficacité pour la conservation de ces agents infectieux vient du fait qu'ils supportent parfaitement l'infection. Ceci leur permet de les disséminer dans l'environnement par l'intermédiaire de leurs urines, leurs fientes et autres déjections riches en virions. Les espèces migratrices comme certains oiseaux ont la capacité de le faire sur de très grandes distances, amplifiant ainsi le phénomène. Aussi, les chauves-souris frugivores ou insectivores que l'on connaissait déjà en tant que réservoirs de nombreux virus (flavivirus, rhabdovirus, lyssavirus) ont vu leur importance épidémiologique étendue à plusieurs viroses émergentes (CHASTEL, 2006).

Du fait de sa large distribution et de ses déplacements, la faune sauvage joue donc un rôle clé dans la dissémination des virus. Elle participe à l'entretien dans la nature de ces derniers et parfois à leur dérivation vers l'Homme. Ce facteur d'émergence, comme celui des changements climatiques, est très difficile voire impossible à maîtriser par l'Homme.

1.3.3 Les facteurs en rapport avec l'agent pathogène

Grâce à de fréquentes mutations génétiques, les micro-organismes sont dotés de la capacité à évoluer et à s'adapter à de nouveaux environnements, ce qui est propice à l'émergence. Ils peuvent ainsi devenir plus virulents ou plus contagieux, produire de nouvelles toxines, changer d'apparence pour tromper la mémoire immunitaire de leurs hôtes ou en infecter de nouveaux, et parfois devenir pathogènes alors qu'ils ne l'étaient pas initialement.

Le développement de résistance aux antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux...) est l'exemple typique et préoccupant de l'adaptation des pathogènes à l'environnement. C'est au départ un phénomène naturel mais sa survenue, sa fréquence et sa propagation sont grandement accélérées par les actions de l'Homme : utilisation abusive et inappropriée des antimicrobiens, notamment dans l'élevage, mauvaises pratiques de lutte contre l'infection... (HCSP, 2011)

Le combat contre cette aptitude à se transformer et à produire des souches résistantes est devenu un enjeu essentiel pour l'Homme, mais qui reste cependant difficilement maîtrisable. Les exemples du VIH et du virus de l'hépatite C (VHC) parlent d'eux-mêmes. Cette résistance a de nombreux impacts, notamment l'augmentation du taux de mortalité et un accroissement des coûts de soins de santé. Elle touche davantage les économies en développement que celles des pays développés (OMS, 2015b).

Les virus, qui ont un taux de mutation largement supérieur à celui des bactéries, sont des candidats parfaits pour engendrer des maladies infectieuses émergentes et résistantes. Nous nous intéresserons en détail à cette faculté dans la seconde partie de ce chapitre dédiée aux virus émergents.

1.3.4 Quelques chiffres

Le travail de Woolhouse et Gowtage-Sequeria en 2005 a permis de cartographier 1407 agents infectieux affectant les populations humaines, sur la base d'analyses de la littérature scientifique récente. Sur ce total, 177 sont considérés comme émergents ou réémergents au cours de ces quarante dernières années. On y trouve :

- 208 virus et prions, dont 77 (37%) considérés comme émergents ou réémergents ;
- 538 bactéries, dont 54 (10%) considérées comme émergentes ou réémergentes ;
- 317 champignons, dont 22 (7%) considérés comme émergents ou réémergents ;
- 57 protozoaires, dont 14 (25%) considérés comme émergents ou réémergents ;
- 287 helminthes, dont 10 (3%) considérés comme émergents ou réémergents.

Parmi les 1407 pathogènes humains, 816 (58%) sont connus pour être zoonotiques. En comparaison, 130 (73%) des 177 agents pathogènes émergents ou réémergents le sont.

L'objectif du travail a consisté à répertorier les déterminants responsables de l'émergence et de la dispersion dans les populations humaines de ces 177 agents. Les déterminants ont ensuite été classés selon le nombre total d'occurrences de maladies différentes, dans

l'ordre décroissant (WOOLHOUSE et GOWTAGE-SEQUERIA, 2005). Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant :

Tableau I : Classification des principaux déterminants responsables de maladies infectieuses émergentes (WOOLHOUSE et GOWTAGE-SEQUERIA, 2005)

Rang	Déterminant (classé par ordre)	Exemples
1	Changements d'usages des sols, pratiques agricoles et agronomiques et procédés liés	Infection à virus Nipah en Asie du Sud-Est, ESB
2	Changements démographiques, sociétaux et comportementaux	Coqueluche humaine, VIH, syphilis
3	Précarité des conditions sanitaires	Choléra, tuberculose
4	Liés à l'hôpital (nosocomial) ou à des erreurs de soins et de pratiques	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5	Evolution des agents pathogènes (résistance aux antibiotiques, augmentation de virulence...)	ERG, Chikungunya, A/H1N1, H5N1
6	Contamination par les aliments ou l'eau	<i>E. Coli</i> , ESB, <i>Salmonella</i>
7	Voyages et échanges humains intercontinentaux	Dengue, grippe saisonnière, H5N1
8	Défauts, désorganisation des systèmes de santé et de surveillance	Maladie du sommeil en Afrique centrale, maladies à tique et tuberculose en ex-URSS
9	Transports économiques de biens commerciaux et d'animaux	Virus Monkeypox, H5N1, <i>Salmonella</i>
10	Changement climatique	Paludisme en Afrique de l'Est, dengue en Asie du Sud-Est, leishmaniose viscérale dans l'Europe du Sud (forte suspicion)

Cette étude nous fait tout d'abord remarquer que les virus ne sont pas majoritaires au niveau des agents infectieux impactant l'Homme, mais qu'ils sont pourtant les plus représentés au niveau des phénomènes d'émergence. Elle nous apprend aussi que trois quarts des maladies ayant émergé proviennent des animaux. Enfin, le résultat de l'étude est sans appel : c'est bien l'Homme qui, par ses actions, est à l'origine des phénomènes d'émergence. Le changement climatique pointe par exemple en dernière position du classement des déterminants de MIE, l'Homme occupant sans surprises les quatre premières.

2. Les virus émergents zoonotiques

2.1 Quelques rappels sur les virus

Un virus est un agent biologique et infectieux de très petite taille, parasite obligatoire des cellules. Libre en dehors de son hôte, c'est à dire à l'extérieur de la cellule qu'il infecte, un virus se résume à être une particule inerte, appelée virion, ne pouvant ni se reproduire ni persister de manière autonome. Ce n'est qu'à l'intérieur d'une cellule qu'il peut, à partir de son génome, se multiplier, survivre et parfois induire des perturbations responsables de maladies.

André Lwoff, biologiste et prix Nobel de médecine, propose dès 1953 une définition des virus, aujourd'hui unanimement reconnue, comportant quatre idées directrices :

- Un virus est une particule de petite taille (20 à 300 nm) pourvue d'une organisation particulière. Il ne renferme ni cytoplasme ni noyau, mais associe un acide nucléique (soit de l'ADN soit de l'ARN), des protéines et parfois des lipides en une structure définie et constante, dotée d'éléments de symétrie.
- Il possède une ou plusieurs protéines d'attachement spécifique à un récepteur de la cellule-cible lui permettant de s'y fixer et d'y exprimer son pouvoir pathogène.
- Il est dans l'incapacité de se diviser ou de croître. Il se reproduit uniquement à partir de son matériel génétique par réplication de son génome.
- C'est un parasite absolu de la cellule : il possède l'information nécessaire à la synthèse de ses propres constituants, mais n'a pas les moyens d'exprimer cette information sans la cellule qu'il infecte. Le virus ne peut donc se reproduire qu'au sein d'une cellule hôte vivante, en détournant et en utilisant à son profit les molécules de cette dernière (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012) (GESSAIN et MANUGUERRA, 2006).

2.1.1 Structure et composition

Les particules virales ont une structure caractéristique constituée de deux éléments constants : un acide nucléique ou génome entouré par une capsid. L'ensemble forme la nucléocapsid. Certaines espèces virales sont pourvues d'une enveloppe entourant la capsid : on parle alors de virus enveloppés, par opposition aux virus nus. Cette structure a pour rôle la protection du génome virale durant la phase extracellulaire et la reconnaissance des cellules qui permettront la multiplication du virus.

2.1.1.1 Le génome

Il code l'information génétique du virus et est constitué soit d'acide désoxyribonucléique (ADN) soit d'acide ribonucléique (ARN), mais jamais les deux simultanément. Cette information est transmise par réplication de l'acide nucléique et permet la synthèse des protéines virales. Les génomes viraux sont donc des segments d'acides nucléiques caractérisés par leur structure et par leur séquence nucléotidique (les bases azotées sont la thymine, l'adénine, la guanine et la cytosine pour l'ADN ; l'uracile remplace la thymine pour l'ARN).

Les acides nucléiques viraux peuvent avoir diverses conformations : la molécule peut-être simple brin (monocaténaire) ou double brin (bicaténaire), être linéaire ou circulaire, être continue ou comporter plusieurs segments, être de polarité positive (agit directement comme un ARNm, traduction directe possible), négative (nécessite d'être copiée en brin complémentaire positif) ou ambisens (association de cadres de lectures positifs et négatifs). La taille du génome est elle aussi très variable, mais tend toujours à être la plus petite possible étant donné la taille du virion. Les plus petits virus peuvent avoir l'équivalent de 3 ou 4 gènes alors que les plus grands en ont 200 (par exemple les poxvirus). Cela dit, ceci reste tout de même dérisoire si l'on compare aux 60 000 gènes des cellules humaines ou aux 4 000 gènes d'*Escherichia coli*. On notera que les génomes à ARN, plus fragiles que ceux à ADN, sont plus petits et codent pour moins de protéines que ces derniers (COLLIER et OXFORD, 2004).

Il existe donc une grande hétérogénéité dans la structure des génomes viraux. Le tableau II ci-dessous présente ces différentes structures qui, pour certaines inhabituelles, ne sont rencontrées ni chez les procaryotes ni chez les eucaryotes. Dans tous les cas, la structure et la taille du génome du virus conditionnent son organisation et en partie son mode de réplication, c'est à dire son degré d'indépendance vis à vis de la cellule hôte (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

Tableau II : Les différents types d'acides nucléiques viraux (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012)

	Structure	Polarité	Segmenté	Taille	Exemple
ARN	sb	+	non	8 kb	<i>Picornaviridae</i>
	sb, circulaire	-	non	1,7 kb	Virus de l'hépatite D
	sb	-	non	15 kb	<i>Paramyxoviridae</i>
	sb	-	oui	12 kb	<i>Orthomyxoviridae</i>
	db		oui	17 kpb	<i>Reoviridae</i>
ADN	sb, linéaire	+ ou -	non	5,5 kb	<i>Parvoviridae</i>
	db, linéaire		non	35 kpb	<i>Adenoviridae</i>
	db, linéaire		non	152 kpb	<i>Herpesviridae</i>
	db, circulaire		non	8 kpb	<i>Papillomaviridae</i>
	db partiel, circulaire		non	3,2 kpb	<i>Orthohepadnavirus</i>

sb : simple brin db : double brin kb : kilobase kpb : kilo paires de bases

2.1.1.2 La capside

Pour les virus nus comme pour les virus enveloppés, la capside est le constituant principal. Elle renferme et protège l'acide nucléique, avec qui elle forme la nucléocapside. C'est une structure polymérisée dont les protéines constituantes, appelées protomères, sont codées par le génome viral. Afin de former la capside, ces protomères vont s'auto-assembler en sous-unités nommées capsomères puis en capside. Pour les virus nus, certains éléments de la capside ont également une fonction de reconnaissance de la cellule-cible (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

Il existe différents types de structures capsidiques définies par la symétrie d'assemblage des capsomères. Ainsi, la grande majorité des virus peuvent être répartis en deux groupes : les virus à symétrie hélicoïdale et les virus à symétrie icosaédrique ou cubique (COLLIER et OXFORD, 2004).

➤ Symétrie hélicoïdale

C'est le cas, par exemple, du virus de la mosaïque du tabac (VMT). La capside est constituée d'un enchaînement de capsomères identiques se disposant en hélice autour d'un axe central creux, à l'image d'un escalier en spirale. L'acide nucléique, un ARN, est enroulé dans une gouttière hélicoïdale présente sur chaque capsomère. La structure obtenue est un filament creux rigide ("bâtonnet" du VMT) ou lâche (capside hélicoïdale des virus animaux) défini par son diamètre, le nombre de capsomères par tour d'hélice et la dimension du pas. Sa taille est dépendante de la taille de l'ARN génomique.

Les capsides à symétrie hélicoïdale n'existent pas chez les virus à ADN, ni chez les virus nus des mammifères. Elles sont donc retrouvées chez les virus animaux enveloppés à ARN, ainsi que chez les virus nus à ARN des végétaux (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012).

➤ Symétrie icosaédrique ou cubique

C'est la structure la plus fréquente. Elle peut être comparée à « une boîte protégeant l'acide nucléique viral ». Les capsomères forment une structure géométrique faite de triangles équilatéraux comportant 12 sommets, 20 facettes et 30 arêtes, nommée icosaèdre (MAMMETTE, 2002). Sur les faces et les arêtes, les sous-unités protéiques se regroupent par 6 pour former des capsomères appelés hexons. Au niveau des sommets, elles sont assemblées par 5 et forment des pentons. Selon les virus, le nombre de capsomères diffère : chaque capsidicosaédrique comporte toujours 12 pentons et un nombre variable d'hexons en fonction du nombre de triangulation (FLEURY, 2009).

Ces capsides sont retrouvées aussi bien chez les virus à ADN qu'à ARN, enveloppés ou non.

➤ Autres types de symétrie

Les structures hélicoïdale et icosaédrique présentées ci-dessus sont les deux plus courantes. Il est toutefois à noter que d'autres conformations sont possibles comme les capsides à symétrie mixte retrouvées chez les bactériophages caudés possédant une tête icosaédrique et une queue hélicoïdale, les capsides à structure complexe des *Poxviridae* et les capsides de structure inhabituelle tubulaire des *Torovirus* ou tronconique des *Lentivirus* (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012).

2.1.1.3 L'enveloppe

C'est une structure inconstante présente uniquement chez les virus dits « enveloppés ». De nature lipido-glucido-protéique, elle est acquise à la fin du cycle de multiplication par bourgeonnement de la nucléocapside à travers l'une des membranes de la cellule-hôte : cytoplasmiques, nucléaires, des vésicules de Golgi ou du réticulum endoplasmique. Y sont présents à sa surface des glycoprotéines ou spicules très antigéniques qui vont permettre la reconnaissance de la cellule-cible et la fixation du virus sur cette dernière. Une matrice protéique assure la cohésion entre la nucléocapside et l'enveloppe.

En raison de sa composition lipido-protéique, la présence de l'enveloppe rend les virus plus vulnérables à la dessiccation, aux détergents ou aux solvants : ils seront donc moins résistants dans le milieu extérieur. L'intégrité de l'enveloppe est indispensable au pouvoir infectieux du virus.

2.1.1.4 Les protéines non structurales

On les distingue des protéines structurales qui participent à l'édification de la particule virale (protéines de capsides, glycoprotéines d'enveloppe...). Ce sont les enzymes (polymérase, protéase...), les protéines de régulation ou les protéines chaperonnes qui interviennent dans la réplication virale. Bien qu'indispensables, les protéines non structurales ne sont généralement pas incorporées dans le virion. Elles peuvent l'être dans certains cas, en un petit nombre d'exemplaires, afin d'amorcer le cycle infectieux (COLLIER et OXFORD, 2004).

2.1.1.5 Autres constituants

Les virus peuvent contenir aussi des éléments d'origine cellulaire comme par exemple des lipides (constituant notamment l'enveloppe) ou des ions intervenant dans la structure de la capsid.

2.1.2 Cycle viral

En raison de leur parasitisme intracellulaire absolu, les virus ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule. L'expression du génome viral dans la cellule-hôte définit différents types d'interactions cellule-virus :

- le cycle productif ou lytique : il aboutit à la production de nouveaux virions et la plupart du temps à la mort cellulaire. La cellule infectée supportant cette multiplication virale est dite permissive ;
- le cycle abortif : le virus pénètre dans la cellule mais celle-ci, non permissive, ne permet pas l'expression de son génome et donc sa multiplication ;
- la transformation cellulaire : la cellule est non permissive, le virus ne se multiplie pas mais son génome persiste sous forme épisomique libre ou est intégré au génome cellulaire. Suite à l'expression de certains gènes viraux, les cellules infectées acquièrent des propriétés de croissance et d'immortalité analogues à celles des cellules cancéreuses. Ces virus sont dits "oncogènes" ;
- l'infection persistante : elle est qualifiée de latente lorsqu'après une primo-infection guérie, le virus persiste "caché" dans la cellule, indétectable. Mais à la suite de

stimuli, le virus est "réactivé" et un cycle lytique s'installe. Elle est qualifiée de chronique lorsque le virus est présent continuellement, notamment dans le sang, de la primo-infection aux stades avancées de la maladie (DECOSTER, 2001).

Malgré la grande diversité des stratégies de réplication, des étapes communes aux cycles infectieux de tous les virus existent :

➤ Adsorption et attachement

Le premier contact « virus-cellule » se fait via des interactions faibles non spécifiques entre des composants localisés à la surface du virion et de la cellule (protéines, lipides, polysaccharides). Il favorise la concentration des virions à la membrane plasmique mais ne permet pas leur pénétration dans le cytoplasme. C'est seulement lorsque des protéines d'attachement virales interagissent spécifiquement avec des récepteurs cellulaires que le processus infectieux peut débuter. Cette reconnaissance s'opère par l'intermédiaire des protéines de la nucléocapside pour les virus nus ou par des glycoprotéines d'enveloppe pour les virus en étant dotés. En temps normal, les récepteurs cellulaires sur lesquels le virus s'attache ont d'autres fonctions physiologiques pour la cellule (lectine, intégrine, transporteur par exemple). La présence ou l'absence de ces récepteurs est un élément crucial afin de déterminer le tropisme du virus, c'est à dire sa faculté à infecter un organisme et à y croître (SAIB, 2013).

➤ Pénétration

Suite à la reconnaissance spécifique de la particule virale par la cellule, son internalisation se fait selon trois mécanismes principaux :

- la fusion entre l'enveloppe du virion et la membrane cellulaire : la nucléocapside est libérée directement dans le cytoplasme cellulaire, exclusivement pour les virus enveloppés ;
- l'endocytose induite par le récepteur : le virus pénètre dans la cellule à l'intérieur d'une vésicule intracytoplasmique. Ce phénomène est observé à la fois chez les virus nus et enveloppés ;
- la translocation directe du virus entier ou du génome à travers la membrane cytoplasmique : possible chez certains virus nus (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012).

➤ Décapsidation

Elle correspond à la libération du génome viral dans le cytosol de la cellule hôte, suite à la dislocation totale ou partielle de la capsid. Dans certains cas, la décapsidation est concomitante à la pénétration, mais elle peut se produire plus tardivement dans le cytoplasme ou au niveau de la membrane nucléaire. Des protéases cellulaires, des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, acétylation...) ainsi que des modifications de l'environnement (acidification) favorisent le processus de décapsidation. Cette étape marque le début de la phase d'éclipse, période durant laquelle le virus se multiplie mais où aucune particule virale complète n'est visible (SAIB, 2013).

➤ Réplication, transcription et traduction

Ces trois mécanismes sont bien souvent intriqués : c'est la phase de multiplication proprement dite. Après avoir infecté une cellule, le virus doit atteindre deux objectifs, à savoir répliquer son génome ainsi que produire des enzymes et des protéines de structure (COLLIER et OXFORD, 2004).

Les modes de multiplication des virus à l'intérieur des cellules diffèrent grandement d'un genre à l'autre. Ainsi, David Baltimore a proposé une classification séparant les virus en sept groupes suivant leur type d'acide nucléique et leur schéma de réplication : les virus à ADN double brin, les virus à ADN simple brin, les virus à ARN de polarité positive, les virus à ARN de polarité négative, les virus à ARN bicaténaire, les Rétrovirus et les Pararétrovirus (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012). Nous n'entrerons pas dans le détail des différentes stratégies de multiplication, mais nous retiendrons les trois étapes essentielles que sont la réplication du génome viral, la transcription des nouveaux génomes en ARNm puis la traduction de ces ARNm en protéines par la machinerie cellulaire.

Pour la plupart des virus, le cycle de multiplication peut être divisé en deux périodes. La première phase aboutit à la synthèse des protéines dites précoces, ce sont les enzymes et les facteurs intervenant dans la réplication du génome. La seconde phase, dite tardive, conduit à la production des protéines structurales. La réplication se déroule le plus souvent dans le noyau cellulaire pour les virus à ADN, dans le cytoplasme pour les virus à ARN. Elle est accompagnée d'une inhibition des fonctions cellulaires.

➤ Maturation et assemblage

C'est la fin de la période d'éclipse. Les polyprotéines de structure et enzymatiques produites à l'étape précédente subissent une maturation par clivage protéolytique. Suite à l'action de

protéases virales ou cellulaires, ces précurseurs protéiques deviennent fonctionnels et migrent vers les sites de réplication (réplicases) ou d'assemblage (protéines de structures) (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013). Certains virus (comme les poliovirus) s'assemblent complètement dans le cytoplasme alors que d'autres (comme les adénovirus) sont principalement localisés dans le noyau (COLLIER et OXFORD, 2004). Les protéines de structures se regroupent en capsomères puis en capsides autour des nouveaux génomes ou forment une pro-capside perméable à l'acide nucléique, de manière autonome ou en impliquant des protéines cellulaires.

➤ Libération

Pour les virus enveloppés, l'assemblage se poursuit au niveau des membranes cellulaires où la capsid est entourée d'une bicouche phospholipidique. Les virions enveloppés sont ensuite libérés à l'extérieur de la cellule par bourgeonnement, directement au niveau la membrane plasmique, ou dans une vésicule de transport qui fusionne plus tard avec la membrane cellulaire (exocytose) (SAIB, 2013). Chez les virus nus, la libération se fait par lyse cellulaire.

2.2 Une variabilité sans limites

Les virus sont présentés dans de nombreux écrits et publications comme la plus grande menace dans l'émergence de nouvelles maladies. Cette "réputation" vient du fait qu'ils sont dotés d'une capacité considérable de réplication et d'une importante plasticité génomique. Ces deux caractéristiques confèrent aux virus leur pouvoir d'évolution et d'adaptation à de nouveaux environnements : ils pourront ainsi survivre, se multiplier, devenir plus virulents ou être capables d'infecter de nouveaux hôtes (DEBROISE, 2009). Différents mécanismes, essentiellement liés à la réplication virale et sa dynamique, sont impliqués dans la genèse de virus variants.

2.2.1 Les mécanismes générateurs

2.2.1.1 **Mutations**

Le taux de mutation des virus est 1 000 fois plus élevé que celui des bactéries (DEBROISE, 2009). Il est aussi plus important pour les virus à ARN que pour les virus à ADN. En effet, la fidélité de transcription des ARN polymérases virales est mauvaise et ces dernières ne possèdent pas de système de correction des erreurs de lecture, contrairement aux ADN polymérases. Les mutations telles que les délétions ou les insertions d'un ou plusieurs

nucléotides sont donc plus fréquentes chez les virus à ARN. Les virus à ADN évolueront quand à eux moins rapidement (COLLIER et OXFORD, 2004). Notons qu'il existe des régions du génome viral stables par nécessité. Ce sont par exemple celles correspondant aux protéines de capsides, indispensables à la bonne structure du virus : une mutation pourrait rendre impossible la reconstitution de la particule virale. On les oppose aux zones "hypervariables", comme par exemple les régions codant les glycoprotéines d'enveloppes externes : si une mutation affecte ces zones, la structure antigénique du virus peut varier et lui permettre d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Afin de visualiser le taux de mutation, une erreur de réplication se produit toutes les $10^4/10^5$ bases pour un virus à ARN, soit au moins une mutation par génome produit (LE FAOU, DELAMARE, FINANCE *et al.*, 2012). On constate d'ailleurs que la plupart des pandémies dans le monde sont le fruit de virus à ARN.

2.2.1.2 Recombinaisons

Plus rare que les mutations, ce mécanisme qui s'opère lors d'infections mixtes ou de co-infections se traduit par un échange de matériel génétique entre deux virus. Cela donne naissance à un descendant pourvu d'un acide nucléique qui provient des deux parents. Les génomes viraux recombinants ou mosaïques dérivent de virus de la même espèce (recombinaison homologue) ou d'espèces différentes (recombinaison hétérologue). La recombinaison entre deux virus différents reste néanmoins un processus rare (SALUZZO, VIDAL et GONZALEZ, 2004).

C'est notamment le cas lors de la vaccination orale contre la poliomyélite. Cette dernière entraîne une véritable infection mixte avec les trois sérotypes du poliovirus : des recombinaisons naturelles peuvent alors se produire entre les poliovirus type 2 et type 3 (MAMMETTE, 2002). Ainsi le virus recombinant issu du vaccin a provoqué plusieurs cas de paralysie poliomyélique. Ce fut notamment le cas dans les pays africains lors des campagnes d'éradication de la poliomyélite menées par l'OMS. L'objectif de cette dernière est d'ailleurs d'abandonner l'usage du vaccin trivalent et de favoriser le vaccin bivalent, qui ne contient pas le sérotype 2 du virus responsable de la plupart des flambées de poliomyélite induites par la vaccination. Ce vaccin oral n'est plus disponible en France mais reste toujours largement utilisé à l'échelle internationale (OMS, 2012). Des recombinaisons se produisent aussi chez les personnes infectées par plusieurs souches du VIH.

2.2.1.3 Réassortiments

Le mécanisme de réassortiment des gènes concerne principalement les virus à ARN dont le génome est segmenté. Il consiste en l'échange aléatoire de segments génomiques entre deux virus de même famille ou génétiquement proches au cours de la co-infection d'une même cellule (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013). Le résultat est l'apparition d'une nouvelle souche pouvant avoir des caractéristiques différentes de celles des virus parentaux. Les réassortiments génétiques ont notamment été démontrés pour le virus de la grippe A ainsi que pour les bunyavirus (MAMMETTE, 2002).

2.2.2 Les "quasi-espèces"

Cette importante plasticité entraîne l'apparition de souches nouvelles. C'est ainsi qu'à partir d'un virus préexistant, on retrouve chez un même hôte une multitude de virus variants se répliquant à grande vitesse : on parle alors de "quasi-espèces". Ce concept qui regroupe les différentes sous-populations d'un même virus infestant un même hôte a été élaboré afin de rendre compte de l'impressionnant potentiel d'évolution des virus. C'est essentiellement valable pour ceux dont les polymérases sont soumises à un fort taux d'erreurs (ASTIER, ALBOUY, MAURY *et al.*, 2001). Suivant les pressions de sélection, ces sous-populations seront soit stables, certaines étant plus représentées que d'autres, soit en perpétuel remaniement, leur distribution ne cessera alors de varier. Ainsi lorsqu'une modification confèrera un avantage sélectif à un virus mutant, ce dernier tendra à devenir la population dominante. A l'inverse, les mutants déficients seront éliminés. Les pressions de sélection sont nombreuses et fluctuent dans le temps et dans l'espace. En exemple, on citera les traitements antiviraux, les vaccins ou l'état immunitaire de l'hôte (HCSP 2011).

Une souche virale est donc une population de quasi-espèces, unique dans sa composition à un instant donné, mais qui va évoluer dès ses premiers cycles de réplication vers une autre population plus ou moins distante de la population mère, et ce, en fonction de son hôte et de son environnement (SALUZZO, VIDAL et GONZALEZ, 2004).

2.2.3 Conséquences

Nous avons vu que dans la plupart des cas, les infections ne sont pas dues à un seul virus, mais à une multitude de virus différents les uns des autres issus d'un « ancêtre commun ». Cela va avoir de nombreuses conséquences sur les stratégies de lutte contre les virus, et ceci à différents étages.

➤ Au niveau diagnostique au laboratoire

Les virus évoluent, leur tropisme cellulaire aussi. Les lignées cellulaires qui permettent la culture du virus et son isolement doivent être réévaluées. Il en est de même pour les réactifs immunologiques nécessaires au diagnostic direct : ceux-ci nécessitent d'être réadaptés régulièrement aux souches virales récentes circulantes, sous peine de ne plus répondre à leur objectif qui est la détection du virus.

➤ Au niveau prophylactique

La variabilité virale oblige à un réajustement des vaccins existants. C'est notamment le cas du vaccin antigrippal : sa composition est adaptée chaque année en fonction des souches circulantes de l'hiver précédent. La plasticité virale explique aussi la difficulté à mettre au point de nouveaux vaccins efficaces. L'exemple du VIH est particulièrement frappant. Il en est de même en matière de désinfection ou d'antisepsie : des souches virales peuvent devenir résistantes à certains antiseptiques, ce qui implique la révision des protocoles de désinfection des surfaces ou des instruments d'examen par exemple (MAMMETTE, 2002).

➤ Au niveau thérapeutique

Les traitements antiviraux ont pour objectif de détruire les particules virales, d'inhiber leur reproduction ou de bloquer leur transmission. Cependant, dans certains cas, ils peuvent entraîner la sélection de virus mutés résistant aux médicaments. Dès lors, la population virale porteuse de la mutation deviendra majoritaire et continuera à se développer dans l'hôte traité. Cette chimiorésistance est favorisée par les traitements antiviraux institués au long cours, utilisés à des doses non optimales ou dont l'observance est mauvaise. La résistance aux traitements médicamenteux est d'ailleurs devenue un problème majeur de santé publique. Des mesures sont prises afin de prévenir sa survenue, comme par exemple l'association de plusieurs antiviraux. La variabilité virale peut donc rendre subitement désuet un traitement antiviral jusque-là efficace (HCSP, 2011).

2.3 Les étapes de l'émergence virale

Une émergence virale vraie est le fruit d'une succession de quatre étapes essentielles. Celles-ci font intervenir de nombreux facteurs. Si le virus ne réussit pas l'une d'entre elles, son émergence sera avortée et il ne pourra prétendre à devenir pandémique.

2.3.1 Variabilité

La première étape est la faculté d'évolution du virus, sa capacité à produire une population virale hétérogène une fois l'hôte infecté : les virus néoformés ne doivent pas être strictement identiques sur le plan moléculaire. L'idée que l'ensemble des virus infectant l'organisme n'est pas clonal est prédominante. Les quasi-espèces, constamment enrichies au fur et à mesure de la réplication virale, constituent progressivement un immense réservoir de diversité. Ainsi, suivant les changements environnementaux, il existera toujours un variant adapté à ces nouvelles conditions et capable d'en contourner les contraintes.

2.3.2 Rencontre virus-cible

La deuxième étape est l'exposition d'un nouvel hôte au virus. Elle sera fonction des conditions environnementales, écologiques et sociologiques qui modifient la probabilité de cette rencontre, ainsi que des modalités de transmission du virus. Si le niveau d'exposition est trop faible, le virus ne pourra pas rentrer en contact avec sa nouvelle cible et donc l'atteindre (HERVE, HINTERMEYER et ROZENBERG, 2012).

2.3.3 Franchissement de la barrière d'espèce

Autrefois, l'hypothèse de la barrière d'espèce prônait l'impossibilité pour une maladie de se transmettre d'une espèce à une autre en raison du tropisme trop étroit des virus. Elle a depuis été remise en cause. Comme le souligne Claude Chastel, virologue et historien : « La prétendue barrière d'espèce, censée nous protéger des virus issus du monde animal, domestique ou sauvage, apparaît de plus en plus comme un concept ». En effet, la grande majorité des pathologies virales émergentes chez l'Homme sont des zoonoses. Il a donc fallu que le virus change d'hôte, qu'il se transmette d'un réservoir animal à l'Homme et qu'il soit capable de s'adapter à ce dernier : c'est le franchissement de la barrière d'espèce. Bien souvent, le virus est rapidement éliminé par l'Homme, qu'il y ait eu uniquement simple contact ou réelle infection virale. Mais dans le cas contraire, heureusement plus rare, il y a infection avec persistance de l'agent infectieux, ce qui mène à une possible émergence (GESSAIN et MANUGUERRA, 2006).

Cette troisième étape de l'émergence correspond donc à l'introduction du virus dans un nouvel hôte qui était jusqu'ici indemne et à l'établissement d'une infection active et productive. Elle va être fonction du spectre d'hôte du virus et de son niveau de spécialisation. On distinguera ainsi les virus spécialisés qui, du fait d'une longue adaptation co-évolutive, se

sont étroitement associés à un hôte particulier, des virus généralistes capables d'infecter un très grand nombre d'espèces différentes (CHASTEL, 2006).

2.3.4 Transmission interhumaine

C'est cette étape qui va déterminer la plus ou moins grande réussite émergentielle de la virose. La transmission interhumaine est la dernière condition pour qu'une maladie connaisse une expansion planétaire, c'est à dire qu'elle soit capable de se propager rapidement dans le temps et dans l'espace. Les modes de transmission d'un individu à un autre sont nombreux et varient en fonction du virus : contact direct avec des fluides corporels contaminés (sang, salive, aérosols et gouttelettes notamment), transmission sexuelle, transmission via un vecteur, transmission de la mère à l'enfant... Néanmoins, la voie de transmission d'homme à homme la plus efficace et la plus inquiétante est la voie aérienne (exemple du SRAS) (DEBROISE, 2009).

2.4 La réussite émergentielle

C'est uniquement lorsque l'agent viral a réussi ces quatre étapes que l'on pourra parler d'émergence réussie. L'importance de l'épidémie qui s'ensuit dépendra de plusieurs éléments tels que le mode de contamination, la charge virale infectante, la durée d'incubation, la stabilité des particules virales sous forme infectieuse dans l'environnement, la sévérité de la maladie et la variabilité génétique du virus. Ainsi, une infection respiratoire très productive diffusera plus rapidement qu'une infection peu productive se transmettant par voie sexuelle (HERVE, HINTERMEYER et ROZENBERG, 2012).

Les virus émergents sont classés en fonction du caractère plus ou moins achevé de leur réussite émergentielle, après un recul suffisant. Et ce, dans le but d'apprécier la menace réelle qu'ils représentent. Le classement comporte quatre catégories d'émergence :

- les émergences réussies : les plus simples à classer, elles se chiffrent en millions de sujets infectés. Ce sont les pandémies grippales, les virus du Sida, de l'hépatite C par exemple ;
- les émergences à fort potentiel de réussite : leurs dégâts sont plus modestes mais elles ont un important potentiel d'extension géographique. On y retrouve entre autres le virus West Nile, le SRAS, les fièvres hémorragiques Ebola et Marburg ;
- les émergences à potentiel de réussite limitée : contrairement à celles de la catégorie précédente, ces émergences sont dotées d'une forte mortalité et d'une forte

contagiosité mais d'une extension géographique limitée. Le nombre de décès ne dépasse pas quelques centaines. Cette incapacité à diffuser abondamment les empêche de coloniser d'autres régions du globe. Y sont classées par exemple la fièvre hémorragique du Venezuela et l'hantavirose respiratoire à virus Sin Nombre.

- Les émergences non réussies : importantes sur le plan théorique, elles n'ont pourtant pour le moment entraîné que des cas sporadiques. On citera le virus Hendra et le virus Sabiá.

Ce classement n'est pas figé et reste en perpétuel remaniement : une émergence répertoriée "à potentiel de réussite limitée" peut, sous l'effet de facteurs externes ou propres au virus, gagner du terrain. Au contraire, une émergence que l'on estimait à fort potentiel pourra subitement décliner (CHASTEL, 2006).

2.5 Caractéristiques du « parfait agent pathogène émergent »

Au vu des dernières grandes émergences et sur la base des données bibliographiques disponibles, le « portrait-robot » du probable futur agent pathogène émergent serait :

- un virus à ARN ;
- non spécialisé, à large spectre d'hôte sur le plan taxonomique ;
- doué d'une grande plasticité génétique ;
- utilisant des récepteurs cellulaires conservés sur le plan phylogénique ;
- d'origine animale, apte à franchir la barrière d'espèce ;
- capable de transmission interhumaine, mais limité dans un premier temps à de petites épidémies ;
- contagieux et à transmission respiratoire ;
- présent dans des zones géographiques subissant des bouleversements écologiques, démographiques ou sociétaux (MANUGUERRA, 2013) (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

PARTIE II :

LE VIRUS DE SCHMALLEMBERG **ET SON VECTEUR**

1. Le virus de Schmallenberg

1.1 Les circonstances de sa découverte

Tout débute durant l'été 2011, dans des élevages bovins laitiers situés de part et d'autre de la frontière entre l'Allemagne et les Pays-Bas. Des signes cliniques non spécifiques chez des vaches laitières sont rapportés par les éleveurs et les vétérinaires locaux : altération de l'état général, hyperthermie supérieure à 40°C, chute de production laitière et diarrhée aqueuse. Ces symptômes sont transitoires et semblent disparaître spontanément au bout de quelques jours, mais ils sont parfois accompagnés d'un avortement. De nombreux pathogènes sont alors soupçonnés, tels que les *Pestivirus*, le virus de la fièvre aphteuse, celui de la fièvre de la Vallée du Rift, l'herpèsvirus bovin de type 1 responsable de la rhinotrachéite infectieuse bovine ou le virus de la fièvre catarrhale ovine qui avait provoqué une épizootie majeure de 2006 à 2008 dans les mêmes régions. La recherche de l'agent causal se révèle néanmoins dans un premier temps infructueuse, aucun micro-organisme connu n'étant décelé sur les prélèvements recueillis. Les causes alimentaires et environnementales sont elles aussi écartées. La maladie est signalée pour la première fois le 15 novembre 2011 (BRUGERE-PICOUX et ANGOT, 2012).

C'est finalement au cours du mois de novembre 2011 que l'Institut Friedrich-Loëffler (FLI) met en évidence un supposé nouveau virus, à partir de l'analyse métagénomique de trois échantillons sanguins prélevés sur des vaches présentant les symptômes de la maladie. Le virus est baptisé virus Schmallenberg (SBV) en référence à la ville allemande du même nom située en Rhénanie du Nord-Westphalie, d'où provenaient les prélèvements ayant permis son isolement. Il est classé dans la famille des *Bunyaviridae*, genre *Orthobunyavirus*, séro groupe *Simbu* (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012).

Le 16 décembre 2011, l'Institut Vétérinaire Central des Pays-Bas (CVI) est le premier à signaler l'action tératogène du virus chez des ovins : depuis le début du mois, des agneaux d'une vingtaine d'élevages naissent avec d'importantes malformations (torticolis, hydranencéphalie, arthrogrypose). Là encore, le virus Schmallenberg est clairement identifié sur des prélèvements de cerveau de plusieurs agneaux mort-nés. Les mères ont vraisemblablement contracté le virus durant la gestation et l'ont transmis aux fœtus (DOMINGUEZ, 2012). Durant les mois suivants, d'autres pays européens confirment successivement des foyers de SBV sur leur territoire, témoignant d'une progression importante du virus.

1.2 Analyse métagénomique

La métagénomique est une discipline récente basée sur la technologie de séquençage à haut débit (NGS). Elle a pour objectif d'identifier la totalité de l'ADN ou de l'ARN des micro-organismes (bactéries, virus, champignons...) présents dans un échantillon (d'eau ou de sang par exemple) et d'en déterminer la composition en terme d'espèce (CGFB, 2014). Pour arriver à cela, l'ensemble du matériel génétique de l'échantillon est isolé puis amplifié par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Il est ensuite séquencé afin d'être comparé à une banque de données qui regroupe les séquences génomiques spécifiques de tous les organismes et micro-organismes déjà découverts. Ceci aboutit à l'identification des espèces de l'échantillon. La métagénomique permet aussi de découvrir des micro-organismes jusqu'ici inconnus et donne un premier aperçu de leur génome, comme ce fut notamment le cas avec le virus Schmallerberg.

En octobre 2011 dans une ferme proche de la ville de Schmallerberg, des prélèvements sanguins ont été réalisés sur trois vaches laitières présentant des signes cliniques suspects. Ces trois prélèvements ont été mélangés et ont constitué le premier échantillon analysé par le FLI. Un prélèvement a aussi été effectué sur un animal sain dans une ferme voisine et a servi d'échantillon témoin. Deux bibliothèques génomiques, l'une correspondant à l'ADN et l'autre à l'ARN, ont alors été obtenues pour chacun des deux échantillons (le pool de sang des trois vaches atteintes (BH80/11) d'une part et le sang de la vache indemne (BH81/11) d'autre part). Une par une, les quatre bibliothèques ont finalement été séquencées puis cartographiées. Les résultats obtenus sont exprimés dans le tableau suivant :

Tableau III : Analyse des quatre bibliothèques génomiques obtenues à partir des deux échantillons (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER et al., 2012)

Echantillon	Nombre de lectures	Eucaryotes	Archées	Bactéries	Virus	Non classés
BH 80/11 ARN (pool de sang des vaches atteintes)	27 413	12 296	4	13 363	55 (<i>Myoviridae</i> , <i>Siphoviridae</i> , <i>Podoviridae</i> , <i>Bunyaviridae</i> , <i>Retroviridae</i> , <i>Papillomaviridae</i>)	1 695
BH 81/11 ARN (sang de la vache indemne)	16 125	10 220	2	4 821	57 (<i>Myoviridae</i> , <i>Siphoviridae</i> , <i>Podoviridae</i> , <i>Retroviridae</i>)	1 025
BH 80/11 ADN (pool de sang des vaches atteintes)	77 929	59 308	3	95	3 (<i>Herpesviridae</i> , <i>Mimiviridae</i> , virus non classé)	18 520
BH 81/11 ADN (sang de la vache indemne)	89 728	79 742	9	44	1 (<i>Retroviridae</i>)	9 932

C'est uniquement dans la bibliothèque d'ARN préparée à partir de l'échantillon de sang des trois vaches atteintes qu'ont été détectées des séquences génomiques caractéristiques d'*Orthobunyavirus*. Elles sont comprises dans trois segments d'ARN de longueurs différentes : le segment S (*small*) constitué de 830 nucléotides, le segment M (*medium*) de 4415 nucléotides et le segment L (*large*) en comptant 6865. Ces segments ont ensuite été confrontés aux séquences génomiques connues de la base de données afin d'en apprendre davantage sur le virus. Ce dernier présente 97% d'homologie avec le virus Shamonda pour le segment S, 71% avec le virus Aino pour le segment M et 69% avec le virus Akabane pour le segment L. Les résultats démontrent ainsi la grande proximité entre le SBV et ces trois *Orthobunyavirus* du groupe *Simbu* (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012).

En raison du manque de publications sur les segments M et L du virus Shamonda, seul le segment S a été utilisé pour l'analyse phylogénétique du SBV. L'arbre (figure 5) a été obtenu à partir de l'alignement de la séquence du segment S codant pour la nucléocapside (702 nucléotides) avec les séquences des sérogroupes *Simbu*, *Bunyamwera* et *California*.

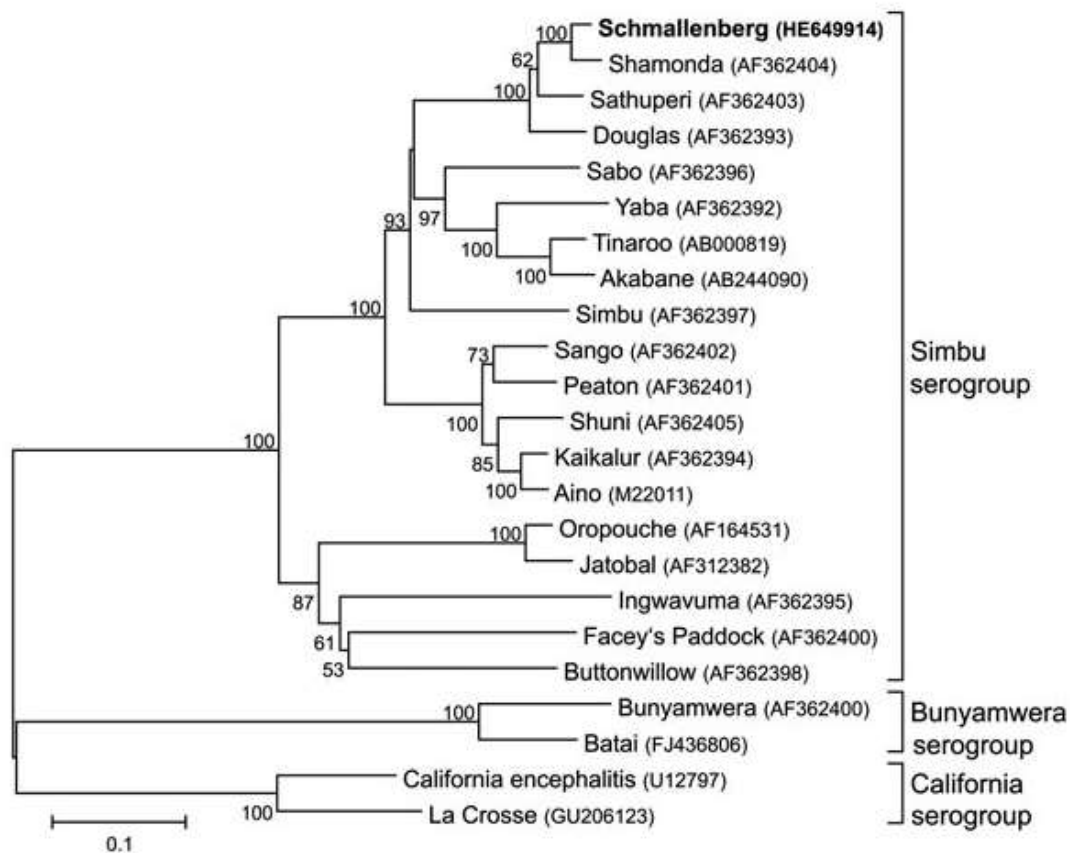


Figure 5 : Relations phylogénétiques entre le SBV et les autres *Orthobunyavirus* des sérogroupes *Simbu*, *Bunyamwera* et *California* (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012)

L'arbre phylogénétique, basé sur le gène de la nucléocapside, montre que le segment S du virus Schmallerberg diffère mais reste très proche de celui du virus Shamonda qui appartient au groupe *Simbu*. Cette grande proximité phylogénétique entre les deux virus a d'ailleurs conduit les chercheurs du FLI à parler de virus Shamonda-like pour décrire le SBV (ANSES, 2014).

Quelques mois plus tard, une étude japonaise a confirmé cette forte parenté entre le SBV et le virus Shamonda en y ajoutant quelques précisions. D'après les résultats, le SBV pourrait être le fruit d'un réassortiment entre les virus Sathuperi et Shamonda, respectivement avec les segments M du premier, S et L du second. Cette hypothèse est rendue plausible grâce au génome tri-segmenté des *Bunyaviridae*, qui permet ce genre de mécanisme (YANASE, KATO, AIZAWA *et al.*, 2012). Néanmoins, la supposition a été remise en question par les travaux de Goller, Höper, Schirrmeyer *et al.* peu de temps après. Ces derniers, basés eux-aussi sur la phylogénie, ont été appuyés par des réactions de séroneutralisation croisée du SBV vis à vis de neuf autres virus du sérogroupe *Simbu*. Il en a été conclu que le SBV est à classer dans le groupe des virus Sathuperi au sein du sérogroupe *Simbu*, et surtout, qu'il n'est pas un « réassortant », mais probablement un ancêtre du virus Shamonda (GOLLER, HOPER, SCHIRRMAYER *et al.*, 2012).

Les résultats divergents des études montrent à quel point il est complexe de déterminer l'origine exacte du SBV.

1.3 Classification

Les différentes analyses des séquences virales ont permis de classer le SBV dans la famille des *Bunyaviridae* et plus particulièrement dans le genre *Orthobunyavirus*, sérogroupe *Simbu* (ZIENTARA, LANGUILLE, PELZER *et al.*, 2012).

1.3.1 La famille des *Bunyaviridae*

Elle regroupe plus de 300 espèces virales réparties en cinq genres : *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* et *Tospovirus*. Les virus des quatre premiers genres infectent des hôtes vertébrés alors que ceux du dernier n'impactent que les plantes.

Les *Nairovirus*, les *Orthobunyavirus*, les *Phlebovirus* et les *Tospovirus* sont des arbovirus (contraction de l'expression anglaise *arthropod-borne viruses*), c'est à dire des virus transmis par différentes espèces d'arthropodes hématophages. Les *Hantavirus* n'en font pas partie

puisque leurs réservoirs sont constitués par des rongeurs (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

Les virus de cette famille sont très ubiquitaires, ils sont retrouvés sur tous les continents et plus particulièrement dans les zones tropicales. Leur répartition géographique varie en fonction de leur réservoir ou de leur vecteur. Ils sont aussi bien connus en santé animale, avec par exemple le virus Akabane ou celui de la fièvre de la vallée du Rift, qu'en santé humaine. Nous citerons les virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et le virus Sin nombre qui affectent l'Homme. Enfin, leur pouvoir pathogène est très varié, allant d'un syndrome pseudo-grippal à de violentes fièvres hémorragiques (MAMMETTE, 2002).

1.3.1.1 Structure

Les virus de la famille des *Bunyaviridae* sont enveloppés, de forme sphérique ou pléiomorphe et mesurent 80 à 120 nm. L'enveloppe est constituée d'une bicouche lipidique qui porte des spicules formées de glycoprotéines (Gn et Gc). Elle est acquise par bourgeonnement au niveau des membranes de la cellule infectée (MAMMETTE, 2002).

Leur génome est constitué de trois segments d'ARN simple brin à polarité négative (ou ambisens dans le cas du segment S des *Phlebovirus*) et de taille variable, codant chacun pour une ou plusieurs protéines (figure 6) :

➤ Le segment S ou *Small*

Ce segment code pour la protéine N de la nucléocapside. C'est la protéine la plus abondante au sein des virions et dans les cellules infectées. Elle intervient dans l'encapsidation du génome viral, joue un rôle dans le cycle viral et participe à la fixation du complément. Dans le cas des *Orthobunyavirus*, des *Tospovirus* et des *Phlebovirus*, le segment S code également pour une protéine non structurale NSs qui participe à la médiation de la réponse antivirale des cellules infectées (SAEED, LI, WANG *et al.*, 2001).

➤ Le segment M ou *Medium*

Il code pour un précurseur protéique qui sera clivé, sous l'action de protéases cellulaires, pour former les glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc (anciennement nommées respectivement G2 et G1). Celles-ci permettent la fixation et la fusion du virus aux cellules-cibles. Elles sont des déterminants antigéniques majeurs qui induisent la production d'anticorps neutralisants chez l'hôte (GOLLER, HOPER, SCHIRRMIEIER *et al.*, 2012). De plus, toujours dans le cas des *Orthobunyavirus*, des *Tospovirus* et des *Phlebovirus*, le

segment M code aussi pour une protéine non structurale NSm. Cette dernière provient du même précurseur protéique que les deux protéines d'enveloppe et semble intervenir dans la morphogénèse virale (ANSES, 2014).

➤ Le segment L ou *Large*

Une seule grande protéine est codée par ce segment. Il s'agit de l'ARN polymérase L, ARN dépendante. Elle exécute des fonctions complexes indispensables au bon déroulement du cycle viral (WALTER et BARR, 2011).

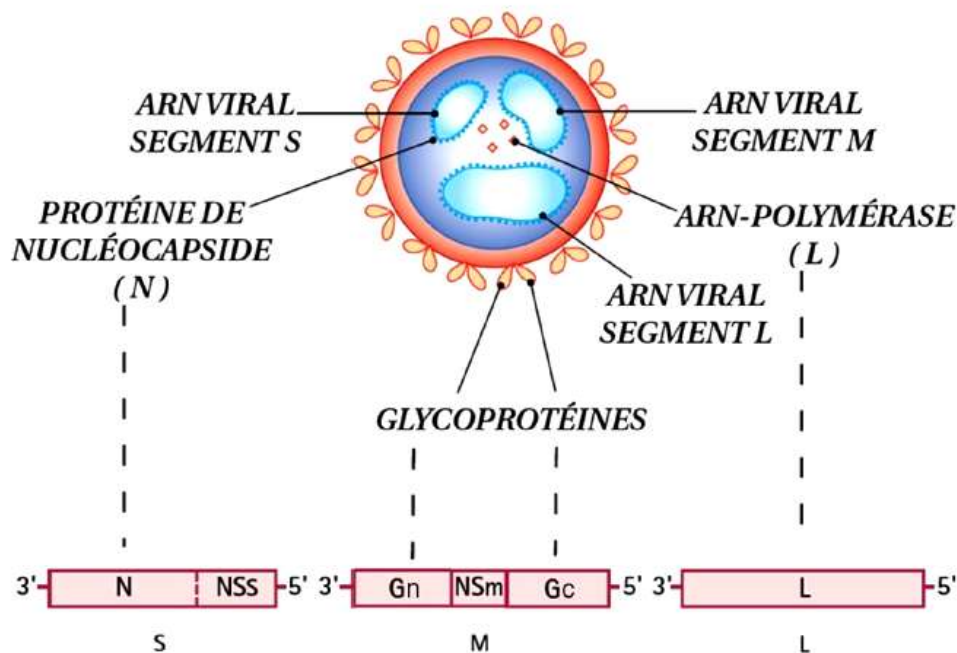


Figure 6 : Génome des virus de la famille des *Bunyaviridae* (ANSES, 2014)

Les séquences terminales des trois molécules d'ARN sont complémentaires : chaque ARN peut se fermer sur lui-même par des liaisons non-covalentes. C'est pourquoi à l'intérieur de la particule virale, les segments génomiques adoptent une conformation circulaire, en association avec les protéines N de la nucléocapside (figure 7). Les complexes formés sont des ribonucléoprotéines (RNP). Quelques copies de la polymérase L sont aussi retrouvées dans le virion (HEBERT, 2014).

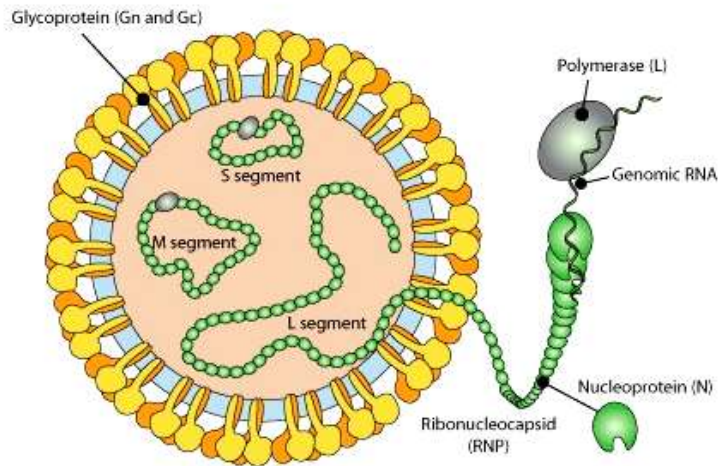


Figure 7 : Structure des virus de la famille des *Bunyaviridae* (SIB, 2015)

1.3.1.2 Cycle de réplication

Toutes les étapes du cycle de réplication des virus de la famille des *Bunyaviridae* ont lieu dans le cytoplasme. Il débute par la fixation du virion sur les récepteurs de la cellule cible via les glycoprotéines de surface Gn et Gc. Ceci aboutit à la pénétration par endocytose du virus dans la cellule.

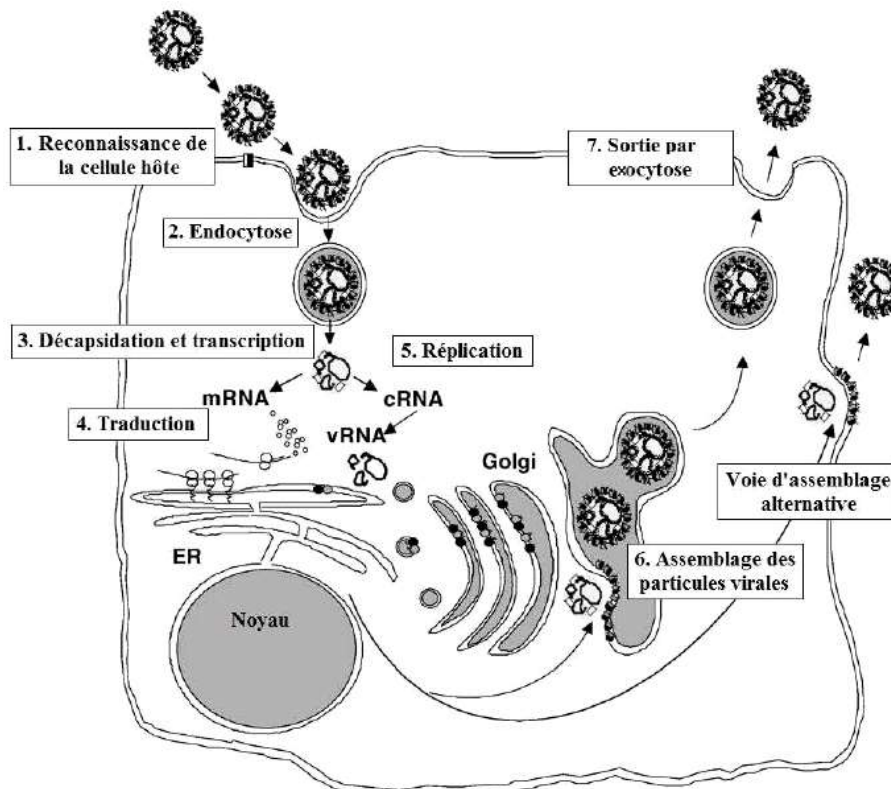


Figure 8 : Cycle de réplication des virus de la famille des *Bunyaviridae* (WHITEHOUSE, 2004)

Suite à la décapsidation et à la libération des génomes viraux dans le cytoplasme de cette dernière, le cycle de synthèse des ARN viraux se met en place. Comme pour tous les virus à ARN négatif, il se décompose en deux étapes. Tout d'abord se déroule la transcription primaire, au cours de laquelle sont synthétisés les ARN messagers (ARNm) grâce à la l'ARN polymérase L, elle-même initialisée par des amorces dérivées de l'hôte. Ensuite, la transcription secondaire permet la synthèse des antigénomes ou ARN complémentaires (ARNc) qui serviront de matrices de répliation (HURAU, NICOLAS, AGUT *et al*, 2003).

Les ARNm des segments S, M et L obtenus lors de la transcription primaire sont par la suite traduits en protéines ou polyprotéines virales (structurales ou non) en utilisant la machinerie cellulaire. Les ARNc ou antigénomes provenant de la transcription secondaire sont quant à eux à nouveau transcrits en génomes (ARNv), clôturant ainsi le mécanisme de répliation proprement dit. La répliation est régulée par la nucléoprotéine N (BOULOY, 2002).

Les glycoprotéines et polypeptides précurseurs subissent des étapes de maturation lors de leur passage à travers le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. C'est au niveau de ce dernier que sont assemblées les particules virales : les différents segments génomiques néoformés sont associés à la polymérase L puis empaquetés par la nucléoprotéine N, formant ainsi les complexes ribonucléoprotéiques (DEFFONTAINES, 2013). L'enveloppe virale est obtenue par bourgeonnement à travers les membranes de l'appareil de Golgi.

Une fois reconstituées, les particules virales matures sont transportées dans des vésicules golgiennes jusqu'à la membrane plasmique. C'est à ce niveau que les virions sont libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose (DOCEUL, LARA, SAILLEAU *et al.*, 2013).

1.3.1.3 Propriétés physico-chimiques

Par manque de recul, les informations suivantes sur le SBV ont été extrapolées à partir des résultats obtenus avec les *Orthobunyavirus* du séro groupe *California* :

- Son pouvoir infectieux serait significativement réduit par chauffage à 50-60°C pendant au moins 30 minutes.
- Il serait sensible aux désinfectants classiques, comme l'eau de javel 1%, l'éthanol à 70% ou le formol.
- Sa viabilité dans le milieu extérieur, en dehors du vecteur ou d'un hôte, serait très courte (OIE, 2013).

1.3.2 Le genre *Orthobunyavirus*

Le genre *Orthobunyavirus* regroupe plus de 170 virus. Ce sont tous des arbovirus transmis par des arthropodes hématophages, principalement les moustiques et les moucherons du genre *Culicoides*. Sur la base de données sérologiques, les *Orthobunyavirus* ont été séparés en 18 sérogroupes, parmi lesquels se trouve le séro groupe *Simbu* (du nom du virus-type du groupe). Les 28 virus de ce groupe (annexe 1) présentent des réactions croisées au test de fixation du complément mais se différencient par séroneutralisation (ANSES, 2014). Avant la découverte du virus Schmallenberg, la circulation d'*Orthobunyavirus* du séro groupe *Simbu* était rapportée dans tous les continents sauf en Europe (BALENGHIEN, DELECOLLE, FONTENILLE *et al.*, 2012). Ce n'est désormais plus le cas avec le SBV, « premier *Orthobunyavirus* du séro groupe *Simbu* émergent en Europe » (MARTINELLE, DAL POZZO, KIRSCHVINK *et al.*, 2012).

1.3.3 Caractéristiques des virus proches du SBV

Différentes études ont montré successivement une importante homologie entre le SBV et les virus Akabane, Aino, Shamonda et Sathuperi. Les principales caractéristiques de ces *Orthobunyavirus* du séro groupe *Simbu* sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV : Caractéristiques de quelques *Orthobunyavirus* du séro groupe *Simbu* proches du SBV (DEFFONTAINES, 2013) (MARTINELLE, DAL POZZO, KIRSCHVINK *et al.*, 2012)

<i>Orthobunyavirus</i> du séro groupe <i>Simbu</i>	Akabane	Aino	Shamonda	Sathuperi
Année de découverte	1959 (Japon)	1964 (Japon)	1965 (Nigéria)	1957
Vecteurs	Moustiques et culicoïdes	Moustiques et culicoïdes	Culicoïdes	Moustiques et culicoïdes
Principales espèces affectées	Bovins, ovins, caprins	Bovins	Bovins	Bovins
Répartition géographique	Australie, Israël, Japon, Corée, Malaisie, Inde, Afrique, Turquie	Est et sud-est de l'Asie, Australie	Nigeria, Japon	Inde, Nigeria, Japon
Symptômes	Arthrogrypose, hydranencéphalie	Malformations congénitales, avortements, mortinatalités	Asymptomatique, manque d'études	Asymptomatique, manque d'études
% d'homologie avec le SBV selon HOFFMANN <i>et al.</i>, 2012	69% pour le segment L	71% pour le segment M	97% pour le segment S	/
% d'homologie avec le SBV selon GOLLER <i>et al.</i>, 2012	/	/	92,9% pour le segment L	82,1% pour le segment M

Notons qu'à l'heure actuelle, aucun lien direct entre le virus Shamonda (virus présentant une très forte homologie avec le SBV) et des manifestations cliniques chez l'Homme ou chez l'animal n'a pu être établi. Malgré l'absence de preuves tangibles, ce virus reste néanmoins fortement soupçonné d'induire lui-aussi un syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie chez les bovins (YANASE, MAEDA, KATO *et al.*, 2005).

En comparaison d'autres familles virales, les virus du séro groupe *Simbu* restent peu étudiés et les données épidémiologiques les concernant sont rares. Certains d'entre eux sont à l'origine de symptômes cliniques légers chez de nombreux ruminants et sont capables d'infecter d'autres animaux sauvages. Leur dangerosité est d'autant plus grande lors d'infections congénitales : en raison de leur action tératogène, ils induisent des malformations congénitales et augmentent le risque d'avortement. Ce sont par exemple les cas des virus Simbu, Tinaroo, Sabo, Shuni, Sango et dorénavant du virus Schmallerberg (DEFFONTAINES, 2013). Bien qu'identifiés dans des zones précises du globe, ces virus paraissent capables d'émerger loin de leur aire de distribution enzootique. Ainsi, une hypothèse serait que le SBV découvert récemment en Allemagne puisse avoir existé auparavant dans une autre région du globe. Il n'y aurait provoqué aucun ou peu de signes cliniques chez les espèces autochtones ou aurait été responsable de malformations congénitales et d'avortements d'étiologie inconnue (LARA, BREARD, DOCEUL *et al.*, 2012).

La plupart des virus du séro groupe *Simbu* ne sont pas considérés comme zoonotiques, sauf quelques exceptions. Le virus Oropouche provoque par exemple chez l'Homme un syndrome fébrile accompagné d'arthralgies et de céphalées, parfois associées à des signes méningés (SALUZZO, VIDAL et GONZALEZ, 2004).

1.4 Un arbovirus

Appartenant au genre *Orthobunyavirus*, le virus Schmallerberg a immédiatement été suspecté d'être lui-aussi un arbovirus. Déjà connus pour leur implication dans la transmission de virus proches du SBV, les moustiques et des moucheron du genre *Culicoides* ont alors fait l'objet d'études rétrospectives de laboratoires de différents pays.

En mars 2012 en Belgique, les chercheurs de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) et du Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA) ont été les premiers à identifier certaines espèces de culicoïdes en tant que vecteur du virus Schmallerberg. Leurs travaux ont été réalisés sur des échantillons de culicoïdes piégés en

septembre et en octobre 2011 en Belgique, c'est à dire avant que les premiers cas de la maladie ne soient déclarés dans le pays.

Pour être transmis, le virus doit se trouver dans les glandes salivaires du vecteur. La présence du virus dans l'appareil digestif de l'insecte après un repas sanguin n'assure pas que ce dernier puisse le transmettre lors de sa prochaine pique. C'est pour cette raison que les analyses par qRT-PCR n'ont porté que sur les têtes des culicoïdes capturés, et non sur le corps tout entier. L'ARN du SBV a ainsi été mis en évidence chez quatre espèces, *Culicoides obsoletus*, *C. scoticus*, *C. dewulfi* et *C. chiopterus* (DE REGGE, DEBLAUWE, DE DEKEN *et al.*, 2012). Ces résultats se sont révélés être en accord avec ceux trouvés dans la même période par l'Institut National Vétérinaire danois, qui a annoncé l'identification du SBV dans des échantillons de culicoïdes du groupe *obsoletus* (comprenant *C. obsoletus*, *C. scoticus*, *C. chiopterus*, et *C. dewulfi*) piégés au Danemark en octobre 2011 (RASMUSSEN, KRISTENSEN, KIRKEBY *et al.*, 2012). Par la suite, l'ARN du SBV a aussi été détecté sur des lots de culicoïdes capturés dans le nord de l'Italie (GOFFREDO, MONACO, CAPELLI *et al.*, 2013) et aux Pays-Bas (ELBERS, MEISWINKEL, VAN WEEZEP *et al.*, 2013).

En revanche, le rôle des moustiques dans la transmission du virus Schmallenberg n'a pas été démontré à ce jour. Une étude néerlandaise a testé plus de 800 moustiques de différentes espèces prélevés au niveau de sites infectieux : aucun ne s'est révélé positif au SBV (SCHOLTE, MARS, BRAKS *et al.*, 2013). Ces derniers ne joueraient donc pas de rôle ou auraient seulement un rôle négligeable dans la transmission du virus. Néanmoins, les données actuelles ne permettent d'exclure formellement ni les moustiques ni d'autres arthropodes hématophages des vecteurs du SBV.

2. Le vecteur

2.1 Systématique

Les culicoïdes sont des Diptères Nématocères appartenant à la famille des Cératopogonidés. Cette dernière est constituée de 4 sous-familles (les *Leptoconopinae*, les *Forcipomyiinae*, les *Dasyheleinae* et les *Ceratopogoninae*) qui regroupent 125 genres et environ 5 500 espèces. La sous-famille des *Ceratopogoninae* comprend le genre *Culicoides*. La grande majorité des espèces de la famille des Cératopogonidés se nourrissent du nectar des fleurs et participent à la pollinisation. D'autres sont entomophages et enfin certaines,

appartenant à quatre genres, sont hémato-phages. C'est le cas du genre *Culicoides* qui comporte actuellement plus de 1 250 espèces (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009).

2.2 Distribution

La répartition géographique des culicoïdes est quasiment mondiale. Ils sont largement répandus sur tous les continents à l'exception de l'Antarctique. Certaines zones du globe comme la Nouvelle-Zélande et Hawaï sont elles-aussi intactes. Environ 90 espèces ont été signalées en France.

2.3 Morphologie des *Culicoides*

2.3.1 Stade mature

Les culicoïdes sont les plus petits diptères hémato-phages connus : ils ne mesurent, au stade adulte, qu'un à quatre millimètres de longueur. De ce fait, ils sont communément qualifiés de "mouche-rons", alors qu'ils sont plus apparentés aux moustiques qu'aux mouches (PERIE, CHERMETTE, MILLEMANN *et al.*, 2005). Les adultes, ou imagos, présentent les caractères classiques de la famille des Cératopogonidés. Leur corps est élancé avec des pattes trapues, courtes et faiblement pubescentes. L'abdomen est composé de dix segments, les derniers portant les structures dédiées à la reproduction. Les ailes, croisées sur le dos au repos, sont dépourvues d'écailles et souvent tachetées de zones claires ou de zones sombres. Ces motifs alaires sont à la base de l'identification et de la distinction des différentes espèces de culicoïdes. Insérées en avant des yeux, les antennes, longues et filiformes, sont constituées de douze à seize articles visibles. Elles sont plumeuses chez le mâle. Une rangée de dents est, le plus souvent, retrouvée sur les maxilles et les mandibules. Les pièces buccales sont ainsi adaptées à la dilacération des tissus (telmophagie). Particulièrement développées chez la femelle hémato-phage, elles le sont beaucoup moins chez le mâle (NINIO, 2011).

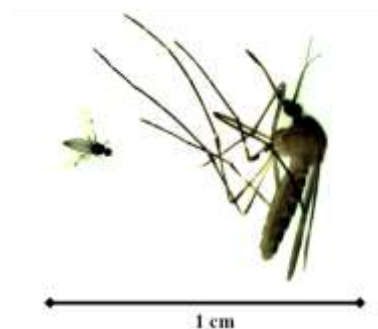


Figure 9 : Comparaison de la taille d'un culicoïde (à gauche) à celle d'un moustique (à droite) (ZIMMER, LOSSON et HAUBRUGE, 2008)

2.3.2 Stades immatures

2.3.2.1 Les œufs

Les œufs, sombres et effilés, mesurent de 300 à 500 µm de longueur pour un diamètre de 65 à 80 µm. Parfois, ils peuvent être ornementés de poils ou de spicules. La fente d'éclosion se situe à l'un des pôles (RODHAIN et PEREZ, 1985).

2.3.2.2 Les larves

Suivant l'espèce et l'avancement du développement, la taille des larves varie entre 0,3 mm et 1 cm. Généralement aquatiques, elles sont allongées, vermiformes et eucéphales (tête individualisée). Un mouvement ondulatoire caractéristique leur permet de se déplacer dans les liquides (NINIO, 2011).

2.3.2.3 Les nymphes

Elles sont longues de 2 mm en moyenne. Le céphalothorax se différencie très nettement de l'abdomen. Il est muni de deux cornes respiratoires à plusieurs orifices. L'abdomen se divise en neuf segments présentant souvent des épines latérales, et se termine par deux protubérances.(RODHAIN et PEREZ, 1985).



Figure 10 : Œufs, larves et nymphes de *Culicoides nubeculosus* en élevage (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009)

2.4 Biologie et écologie

2.4.1 Cycle de reproduction

La reproduction des culicoïdes se déroule dans de grands espaces et est précédée d'un vol nuptial rassemblant de nombreux mâles et femelles. Une fois l'accouplement effectué, un repas sanguin est obligatoire dans plus de 90% des cas pour les femelles afin qu'elles puissent réaliser leur cycle trophogonique. C'est durant cette période que ces dernières sont les plus agressives. Seules quelques espèces sont autogènes : elles pondent une première fois sans repas sanguin préalable, en puisant dans les réserves accumulées durant le stade larvaire. Le repas de sang ingéré, les femelles se reposent afin de permettre la maturation des œufs (PERIE, CHERMETTE, MILLEMANN *et al.*, 2005).

Selon les espèces et la température, la ponte a lieu dans les deux à dix jours suivant le repas, au niveau des futurs gîtes larvaires. Les œufs sont déposés, les uns après les autres, en lignes sinueuses ou en amas. Leur nombre varie, là aussi en fonction des espèces, d'une dizaine à plusieurs centaines. De plus, au sein d'une même espèce, la taille de la ponte peut également connaître d'importantes fluctuations. Ces variations intraspécifiques s'expliquent par la taille du repas sanguin, ainsi que l'âge et la fréquence des pontes réalisées par une même femelle. A des températures optimales, l'éclosion se produit en quelques jours (CIRAD, 2007).

Le développement larvaire, qui comprend quatre stades, dure de deux semaines (pays tropicaux) à plusieurs mois (pays tempérés où l'hibernation a lieu sous cette forme). Les larves, mobiles sur le sol et dans l'eau, se nourrissent de débris organiques divers, de protozoaires, de nématodes et parfois de leurs congénères. A la fin de leur développement, les larves remontent en surface et cherchent un support pour se transformer en nymphes (CIRAD, 2007).

Les nymphes des deux sexes sont mobiles mais très peu actives : elles se retrouvent généralement proches de la surface de l'eau, faisant affleurer leurs cornes respiratoires, ou sur un support solide. Elles ne se nourrissent pas. La durée du stade nymphal est courte : la naissance de l'adulte a lieu au bout de deux à dix jours par une fente dorsale longitudinale (RODHAIN et PEREZ, 1985).

Les adultes ou imagos ont la capacité de s'envoler seulement une dizaine de minutes après leur métamorphose. L'accouplement est possible douze heures après leur naissance, marquant ainsi le début d'un nouveau cycle. Quelques espèces ne sont représentées que

par une génération par an (univoltines), mais la plupart sont multivoltines : plusieurs générations se succèdent au cours de l'année. Les pics d'abondance ont souvent lieu au printemps ou au début de l'été dans les régions tempérées. Difficile à évaluer, la longévité moyenne des imagos est estimée à 10-20 jours, mais elle pourrait atteindre jusqu'à trois mois dans certains cas (NINIO, 2011).

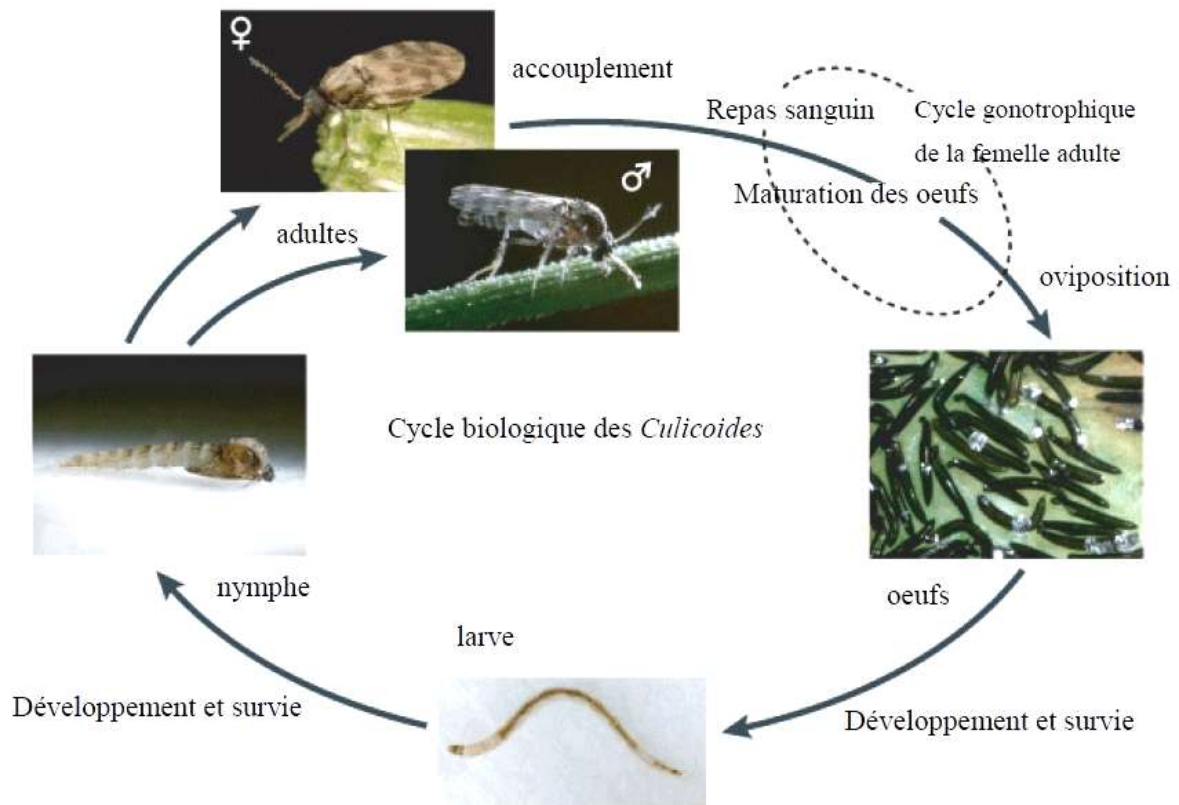


Figure 11 : Cycle biologique des culicoïdes (PURSE, MELLOR, ROGERS *et al.*, 2005)

2.4.2 Habitats

2.4.2.1 Gîtes larvaires

Le développement larvaire étant optimal dans les milieux semi-aquatiques, les oeufs sont pondus sur le sol dans des milieux très variés, mais généralement humides ou partiellement immergés. Une teneur élevée en débris organiques divers y est aussi présente. De nombreux gîtes larvaires de culicoïdes ont été décrits sur les différents continents, chaque espèce présentant ses propres exigences écologiques et fréquentant par conséquent des micro-habitats spécifiques. Il est possible de les répertorier sous différentes classes :

- les milieux aquatiques ou semi-aquatiques d'eau douce : étangs, marais, mares, rivières, ruisseaux, canaux d'irrigations, flaques ainsi que toutes les zones partiellement inondées par de l'eau douce ;
- les milieux aquatiques ou semi-aquatiques d'eau salée ou saumâtre : plages sablonneuses, marais salants, mangroves ;
- les substrats terrestres : trous d'arbres, feuilles mortes, souches, fruits ou champignons en décomposition ;
- les gîtes d'origine anthropique liés à l'élevage : excréments d'animaux (bouses, crottins...), composts de fumier, tas d'ensilage, de paille, terres boueuses piétinées par le bétail autour des abreuvoirs, des bords de mares ou des étangs (ZIMMER, HAUBRUGE et FRANCIS, 2014).



Figure 12 : Exemples de gîtes larvaires : tas d'ensilage protégé par de vieux pneus, terre boueuse piétinée, tas de fumier, bouse de vache, algues vertes, mare (ZIMMER, HAUBRUGE et FRANCIS, 2014)

2.4.2.2 Gîtes de repos

De nature crépusculaire ou nocturne, la majorité des espèces de culicoïdes sont inactives durant la journée. Les gîtes de repos sont les endroits où les adultes se trouvent en dehors de leur période d'activité. Ils sont généralement localisés dans des zones ombragées et humides, au niveau des feuillages de la végétation, non loin des sites de repas et de ponte. Les imagos s'éloignent peu de manière active de l'endroit où ils sont nés. La distance qu'ils parcourent serait inférieure à 500 mètres. Néanmoins dans certains cas, les femelles peuvent parcourir plusieurs kilomètres. Aussi, le vent est capable de les transporter passivement sur de longues distances. Ceci pourrait expliquer l'apparition ou la dispersion de certaines épizooties comme celles constatées ces dernières années, telles que la FCO ou le SBV (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009), (DEFFONTAINES, 2013).

2.4.3 Nutrition

Les culicoïdes mâles sont floricoles : ils ne se nourrissent que de jus sucrés d'origine végétale (nectar, pollen...), source d'énergie pour leurs vols. Les femelles sont en plus hématophages. Les repas sanguins permettent la maturation des œufs. Les hôtes nourriciers des culicoïdes diffèrent en fonction des espèces. Mammophiles ou ornithophiles, leur choix se porte rarement sur les animaux à sang froid (reptiles, amphibiens...). Sont retrouvés dans la grande majorité des cas les ruminants sauvages et domestiques (bovins, ovins, caprins) ainsi que les équidés. En l'absence de ces hôtes préférentiels, les culicoïdes peuvent se gorger du sang des oiseaux (DUSOM, 2012).

Les cycles des repas des femelles suivent un rythme circadien. La plupart des espèces se nourrissent principalement au crépuscule et durant la nuit. Néanmoins, quelques-unes sont diurnes : elles sont actives et piquent en pleine journée.

Les piqûres de culicoïdes (figure 13) se réalisent par telmophagie. Le sang n'est pas directement ponctionné dans le vaisseau sanguin de la proie comme le font les moustiques (solénophagie), mais dans la microhémorragie cutanée provoquée par la piqûre. En effet, les pièces buccales des culicoïdes sont plus grossières que celles des moustiques. Au moment de la piqûre, la femelle dilacère, grâce à ses mandibules et maxilles denticulées, les tissus de l'hôte jusqu'à atteindre les capillaires sous-jacents. Il se forme alors dans le derme une poche sanguine que la femelle aspire (PERIE, CHERMETTE, MILLEMANN *et al.*, 2005), (NINIO, 2011).



Figure 13 : Culicoïdes se gorgeant de sang (WILSON, DARPEL et MELLOR, 2008)

2.4.4 Facteurs influençant

Les facteurs environnementaux et climatiques influencent grandement la bio-écologie des culicoïdes. Leur dynamique saisonnière varie en fonction des paramètres suivants :

- le vent : il augmente la mortalité des adultes et diminue leur activité. En revanche, les culicoïdes parcourent passivement des trajets beaucoup plus longs grâce à l'intervention du vent et des courants d'air chaud ;
- la température : une hausse des températures augmente le nombre de repas sanguins, la fréquence des pontes et la taille de la population. Cependant, au-dessus d'une température seuil propre à chaque espèce, l'effet s'inverse. Les températures trop basses vont quant à elles allonger la durée des stades de développement larvaires, inhiber la réplication virale dans l'insecte et le rendre inactif ;
- le taux d'humidité : un fort taux d'humidité a tendance à prolonger la longévité des culicoïdes. A l'inverse, un taux faible diminue leur taux de survie en raison de leur déshydratation. De même, les œufs et les larves ne résistent pas à la dessiccation ;
- la pluie : trop importantes, les précipitations détruisent certaines larves et empêchent le vol des adultes. Mais un taux trop faible de précipitations diminue le nombre d'habitats disponibles aussi bien pour les imagos que pour les stades immatures (DUSOM, 2012).

Les conditions optimales de développement des culicoïdes sont inféodées aux facteurs météorologiques, ce qui explique qu'en zone tempérée, ces vecteurs deviennent abondants au printemps, vers la fin de l'été et au début de l'automne. Nous verrons par la suite que ces paramètres jouent un rôle capital dans la circulation du SBV.

2.5 Rôle pathogène

Depuis longtemps, les culicoïdes sont connus en médecine et particulièrement en médecine vétérinaire pour leur rôle dans la transmission de maladies virales et parasitaires, ainsi qu'en raison des nuisances qu'ils engendrent, susceptibles de ralentir les activités humaines, agricoles ou touristiques.

2.5.1 Piqûre

Dans certaines régions, les piqûres de culicoïdes peuvent, lorsqu'elles sont nombreuses, être la cause de nuisances considérables ou même entraîner des effets pathologiques secondaires chez l'Homme comme chez les animaux. Les attaques de femelles hématophages, souvent douloureuses, sont effectivement suivies de réactions

érythémateuses locales intenses, œdémateuses et très prurigineuses qui persistent parfois plusieurs jours. Aussi, leur salive peut avoir une action allergisante à l'origine de réactions d'hypersensibilité, comme cela se manifeste dans la dermatite estivale récidivante des équidés (RODHAIN et PEREZ, 1985).

2.5.2 Transmission d'agents pathogènes

2.5.2.1 **Compétence et capacité vectorielles**

Afin de transmettre des maladies, un vecteur doit remplir certains critères qui déterminent sa compétence vectorielle. Ce terme désigne pour un vecteur sa faculté à pouvoir être infecté par le virus, à pouvoir le multiplier et à pouvoir le transmettre.

Bien que compétent, le vecteur doit aussi avoir la possibilité de disséminer le germe : c'est la capacité vectorielle. Cette dernière est la résultante de la compétence vectorielle et de la bio-écologie du vecteur (longévité, fécondité, densité de populations, fréquence des repas, préférences trophiques, temps d'incubation de l'agent infectieux...). Elle est sujette aux variations de l'environnement.

Pour transmettre la maladie, le vecteur doit donc être à la fois compétent et capable. Ainsi, un vecteur « compétent » ne pourra pas avoir une bonne capacité vectorielle si, par exemple, son espérance de vie est trop courte ou si la fréquence de ses repas est trop faible (DEFFONTAINES, 2013).

2.5.2.2 **Exemples**

Les culicoïdes ont fait leurs preuves en tant que vecteurs : leur compétence et leur capacité vectorielles ne sont plus à démontrer dans le cadre de plusieurs maladies. Plus d'une cinquantaine d'arbovirus ont été isolés à partir de ces moucheron, essentiellement de la famille des *Bunyaviridae*, des *Reoviridae* et des *Rhabdoviridae*. Parmi eux, le virus Oropouche est le seul réellement pathogène pour l'Homme. Entraînant de la fièvre, des douleurs articulaires et musculaires, des vomissements et une photophobie, il a infecté près d'un demi-million de personnes rien qu'au Brésil. Les arboviroses d'importance considérable en santé publique vétérinaire sont quant à elles plus nombreuses. On citera les exemples de la fièvre catarrhale ovine, de la maladie hémorragique des cervidés, de la peste et de l'encéphalose équine. S'y ajoute dorénavant la maladie de Schmallenberg. Les culicoïdes sont aussi impliqués dans la transmission de parasites, comme des filaires et des protozoaires (PERIE, CHERMETTE, MILLEMANN *et al.*, 2005).

PARTIE III :

EXPRESSION CLINIQUE,
PATHOGENIE ET DIAGNOSTIC

1. Mode de transmission

Afin de déterminer comment se transmettait le SBV, trois modes de transmission ont été étudiés : la transmission horizontale, la transmission verticale et la transmission vectorielle. Bien qu'elle puisse être considérée comme une forme particulière de transmission horizontale, la transmission vectorielle est traitée séparément.

1.1 Transmission horizontale

Il s'agit de la transmission du virus d'un individu à un autre. Elle peut être directe ou indirecte. La transmission horizontale directe nécessite un contact physique étroit entre un hôte contagieux et un sujet susceptible. La transmission horizontale indirecte se fait quant à elle par l'intermédiaire d'un véhicule. Ce dernier regroupe l'ensemble des matières ou objets non-vivants : eau, alimentation, fèces... (MAMMETTE, 2002)

Une étude réalisée par le FLI a permis de tester la possibilité d'une contamination orale par le SBV. Lors de cette étude, deux bovins SBV-séropositifs ont été placés dans le même compartiment que dix bovins SBV-séronégatifs. Parmi ces derniers, cinq ont reçu par voie sous-cutanée une même dose de virus (SBV) que deux autres ont reçue *per-os*. Les trois bovins restants ont constitué le lot témoin en recevant une injection de solution saline. Les résultats ont été les suivants : aucune virémie n'a été décelée les jours suivants chez les deux bovins infectés expérimentalement par voie orale, contrairement à ceux infectés par voie sous-cutanée. De plus, le SBV n'a jamais été détecté chez les trois bovins témoins alors qu'ils étaient en contact avec ceux infectés par le virus (WERNIKE, ESCHBAUMER, SCHIRRMIEIER *et al.*, 2013). Les résultats de cette étude, ainsi que la survie très limitée du SBV dans le milieu extérieur, ne sont pas en faveur d'une transmission horizontale par contact direct ou indirecte et écarte la possibilité d'une contamination par voie orale.

Plusieurs travaux menés en France, en Allemagne et aux Pays-Bas ont démontré que la semence de taureaux séropositifs au SBV contenait parfois du virus infectieux (PONSART, POZZI, BREARD *et al.*, 2014), (VAN DER POEL, PARLEVLIE, VERSTRATEN *et al.*, 2014). En effet, le virus peut être excrété de manière intermittente dans le sperme des taureaux. Cette excrétion peut se produire plusieurs semaines après la séroconversion des taureaux (HOFFMANN, SCHULZ et BEER, 2013). Cependant, la présence du génome viral dans le sperme des bovins ne suffit pas à affirmer qu'une transmission vénérienne *in vivo* est possible. Des études sont en cours afin de déterminer si l'insémination de semence

contaminée est susceptible d'induire une virémie chez des femelles séronégatives au SBV. Dans l'éventualité où la contamination vénérienne se révélerait possible, le SBV se démarquerait du reste des autres *Orthobunyavirus*, qui ne sont uniquement transmis que par l'intermédiaire d'un vecteur.

1.2 Transmission verticale

Elle concerne la contamination du fœtus ou du nouveau-né par l'intermédiaire de sa mère. Le CVI a signalé dès décembre 2011 une action tératogène du SBV chez des ovins aux Pays-Bas. Le virus a été identifié sur des prélèvements de cerveaux d'agneaux malformés. Des avortements et des cas similaires de malformations chez des nouveau-nés dans des élevages de ruminants (bovins, ovins et caprins) ont ensuite été rapportés dans plusieurs pays européens (DOMINGUEZ, 2012). Les malformations associées au SBV se rapportent à celles observées lors d'infections par les virus Akabane et Aino, virus tératogènes. Comme pour d'autres *Orthobunyavirus* du séro groupe *Simbu*, la transmission verticale du SBV ne fait aucun doute et a été démontrée de nombreuses fois.

Une étude réalisée en Belgique s'est intéressée à la transmission verticale du SBV chez les bovins. Des échantillons de sérum ont été prélevés sur 519 paires de vache/veau avant ingestion de colostrum (premier lait maternel contenant tous les anticorps de la mère) dans différentes exploitations belges de février à avril 2012. Les veaux testés étaient cliniquement sains et ne présentaient aucun signe d'infection par le SBV. Les échantillons témoins ont été prélevés sur 111 bovins adultes en 2010 et début 2011 : tous furent séronégatifs au SBV, ce qui concorde avec le début de la circulation du virus à partir de l'été 2011. L'étude sérologique révèle que 471 des 519 vaches testées sont séropositives au SBV, soit environ 90%. Au niveau des veaux nés de mères séropositives au SBV, 28% se sont révélés l'être aussi, sans pour autant présenter de symptômes. Les prélèvements ayant été réalisés avant ingestion du colostrum, les anticorps anti-SBV présents résultent donc uniquement de la réponse immunitaire du veau *in utero* (GARIGLIANY, BAYROU, KLEIJNEN *et al.*, 2012a).

Cette étude démontre donc la transmission verticale du SBV et sa capacité à franchir la barrière transplacentaire chez les bovins. Elle suggère que le risque d'infection du fœtus dans un troupeau immunologiquement naïf est d'environ 30%. Enfin, l'étude montre que des infections *in utero* peuvent se produire sans séquelles visibles à la naissance si l'infection survient lorsque le système immunitaire du fœtus est suffisamment mature pour contrôler la propagation du virus (GARIGLIANY, BAYROU, KLEIJNEN *et al.*, 2012a). La transmission du

SBV de la mère au fœtus par voie transplacentaire a aussi été démontrée dans l'espèce caprine (HEBERT, 2014).

1.3 Transmission vectorielle

Comme les autres *Orthobunyavirus*, le SBV est un arbovirus transmis par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages. Nous avons vu dans la partie précédente que les vecteurs de ce virus étaient des moucheron du genre *Culicoides*. Des études ont mis en évidence la présence d'ARN du SBV chez plusieurs espèces de culicoïdes dans différents pays européens (DE REGGE, DEBLAUWE, DE DEKEN *et al.*, 2012), (RASMUSSEN, KRISTENSEN, KIRKEBY *et al.*, 2012), (ELBERS, MEISWINKEL, VAN WEEZEP *et al.*, 2013), (GOFFREDO, MONACO, CAPELLI *et al.*, 2013).

La transmission vectorielle est le mécanisme principal de contamination des ruminants par le SBV. Bien qu'il soit inféodé aux conditions climatiques et environnementales, c'est ce mode de transmission qui a permis la dispersion rapide du SBV à l'échelle continentale à partir de fin 2011. Les mouvements d'animaux y ont quant à eux joué un rôle plutôt restreint (GUBBINS, RICHARDSON, BAYLIS *et al.*, 2014).

2. Espèces atteintes

2.1 Espèces sensibles

La sensibilité se traduit comme l'aptitude à exprimer cliniquement l'action d'un agent pathogène. Elle s'oppose à la résistance. Une espèce sensible est nécessairement réceptive (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

Les ruminants domestiques, qui regroupent les espèces bovines, caprines et ovines, sont sensibles à l'infection par le SBV. Les deux formes de signes cliniques (aigüe et congénitale) engendrées par le virus ont ainsi été observées et démontrées chez les bovins. Seules les atteintes congénitales l'ont été chez les ovins et les caprins.

En Suède, une étude a mis en évidence des anticorps anti-SBV chez un chien (WENSMAN, BLOMQVIST, HJORT *et al.*, 2013). Quelques cas similaires ont été également rapportés en France et des troubles neurologiques ont été observés chez une portée de chiots. Le génome du SBV a été identifié dans le cervelet d'un des chiots (SAILLEAU, BOOGAERTS, MEYRUEIX *et al.*, 2013). L'espèce canine serait ainsi la seule espèce non-ruminante à être

sensible au SBV. Néanmoins en l'état actuel des connaissances scientifiques, des études doivent être menées afin de valider cette hypothèse.

2.2 Espèces réceptives

La réceptivité est la capacité (d'un organisme, d'une cellule) à multiplier un agent pathogène (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013). Afin de déterminer quelles espèces sont réceptives au SBV, la faune sauvage a été particulièrement surveillée sur le continent européen.

On a ainsi retrouvé des anticorps sériques anti-SBV chez plusieurs grands cervidés d'Europe comme le cerf élaphe (*Cervus elaphus*), le chevreuil (*Capreolus capreolus*) (LINDEN, DESMECHT, VOLPE *et al.*, 2012), le daim (*Dama dama*) (BARLOW, GREEN, BANHAM *et al.*, 2013) et l'élan (*Alces alces*) (LARSKA, KRZYSIK, SMRECZAK *et al.*, 2013). Ce fut également le cas pour les espèces suivantes : le bison (*Bison bonasus*) (LARSKA, KRZYSIK, SMRECZAK *et al.*, 2013), le chamois (*Rupicapra rupicapra*) (CHIARI, SOZZI, ZANONI *et al.*, 2013), l'alpaga (*Vicugna pacos*) (JACK, ANSTAETT, ADAMS *et al.*, 2012), le buffle (*Bubalus bubalis*) (AZKUR, ALBAYRAK, RISVANLI *et al.*, 2013), le mouflon (*Ovis orientalis*) et le sanglier (*Sus scrofa*) (EFSA, 2014). De plus, la présence du génome du SBV a été confirmée par RT-PCR chez le bison (*Bison bonasus*), le cerf (*Cervus elaphus*), l'élan (*Alces alces*), l'alpaga (*Vicugna pacos*) et le buffle (*Bubalus bubalis*) (EFSA, 2013). Pour toutes ces espèces citées, aucun signe clinique n'a été rapporté ni chez les adultes ni chez les nouveau-nés. L'éventuelle sensibilité de ces espèces reste à démontrer (DEFFONTAINES, 2013). La faune sauvage, et tout particulièrement les ruminants sauvages, jouerait donc un rôle important de réservoir pour le SBV et participerait à sa transmission.

L'infection expérimentale d'un porc par le SBV a induit une séroconversion faible et courte de l'animal, sans qu'aucune virémie ni aucune excrétion de virus ne soit décelée. Les porcs ne seraient donc que très peu réceptifs au SBV (POSKIN, VAN CAMPE, MOSTIN *et al.*, 2014). Aussi, plusieurs centaines d'échantillons sanguins de carnivores (renard, raton laveur, martre...) et de petits rongeurs ont-ils été analysés en Allemagne : tous se sont révélés séronégatifs pour le SBV (MOUCHANTAT, WERNIKE, LUTZ *et al.*, 2015).

2.3 Un risque pour l'Homme ?

De nombreux *Orthobunyavirus*, dont quelques uns appartenant au séro groupe *Simbu*, sont des agents zoonotiques. Néanmoins, les virus génétiquement les plus proches du SBV, tels que les virus Akabane, Aino ou Shamonda, ne sont pas pathogènes pour l'Homme.

Dès le début de l'épizootie, des enquêtes sérologiques ont été réalisées dans les populations humaines afin d'évaluer le potentiel zoonotique du SBV. Une première étude a concerné une soixantaine d'éleveurs ovins et bovins en Allemagne dans les zones atteintes par le virus (DUCOMBLE, WILKING, STARK *et al.*, 2012). Une seconde étude a été menée aux Pays-Bas auprès de 301 personnes ayant pu être exposées au SBV (individus travaillant ou résidant dans des fermes atteintes, vétérinaires en contact avec des ruminants infectés...). Parmi les participants, la majorité avait également déclaré une exposition aux piqûres d'insectes (le vecteur du SBV pouvant en faire partie) (REUSKEN, VAN DEN WIJNGAARD, VAN BEEK *et al.*, 2012). Les résultats des deux enquêtes se sont tous révélés négatifs, aucune séroconversion n'a été décelée. L'institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques (BfR) a par ailleurs affirmé que la consommation de viande ou de lait provenant d'un animal contaminé par le SBV ne constituait pas un danger pour la santé humaine (BFR, 2012).

A ce jour, il n'existe aucune preuve d'infection de l'Homme par le SBV, même en cas d'exposition élevée. Bien qu'il ne puisse être définitivement exclu, le risque zoonotique présenté par le SBV est extrêmement faible.

3. Expression clinique

La maladie de Schmallenberg s'exprime cliniquement sous trois formes chez les ruminants domestiques : une forme inapparente et une forme aiguë concernant essentiellement les animaux adultes, alors qu'une forme congénitale affecte la progéniture.

3.1 Forme inapparente

Dans la grande majorité des cas, l'infection par le SBV est asymptomatique. En effet, d'après des enquêtes sérologiques, la proportion d'animaux séropositifs au SBV est beaucoup plus importante que la proportion d'animaux ayant montré des signes cliniques de la maladie de Schmallenberg (DEFFONTAINES, 2013).

3.2 Forme aiguë

Les premières descriptions de l'infection aiguë par le SBV en Europe ont été rapportées en août 2011 aux Pays-Bas et en Allemagne, au niveau de la zone frontalière entre les deux pays. Elle semble concerner uniquement les bovins. Les animaux qui en souffrent présentent le tableau clinique suivant : hyperthermie (> 40°C) transitoire, chute significative de la production laitière, perte d'appétit, diarrhées plus ou moins abondantes et parfois avortements (ANSES, 2014).

3.2.1 Enquête de terrain

Une enquête réalisée en France sur plusieurs mois en 2012 a permis de préciser les manifestations cliniques liées à l'infection aiguë par le SBV (COLLIN, DOMINGUEZ et CALAVAS, 2012). Pour cela, 14 troupeaux bovins (13 laitiers et un allaitant), chez lesquels la circulation du virus a été confirmée, ont été retenus et examinés. Les résultats de l'étude clinique au niveau des troupeaux ont été les suivants :

- La durée de l'épisode clinique au sein des troupeaux a varié de 7 à 30 jours. Les cheptels avec la proportion d'animaux touchés la plus faible ont aussi été ceux chez lesquels la durée de l'épisode global a été la plus courte.
- Le taux d'atteinte clinique a varié de 8 à 30% pour les vaches en production (un cheptel a eu un taux d'atteinte de 97% ; il s'agissait d'un cheptel pour lequel une pathologie intercurrente était suspectée). La moyenne était de 20%.

Parmi les bovins malades, 103 ont été décrits individuellement. Différents symptômes ont été observés, à des fréquences aléatoires :

- L'hyperthermie, comprise entre 39,5 et 42°C, a été retrouvée chez tous les animaux atteints cliniquement.
- Un tiers a connu une diminution de production laitière modérée (25 à 50% de baisse), les deux autres tiers une diminution intense (plus de 50% de baisse).
- 46% des bovins décrits ont souffert d'anorexie, 57% d'abattement (souvent associé à l'anorexie) et 20% de non-rumination.
- Des signes digestifs, en grande majorité des diarrhées profuses, ont touché environ un quart des bovins. Quelques cas de diarrhée hémorragique ont été rapportés.
- Des troubles de la reproduction (avortement en début ou en fin de gestation) ont impacté quelques élevages.

- De rares cas de signes respiratoires ont été observés, mais ils étaient pour la quasi-totalité associés à une autre pathologie intercurrente comme l'éhrlichiose (maladie bactérienne) ou la bronchite vermineuse (maladie parasitaire) ; il n'est donc pas possible d'affirmer que ces signes respiratoires soient une conséquence directe de l'infection aiguë par le SBV.

En moyenne, la récupération de l'état général (reprise d'appétit) a eu lieu au bout de quatre à cinq jours et les différents symptômes ont disparu au bout de sept jours (COLLIN, DOMINGUEZ et CALAVAS, 2012).

3.2.2 Infections expérimentales

3.2.2.1 Chez les bovins

La première étude d'infection expérimentale de bovins avec le SBV a été menée par le FLI. Trois veaux d'environ neuf mois ont été infectés par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC). La virémie, détectée par qRT-PCR, a été de courte durée : elle s'est étendue de deux à cinq jours après l'inoculation, avec un pic maximal au 4^{ème} jour (figure 14). Un animal a développé une hyperthermie (40,5°C) et un autre une diarrhée riche en mucus persistant plusieurs jours. Les sérums testés par séroneutralisation se sont révélés positifs pour les anticorps anti-SBV à partir du 21^{ème} jour suivant l'inoculation du virus (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012).

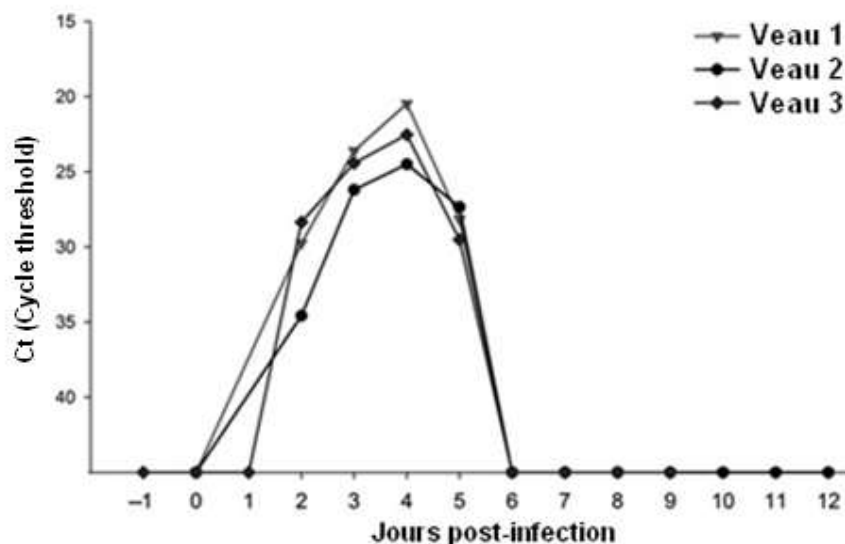


Figure 14 : Détection sanguine du génome du SBV par qRT-PCR chez trois veaux infectés expérimentalement (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012)

3.2.2.2 Chez les ovins

Trente ovins ont été infectés expérimentalement (par voie IM ou SC) par le SBV. Seul l'un d'entre eux a été atteint de diarrhée pendant quatre jours et deux ont souffert d'écoulement nasal. Aucun animal n'a souffert d'abattement ou de perte d'appétit. La température corporelle de l'ensemble des moutons contaminés est restée normale, aucun pic de fièvre n'a été décelé. Comme pour les bovins, la virémie a été de courte durée (trois à cinq jours). Les premiers anticorps anti-SBV ont été détectés (par la méthode ELISA) en moyenne entre le 10^{ème} et le 14^{ème} jour suivant l'inoculation du virus (WERNIKE, HOFFMANN, BREARD *et al.*, 2013).

Néanmoins, des suivis biologiques de moutons élevés en conditions de terrain ont montré qu'un même animal pouvait être porteur du SBV à deux semaines d'intervalle. La virémie, courte après une inoculation expérimentale, pourrait donc être plus longue dans les conditions naturelles (CLAINE, COUPEAU, WIGGERS *et al.*, 2013). Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'un animal puisse se faire piquer plusieurs fois par les culicoïdes. Dans l'éventualité où chaque piqûre correspondrait à une inoculation de virus, le SBV pourrait être présent dans le sang de l'animal jusqu'à ce que la réponse humorale soit efficace et empêche sa circulation, c'est à dire deux à quatre semaines après le premier contact avec le virus (DEFFONTAINES, 2013).

3.2.2.3 Chez les caprins

Quatre chèvres (A, B, C et D) et deux boucs (E et F) ont été infectés expérimentalement par le SBV. L'ARN viral a été détecté par qRT-PCR dans le sang des animaux pour la première fois entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour suivant l'inoculation. Cette phase virémique a perduré trois à quatre jours. Six jours après l'inoculation du virus, l'ARN viral n'était plus détectable chez aucun des six caprins (figure 15). La séroconversion a eu lieu entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour suivant l'inoculation. Aucun caprin de l'étude n'a présenté de signes cliniques, de lésions macroscopiques ou histologiques (LALOY, RIOU, BARC *et al.*, 2015).

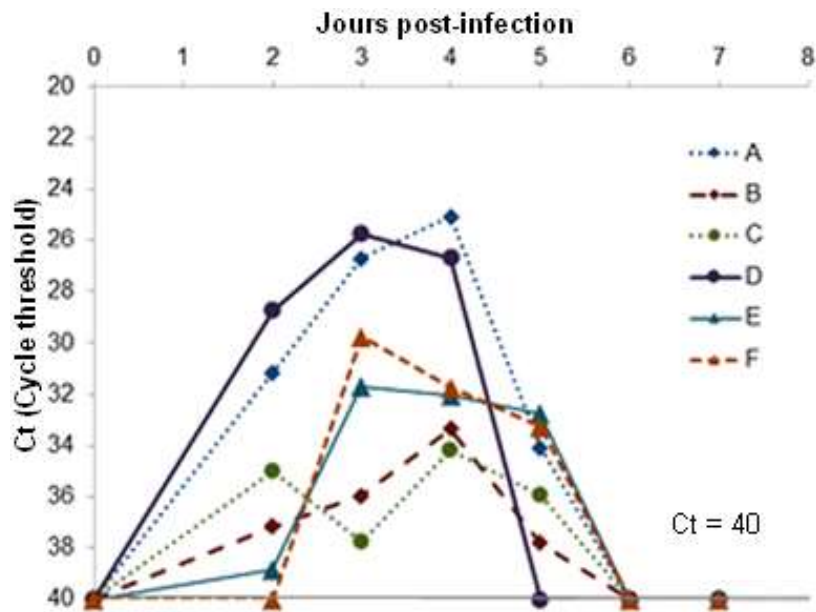


Figure 15 : Détection sanguine du génome du SBV par qRT-PCR chez six caprins infectés expérimentalement (LALOY, RIOU, BARC *et al.*, 2015)

3.2.3 Bilan

La forme aiguë de la maladie de Schmallenberg se traduit cliniquement chez les bovins par un syndrome fébrile et des symptômes non spécifiques. Le signe majeur de l'atteinte par le SBV est une hyperthermie importante ($> 40^{\circ}\text{C}$) accompagnée d'une chute significative de la production laitière. Des signes généraux (anorexie, abattement, non-rumination) et/ou digestifs (diarrhée aiguë profuse, voire hémorragique) peuvent être présents mais demeurent inconstants. Des troubles de la reproduction et des avortements sont également parfois observés. L'ensemble de ces symptômes disparaît, sauf quelques exceptions, en quatre à cinq jours.

Chez tous les ruminants domestiques, la virémie engendrée par le SBV est de courte durée (quelques jours) et la séroconversion a lieu en moyenne deux semaines après l'infection.

En revanche, les signes cliniques pouvant être associés à l'infection aiguë par le SBV n'ont pas été décrits chez les petits ruminants. En effet, les ovins et les caprins ne semblent pas exprimer cliniquement cette forme de la maladie ni souffrir de ses symptômes.

3.3 Forme congénitale

En décembre 2011, le SBV a été identifié pour la première fois chez des agneaux malformés aux Pays-Bas. Des cas de mortinatalités et de malformations congénitales ont ensuite été rapportés chez des agneaux, des chevreaux et des veaux, successivement en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, au Royaume-Uni, en France puis dans d'autres pays européens (DOMINGUEZ, 2012).

Les malformations congénitales engendrées par le SBV sont regroupées sous le terme de « syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie ». Elles sont détaillées dans la partie suivante. Les fœtus atteints meurent *in utero* ou les nouveau-nés ne survivent généralement que quelques heures à quelques jours après la naissance (DOCEUL, LARA, SAILLEAU *et al.*, 2013).

3.3.1 Lésions macroscopiques

3.3.1.1 **Au niveau musculo-squelettique**

➤ Arthrogrypose

Le terme arthrogrypose, dérivé du grec, signifie « articulation en crochet ». Il s'agit d'une ankylose articulaire avec une position anormale des membres, associée à un raccourcissement des tendons et des muscles, notamment des fléchisseurs. Le raidissement articulaire et la rigidité musculaire maintiennent le plus souvent l'articulation dans la position de flexion. L'arthrogrypose peut concerner une ou plusieurs articulations sur un ou plusieurs membres (HEBERT, 2014).



Figure 16 : Arthrogrypose chez un agneau (a) et un veau (b) (CONRATHS, PETERS et BEER, 2012)

➤ Déformations du rachis

Les nouveau-nés ou les avortons sont souvent atteints de scoliose (déviation latérale de la colonne vertébrale), de lordose ou de cyphose (courbure excessive de la colonne vertébrale). Des torticolis en région cervicale sont également fréquents (BAYROU, GARIGLIANY, SARLET *et al.*, 2014).



Figure 17 : Agneau infecté par le SBV atteint de torticolis et d'arthrogrypose (WERNIKE, CONRATHS, ZANELLA *et al.*, 2014)

➤ Brachygnathie inférieure

Le terme brachygnathisme désigne une anomalie de la longueur respective des mâchoires. Dans le cas du SBV, la mandibule (os formant la mâchoire inférieure) des animaux atteints présente un raccourcissement net par rapport au maxillaire (os formant la mâchoire supérieure) : ils sont atteints de brachygnathie inférieure (GARIGLIANY, BAYROU, KLEIJNEN *et al.*, 2012b).



Figure 18 : Brachygnathie inférieure chez un veau infecté par le SBV (BAYROU, GARIGLIANY, SARLET *et al.*, 2014)

➤ Malformation du crâne

Le volume du crâne est anormalement élevé (macrocéphalie). L'expression « grosse tête » (GUERIN, 2013) est d'ailleurs souvent employée pour décrire les nouveau-nés atteints par le SBV. Cette déformation de la boîte crânienne est une des conséquences de l'hydrocéphalie (voir ci-dessous).

➤ Hypoplasie/atrophie musculaire

Les muscles sont sous-développés, atrophiés. Des fibroses musculaires sont également observées (GARIGLIANY, BAYROU, KLEIJNEN *et al.*, 2012b).

3.3.1.2 Au niveau du système nerveux central

➤ Hydrocéphalie

C'est une accumulation excessive de liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'intérieur des cavités du cerveau. Le LCR peut s'accumuler soit dans l'espace arachnoïdien (hydrocéphalie externe), soit dans les ventricules (hydrocéphalie interne). C'est cette dernière qui est la plus souvent rencontrée chez les ruminants.

Aussi, l'hydrocéphalie peut être obstructive ou compensatoire. Ceci va permettre de différencier les termes « hydrocéphalie » et « hydranencéphalie » :

- L'hydrocéphalie obstructive correspond à une accumulation de LCR résultant d'un défaut de drainage, ce qui peut entraîner une déformation de la boîte crânienne (augmentation de la pression). Il s'agit de la forme décrite lors d'hydrocéphalie congénitale.
- Dans le cas de l'hydrocéphalie compensatoire, l'accumulation de LCR est secondaire à une perte de parenchyme. Cette dernière est souvent due à une infection virale pouvant provoquer une hypoplasie ou une atrophie du cervelet, ou encore une hydranencéphalie (JERUSALEM, 2013).

➤ Hydranencéphalie

L'hydranencéphalie est une malformation caractérisée par l'absence de développement des hémisphères cérébraux qui sont remplacés par du LCR. L'accumulation de ce dernier se fait sans augmentation de pression. C'est une forme extrême d'hydro ou de porencéphalie (ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE, 2015).

➤ Porencéphalie

La porencéphalie correspond à une forme d'hydranencéphalie dans laquelle les pertes de tissus cérébraux sont multifocales et engendrent ainsi de multiples cavités en communication dans lesquelles le LCR compense la perte de substance (JERUSALEM, 2013).



Figure 19 : Porencéphalie chez un agneau infecté par le SBV (WERNIKE, CONRATHS, ZANELLA *et al.*, 2014)

➤ Hypoplasie cérébelleuse

Le cervelet est de taille anormalement petite.

➤ Hypoplasie du tronc cérébral

C'est une insuffisance de développement du tronc cérébral.

➤ Micromyélie

C'est un développement anormalement faible de la moelle épinière, ayant pour conséquence une diminution importante de son diamètre.

3.3.2 Lésions microscopiques

3.3.2.1 **Au niveau musculo-squelettique**

Une réduction sévère du nombre de myofibrilles est constatée au sein des muscles squelettiques. Le diamètre de ces dernières est lui aussi diminué. Seules quelques fibres musculaires matures sont présentes dans les muscles hypoplasiques (HERDER, WOHLSEIN, PETERS *et al.*, 2012).

3.3.2.2 Au niveau du système nerveux central

Les lésions nerveuses sont de type inflammatoire et/ou dégénératif. Des inflammations non suppurées du système nerveux (encéphalite, myélite ou méningite, souvent associées en encéphalomyélite voire en méningo-encéphalomyélite), caractérisées par des infiltrats lympho-histiocytaires périvasculaires, ont été observées dans de nombreux cas mais ne sont pas systématiques (HERDER, WOHLSEIN, PETERS *et al.*, 2012).

Les lésions dégénératives régulièrement constatées sont la nécrose du parenchyme neuronal ainsi que la présence d'œdèmes et de multiples pores. L'examen microscopique de la moelle épinière de veaux malformés a ainsi révélé une diminution significative du nombre de neurones, proportionnelle au degré de sévérité des malformations (BAYROU, GARIGLIANY, SARLET *et al.*, 2014). Cette perte neuronale s'explique notamment par une démyélinisation importante et une perte de densité axonale (HERDER, WOHLSEIN, PETERS *et al.*, 2012).

3.3.3 Autres symptômes

Outre les malformations décrites précédemment, des nouveau-nés paraissant « normaux » à la naissance peuvent cependant présenter différents types de désordres. On peut en effet observer dans certains cas des troubles moteurs (incapacité à se tenir debout, problèmes de coordination), des troubles comportementaux (absence du réflexe de succion) ou encore des troubles visuels (cécité). Ces symptômes rappellent le « syndrome du veau mou » ou « idiot » (« *dummy calf syndrome* ») qui a sévi durant l'épizootie de fièvre catarrhale ovine causée par le BTV-8 en 2006 (DOCEUL, LARA, SAILLEAU *et al.*, 2013) (GERMANIQUE, 2010). Enfin, des cas de nouveau-nés présentant des vocalisations anormales ou un larmoiement excessif ont été décrits (GARIGLIANY, BAYROU, KLEIJNEN *et al.*, 2012b).

4. Pathogénie

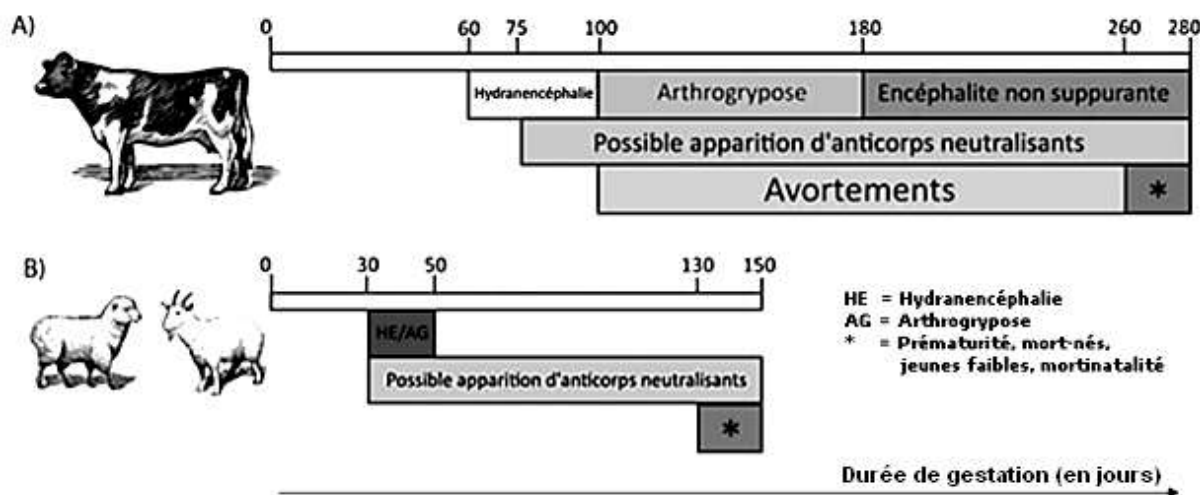
4.1 Tropisme cellulaire et dissémination du SBV

Une étude basée sur l'infection expérimentale de souris a démontré l'affinité particulière du SBV pour le système nerveux central (VARELA, SCHNETTLER, CAPORALE *et al.*, 2013). Il est ainsi retrouvé dans le cerveau et la moelle épinière des nouveau-nés malformés. Mais le virus est aussi capable de se disséminer dans d'autres organes et fluides, tels que le liquide placentaire, le cordon ombilical, le cartilage costal, le liquide stomacal fœtal (liquide amniotique ingurgité par le fœtus *in utero*), la rate et le méconium (BILK, SCHULZE, FISCHER *et al.*, 2012).

Une hypothèse suggère que les malformations musculo-squelettiques observées chez les agneaux et les veaux infectés par le SBV seraient des lésions secondaires aux lésions du système nerveux central (SNC), comme la perte des neurones de la corne ventrale (substance grise) de la moelle épinière (VARELA, SCHNETTLER, CAPORALE *et al.*, 2013).

4.2 Conséquences hypothétiques d'une infection *in utero*

En se basant sur les données disponibles pour le virus Akabane, il est possible d'estimer les conséquences d'une infection par le SBV selon l'espèce et en fonction du stade de gestation (MARTINELLE, DAL POZZO, KIRSCHVINK *et al.*, 2012).



Pour les ovins, la période critique où le SBV peut facilement atteindre le SNC se situe entre le 28^{ème} et le 50^{ème} jour de gestation. Le début de cette période coïncide avec la mise en place du placentome (plaque permettant les échanges foëto-maternels) et sa fin coïncide quant à elle avec le développement de la barrière hémato-méningée (BHM). Une fois la BHM mise en place, le virus n'a plus accès au SNC. Cela explique l'absence de lésions du SNC chez les animaux adultes dont la BHM est intacte. Chez les ovins, le développement de la BHM commence aux alentours du 50^{ème} jour de gestation et s'achève vers le 123^{ème} jour. Ceci s'opère plus tardivement chez les bovins (VARELA, SCHNETTLER, CAPORALE *et al.*, 2013).

4.3 Variabilité du SBV

Des études ont mis en évidence des mutations concernant le génome du SBV. Ces dernières ne sont pas aléatoirement distribuées puisque la moitié d'entre elles se concentrent dans seulement 10% de la séquence totale du génome. Cette région hypervariable (« *hot spot* ») se situe au niveau des glycoprotéines de surface codées par le segment M (COUPEAU, CLAINE, WIGGERS *et al.*, 2013), (FISCHER, HOFFMANN, GOLLER *et al.*, 2013).

Comme elles se concentrent au niveau des protéines qui permettent la fixation et la fusion du virus aux cellules-cibles, il est possible de suggérer que ces mutations puissent permettre au virus d'étendre son éventail d'interactions à d'autres types cellulaires. Elles pourraient également être un mécanisme d'échappement du SBV à la réponse immunitaire, notamment à celle de type humoral (DEFFONTAINES, 2013). Néanmoins, des études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

5. Diagnostic

5.1 Diagnostic de laboratoire

Bien qu'évocateurs, les signes cliniques engendrés par le SBV ne sont pas pathognomoniques, que ce soit pour l'atteinte congénitale ou pour l'atteinte aigue. Afin d'en établir le diagnostic certain, le recours à des examens de laboratoire est indispensable.

Pour cela, deux approches sont possibles : les tests directs permettent de déceler la présence du virus ou de ses composants (antigènes, génome...), tandis que les tests indirects mettent en évidence des anticorps spécifiques du SBV. Ces deux approches ne s'excluent pas et sont parfois complémentaires.

5.1.1 Méthodes directes

5.1.1.1 **RT-PCR en temps réel**

➤ Définition et principe

La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ou encore ACP (Amplification en Chaîne par Polymérase) permet de produire, à partir d'un échantillon d'ADN complexe et peu abondant, un nombre important de copies d'un segment d'ADN spécifique de longueur définie. La procédure de la PCR est la répétition cyclique d'une réaction en chaîne se déroulant en trois

étapes successives : dénaturation, renaturation et extension (CAMPBELL et REECE, 2007). Lorsque l'échantillon de base n'est pas de l'ADN mais de l'ARN, on parle de RT-PCR (*Reverse Transcriptase PCR*). Une étape préliminaire permet d'obtenir de l'ADN complémentaire (ADNc) au brin d'ARN étudié grâce à une enzyme, une transcriptase inverse. L'ADNc est ensuite utilisé pour réaliser la PCR.

La PCR en temps réel (qRT-PCR) permet de quantifier les produits de PCR après chaque cycle d'amplification grâce à une mesure de fluorescence obtenue par hybridation ou dégradation de sondes spécifiques fluorescentes (PASQUIER, BERTAGNOLI, DUNIA *et al.*, 2013).

➤ Détection de l'ARN du SBV

Le FLI a développé des protocoles de RT-PCR pour identifier le SBV et les a fournis aux autres laboratoires européens. Au départ, la première génération de RT-PCR en temps réel ciblait le segment L du génome viral. Mais une seconde génération, ciblant quant à elle le segment S, a fait preuve d'une meilleure sensibilité (VAN DER POEL, 2012).

En France, deux kits ont été validés par le laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort : le kit *Adiavet™ Schmallenberg virus realtime* du fournisseur Adiaène et le kit *TaqVet™ Schmallenberg Virus – S Gene* du fournisseur LSI. Ils sont tous deux utilisés dans les laboratoires agréés pour le diagnostic du SBV par RT-PCR (MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORET, 2015).

Dans le cadre du diagnostic par RT-PCR en temps réel, les échantillons les plus souvent testés sont le sang (chez les adultes lors d'infections aiguës) et le cerveau (chez les nouveau-nés malformés). Une étude a montré que le cordon ombilical, le liquide amniotique et le méconium, échantillons faciles à prélever, pouvaient également être utilisés et donner de bons résultats (BILK, SCHULZE, FISCHER *et al.*, 2012).

Néanmoins, la RT-PCR présente des limites :

- La brièveté de la période virémique des animaux atteints par le SBV implique que les prélèvements soient réalisés pendant que l'animal présente des symptômes, en particulier de la fièvre.
- Chez le nouveau-né malformé, un résultat négatif ne disculpe pas forcément le SBV. En effet, un fœtus infecté précocement durant la gestation produit par la suite des anticorps neutralisants qui éliminent le virus des tissus, rendant sa détection

impossible. Dans ce cas, le recours à un examen complémentaire (sérologie avant prise de colostrum) est obligatoire afin de mettre en évidence ou non les anticorps anti-SBV (CONRATHS, PETERS et BEER, 2012).

5.1.1.2 Isolement viral

Le SBV peut être isolé sur culture cellulaire. L'isolement se fait à partir de tissus infectés après inoculation à différentes lignées cellulaires, telles que des cellules larvaires de *Culicoides variipennis* (KC), des cellules rénales de hamsters (BHK-21) ou de singes (VERO) (DOCEUL, LARA, SAILLEAU *et al.*, 2013). Le FLI a ainsi isolé le SBV à partir d'un échantillon de sang d'une vache malade. L'effet cytopathique (ECP) du virus, non décrit, a été observé au bout de 5 jours (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012).

5.1.2 Méthodes indirectes

Chez les nouveau-nés, la recherche d'anticorps anti-SBV n'est significative qu'avant l'ingestion du colostrum et donc des anticorps maternels. En effet, la prise de colostrum est susceptible d'induire un résultat faussement positif par détection des anticorps maternels (ANSES, 2014).

5.1.2.1 Séroneutralisation

Le principe du test est le suivant : le sérum à tester est mis en présence d'une dose calibrée de virus. Après incubation, l'ensemble est déposé sur une culture cellulaire. Si des anticorps spécifiques sont présents dans le sérum, ils neutralisent alors le pouvoir pathogène du virus et inhibent donc l'ECP visible au microscope optique.

Un test de séroneutralisation, réalisé à partir d'un isolat de SBV provenant du tissu cérébral d'un agneau malformé puis cultivé cinq jours sur des cellules VERO, a permis de mettre en évidence les anticorps anti-SBV avec une sensibilité proche de 100% et une spécificité supérieure à 99% (LOEFFEN, QUAK, DE BOER-LUIJTZE *et al.*, 2012). Un test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse a également été mis au point (MANSFIELD, ROCCA, KHATRI *et al.*, 2013). Bien qu'hautelement sensibles et spécifiques, ces méthodes présentent cependant quelques inconvénients : l'automatisation est impossible, les résultats ne sont interprétables qu'au bout de quatre à six jours et elles nécessitent de surcroît des cultures cellulaires (DOCEUL, LARA, SAILLEAU *et al.*, 2013).

5.1.2.2 Test ELISA

Un test ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) indirect, produit par le laboratoire IDVet, a été validé par l'ANSES et le FLI. Il est basé sur la détection et l'identification d'anticorps spécifiques dirigés contre la nucléoprotéine N du SBV, dans des échantillons de sérum et de plasma (BREARD, LARA, COMTET *et al.*, 2013).

Actuellement, deux coffrets sont disponibles pour les échantillons de sérum et de plasma (*ID Screen® Schmallenberg virus Indirect Multi-species* et *ID Screen® Schmallenberg virus Competition Multi-species*). Le même laboratoire fournit aussi un kit ELISA permettant la détection des anticorps anti-SBV dans le lait (*ID Screen® Schmallenberg virus Milk Indirect*), doté d'une excellente corrélation avec le test sérique (ID-VET, 2013). Un test ELISA basé sur le SBV entier a aussi été mis au point (VAN DER HEIJDEN, BOUWSTRA, MARS *et al.*, 2013).

Le test ELISA présente de nombreux avantages. C'est une méthode de diagnostic rapide (résultats obtenus en 90 minutes), peu onéreuse et qui est hautement répétable et reproductible. Son excellente spécificité et sa très bonne sensibilité en font un outil de choix pour déterminer la séroprévalence des cheptels.

5.1.2.3 Immunofluorescence indirecte

Le sérum à tester est mis en contact avec l'antigène viral immobilisé sur un support solide. Après une étape de lavage, des anticorps (appelés « conjugués ») dirigés contre les anticorps recherchés sont ajoutés. Ces anticorps conjugués sont couplés à des fluorochromes. La lecture est effectuée en microscopie optique à fluorescence (MAMMETTE, 2002).

Le FLI a élaboré cette technique dans le cadre du SBV mais elle n'est pas utilisée en pratique.

5.1.3 Choix de la méthode et interprétation

En fonction du type de suspicion clinique ou dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques, les analyses à effectuer sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau V : Types d'analyse à réaliser et interprétation des résultats en fonction du contexte (ANSES, 2014) (DEFFONTAINES, 2013)

Contexte	Objectif	Prélèvements	Types d'analyse	Résultat	Interprétation
Suspicion d'infection aigue par le SBV chez un animal vivant	Détection du virus	Sang sur EDTA Sérum sur tube sec	RT-PCR en temps réel Isolement sur culture cellulaire	Positif	Hypothèse SBV pouvant être retenue
				Négatif	Hypothèse SBV ne pouvant être totalement éliminée
	Détection des anticorps	Sérum sur tube sec	Sérologie : ELISA	Voir explications sous le tableau	
Suspicion d'infection congénitale par le SBV chez le nouveau-né	Détection du virus	Tissus encéphaliques Liquide amniotique Placenta Méconium	RT-PCR en temps réel Isolement sur culture cellulaire	Positif	Hypothèse SBV pouvant être retenue
				Négatif	Hypothèse SBV ne pouvant être totalement éliminée
	Détection des anticorps	Liquide péricardique Sérum sur tube sec (avant prise colostrale)	Sérologie : ELISA Séroneutralisation Immunofluorescence indirecte	Positif	Hypothèse SBV pouvant être retenue
				Négatif	Hypothèse SBV pouvant être éliminée
Détection des lésions	SNC	Histopathologie	-		
Enquête épidémiologique	Détection des anticorps	Sang sur EDTA Sérum sur tube sec Lait	Sérologie : ELISA Séroneutralisation Immunofluorescence indirecte	Positif	Animal ayant déjà été infecté par le SBV
				Négatif	Animal n'ayant jamais été infecté par le SBV (ou infection très récente)

En raison de la brièveté de la virémie, une RT-PCR négative ne permet pas d'écarter définitivement le SBV dans le cas d'une suspicion d'infection chez un ruminant adulte. Le diagnostic devra être confirmé par deux sérologies successives à trois semaines d'intervalle.

Si une séroconversion est constatée, l'hypothèse d'une infection par le SBV peut être retenue. Si les résultats sont d'emblée positifs (pas de séroconversion), les résultats ne sont pas interprétables. Enfin, si les résultats demeurent négatifs (pas de séroconversion), l'hypothèse d'une infection par le SBV est éliminée.

De même chez le nouveau-né en cas de RT-PCR négative, le recours à un examen sérologique est obligatoire afin d'écarter définitivement le SBV. En effet, si le fœtus a été infecté alors qu'il était immunocompétent, le virus a pu être éliminé et devient donc indétectable par RT-PCR. Ceci explique pourquoi cette dernière est moins sensible que la sérologie pré-colostrale (ANSES, 2014).

5.2 Diagnostic différentiel

Les affections provoquant des malformations congénitales de type « arthrogrypose-hydranencéphalie » chez les ruminants peuvent être d'origine infectieuse ou non infectieuse. Elles sont présentées de manière non exhaustive en annexe 2.

PARTIE IV :

EMERGENCE DU VIRUS ET
MOYENS DE LUTTE

1. L'émergence du virus et sa progression

Afin de démontrer l'émergence du virus de Schmallenberg, nous verrons d'une manière générale comment il a progressé sur le continent européen à partir de son foyer d'origine en Allemagne. Nous nous intéresserons ensuite plus précisément, année par année, à sa progression en France.

1.1 Au niveau de l'Europe

Au niveau européen, la surveillance de l'épizootie de la maladie de Schmallenberg a été essentiellement réalisée par deux organismes : l'OIE et l'EFSA. L'OIE est une organisation intergouvernementale chargée d'améliorer la santé animale dans le monde. L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) est quant à elle l'une des principales agences de l'Union européenne. Elle est chargée de l'évaluation des risques dans le domaine des denrées alimentaires.

1.1.1 Progression spatio-temporelle

1.1.1.1 **Détection des premiers cas**

De novembre 2011, mois de sa découverte, à avril 2012, le SBV a circulé dans plusieurs régions d'Europe. Les premiers pays touchés (figure 21), classés dans l'ordre chronologique, ont été :

➤ L'Allemagne

C'est ici que le SBV a été identifié pour la première fois par l'Institut Friedrich-Loëffler (FLI), en novembre 2011. L'isolement du virus a été réalisé à partir d'un mélange de trois échantillons de sang de vaches laitières qui présentaient des signes cliniques aigus de diarrhées fébriles. Les animaux provenaient d'un même élevage de la ville de Schmallenberg, en Rhénanie du Nord-Westphalie (HOFFMANN, SCHEUCH, HOPER *et al.*, 2012).

➤ Les Pays-Bas

Le 16 décembre 2011, l'Institut Vétérinaire Central des Pays-Bas (CVI) a indiqué que des agneaux malformés étaient nés dans une vingtaine d'élevages depuis le début du mois. Le SBV est alors identifié sur des prélèvements de cerveau de plusieurs agneaux mort-nés. Le 20 décembre 2011, la déclaration de tout cas de ruminant (bovin, ovin, caprin) nouveau-né

malformé est rendue obligatoire aux Pays-Bas. Les premiers bilans épidémiologiques montrent que le virus semble largement répandu sur le territoire (DOMINGUEZ, 2012).

➤ La Belgique

Le laboratoire belge de référence pour les maladies animales du CERVA et l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire (AFSCA) ont annoncé le 22 décembre 2011 que le SBV avait été identifié chez des agneaux qui présentaient des malformations congénitales et une hypoplasie du cervelet. Ces derniers provenaient d'une même exploitation située dans la province d'Anvers, près de la frontière hollandaise (AFSCA ET CERVA, 2011).

➤ Le Royaume-Uni

Le 23 janvier 2012, les premiers cas de SBV sont mis en évidence dans le sud-est de l'Angleterre. L'AHVLA (*Animal Health and Veterinary Laboratories Agency*) a en effet confirmé quatre foyers ovins répartis dans les comtés de Norfolk, Suffolk et de Sussex de l'Est (CARRINGTON, 2012).

➤ La France

Le 25 janvier 2012, la France devient officiellement le 5^{ème} pays touché par le SBV après la confirmation par le laboratoire de santé animale de l'ANSES de Maisons-Alfort de deux foyers ovins situés en Moselle et en Meurthe-et-Moselle (DOMINGUEZ, 2012).

➤ Autres pays

L'Italie avec un cas chez un chevreau malformé en Vénétie dans le nord-est du pays (16 février 2012), le Luxembourg avec un cas chez un petit ruminant (17 février 2012) et l'Espagne avec un cas chez un agneau malformé en Andalousie (12 mars 2012) ont à leur tour confirmé la présence du SBV sur leur territoire. L'Institut national vétérinaire danois a quant à lui annoncé le 13 mars 2012 avoir identifié le virus sur des culicoïdes piégés au Danemark en octobre 2011, sans qu'aucun foyer animal n'ait été notifié dans ce pays jusqu'ici (DOMINGUEZ, 2012).



Figure 21 : Premiers pays atteints par le SBV au 30 avril 2012 (MAÏTIA, 2014)

1.1.1.2 Les pays touchés durant l'été 2012

Comme envisagé, le SBV a continué à s'étendre dans d'autres pays européens à partir de l'été de 2012. Ainsi, sans surprise suite à la détection du virus sur des culicoïdes quelques mois auparavant, des anticorps anti-SBV ont été retrouvés chez des bovins au Danemark dès le 30 mai 2012. Un premier veau malformé danois a été testé positif au virus une semaine plus tard, le 7 juin 2012. En Suisse, les premiers diagnostics de la forme aiguë de la maladie de Schmallenberg ont été établis le 20 juillet 2012 chez bovins issus de deux élevages. C'est ensuite en Autriche en septembre 2012 que des bovins et des ovins ont été testés séropositifs au SBV. Enfin, la Pologne, la Suède, la Finlande et l'Irlande ont successivement détecté pour la première fois le SBV ou des anticorps anti-SBV au cours du mois d'octobre 2012 (MAÏTIA, 2014).



Figure 22 : Nouveaux pays atteints par le SBV au 31 octobre 2012 (MAÏTIA, 2014)

Durant l'été 2012, sept nouveaux pays se sont donc ajoutés à la liste des pays concernés par le SBV, portant leur nombre à quinze au 31 octobre 2012 (figure 22). Au cours de cette même période, des foyers de SBV ont également été découverts dans des régions jusqu'ici épargnées en Allemagne, au Royaume-Uni et en France.

1.1.1.3 Les pays atteints lors de la saison 2012/2013

Pour sa deuxième saison de circulation, le SBV a continué à gagner d'autres pays européens. Chronologiquement, les pays nouvellement atteints ont été : la Norvège, la République Tchèque, la Hongrie, l'Estonie, la Slovaquie, la Croatie et la Lettonie. Dans tous ces pays, des cas de malformations congénitales ont été confirmés par RT-PCR sauf en Lettonie où le virus a été détecté sur un animal adulte (MAÏTIA, 2014).



Figure 23 : Nouveaux pays atteints par le SBV au 30 avril 2013 (MAÏTIA, 2014)

Dans les pays déjà concernés par SBV, ce dernier a à nouveau atteint des zones jusque-là indemnes. Par exemple, cela a été le cas de la Corse en France en décembre 2012 (CORSE-MATIN, 2013) et de l'Irlande du Nord, nation constitutive du Royaume-Uni, où le SBV a été détecté pour la première fois chez un veau malformé le 1er novembre 2012 (PROMED-MAIL, 2012).

Au cours de cette deuxième saison de circulation virale (2012/2013), sept nouveaux pays sont venus compléter la liste des pays atteints par le SBV, portant leur nombre à vingt-deux au 30 avril 2013.

1.1.1.4 Les pays atteints lors de la saison 2013/2014

Pour sa troisième saison de circulation, le SBV a surtout progressé dans le sud-est de l'Europe. En effet, les nouveaux pays officiellement concernés par le virus ont été la Serbie en juin 2013 (PROMED-MAIL, 2013a), la Grèce en juillet 2013 (CHAIKOUTIS, KIOSSIS, GIADINIS *et al.*, 2013) et la Roumanie en août 2013 (PROMED-MAIL, 2013b). Pour ces trois pays, la circulation virale a été confirmée par sérologie. Elle reste donc très difficile à dater.



Figure 24 : Nouveaux pays atteints par le SBV au 30 septembre 2013 (MAÏTIA, 2014)

1.1.2 Evolution du nombre de foyers

L'EFSA a recueilli, pour chaque pays européens touchés pas le SBV, le nombre de foyers de ruminants domestiques confirmés. Le recueil des données s'est effectué sur deux périodes, qui correspondent à la première et à la deuxième saison de circulation virale. Les résultats sont présentés dans le tableau VI. En revanche, les résultats pour les saisons suivantes ne sont pas disponibles.

Tableau VI : Nombre de foyers de SBV confirmés dans les 22 pays concernés par le virus au 30 avril 2013 (EFSA, 2012) (EFSA, 2013)

Pays	Nombres de foyers de SBV confirmés (ruminants domestiques)		
	Du 1 ^{er} août 2011 au 30 octobre 2012	Du 1 ^{er} novembre 2012 au 30 avril 2013	Total du 1 ^{er} août 2011 au 30 avril 2013
France	3 196	1 361	4 557
Allemagne	1 502	592	2 094
Belgique	231	367	598
Royaume-Uni	310	136	446
Pays-Bas	351	/	351
Suisse	301	/	301
Italie	4	82	86
Autriche	0	86	86
Irlande	0	78	78
Suède	1	50	51
Luxembourg	28	/	28
Slovénie	0	26	26
République tchèque	0	19	19
Finlande	1	17	18
Espagne	5	/	5
Estonie	0	5	5
Pologne	2	2	4
Croatie	0	3	3
Danemark	1	1	2
Hongrie	0	1	1
Lettonie	0	1	1
Norvège	0	1	1
TOTAL	5 933	2 828	8 761

L'Espagne, le Luxembourg et les Pays-Bas n'ont pas communiqué de données à l'EFSA au cours de la deuxième saison de circulation virale. Pour la Suisse, les données transmises étaient incohérentes (nombre de cheptels confirmés au 30 avril 2013 inférieur à celui recueilli au 30 octobre 2012). Pour ces pays, il n'est donc pas possible de comparer le nombre de foyers de SBV confirmés entre les deux périodes.

Bien que la durée de la période de recueil des données n'ait pas été la même pour les deux saisons de circulation virale, on constate que le nombre total de foyers de SBV confirmés en Europe lors de la deuxième saison est beaucoup plus faible que celui recensé lors de la première saison. Cette diminution est flagrante dans les pays fortement impactés par le SBV au cours de la première saison (France, Allemagne et Royaume-Uni). En revanche, dans les

pays où il avait très peu ou pas circulé en saison I, le SBV a été beaucoup plus virulent en saison II.

Le nombre de foyers de SBV confirmés (formes aiguë et congénitale de la maladie confondues) par semaine et par pays durant la période de septembre 2011 à avril 2013 est illustré dans la figure 25. Seuls les foyers confirmés par détection directe du virus sont représentés. Les confirmations par sérologie ont été exclues afin de déterminer les élevages nouvellement infectés. En effet, la séropositivité des animaux prouve la circulation du virus dans le troupeau mais ne permet de la dater (MAÏTIA, 2014).

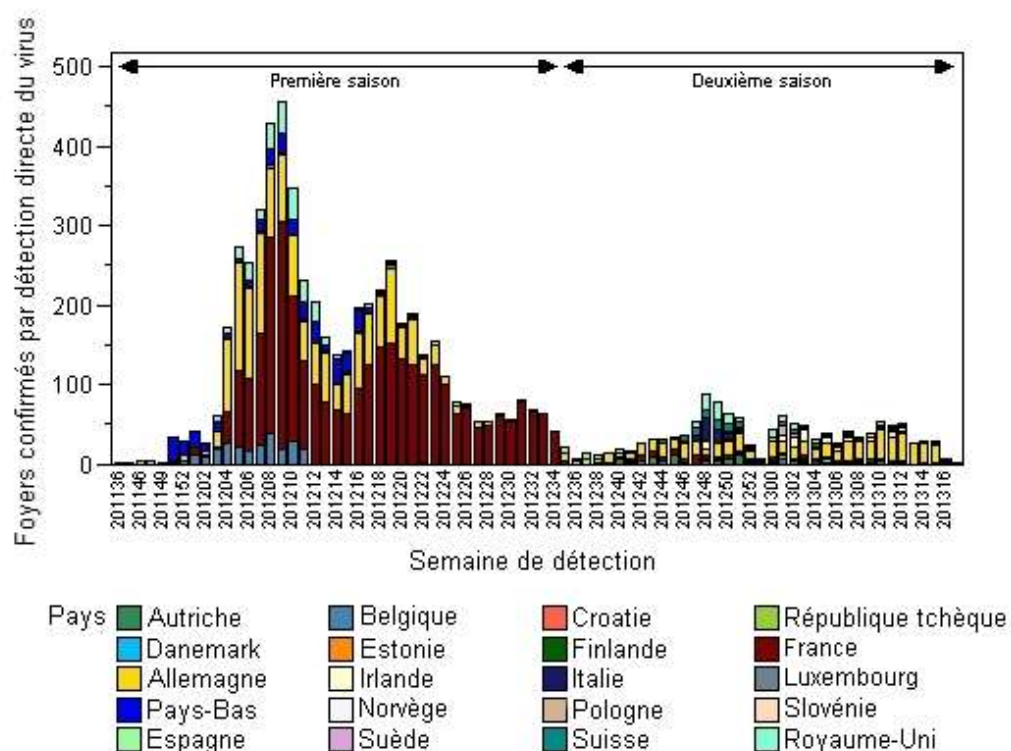


Figure 25 : Distribution du nombre de foyers de SBV confirmés par semaine en Europe de septembre 2011 à avril 2013, toutes espèces confondues (EFSA, 2013)

A nouveau, on constate que le nombre de cheptels nouvellement infectés par le SBV au cours de la deuxième saison est beaucoup plus faible que lors de la première saison. Ceci est particulièrement frappant lorsque l'on compare le pic de saison I (semaine 9 en 2012) à celui de la saison II (semaine 48 en 2013). On remarque également que la France est moins représentée sur le graphique au cours de la deuxième saison. Ceci est dû au fait que les analyses réalisées en France à cette période aient surtout été des sérologies. Elles ne sont donc pas comptabilisées dans ce graphique.

Néanmoins, des foyers de SBV ont été confirmés sans interruption entre janvier 2011 et avril 2013. Ceci signifie que le virus n'a jamais cessé de circuler en Europe au cours de cette période, même durant l'hiver 2012.

1.1.3 Conclusion sur la circulation du virus en Europe et perspectives

Depuis son apparition en Allemagne en 2011, le SBV a progressé année par année dans une grande partie de l'Europe. Vingt-cinq pays étaient ainsi officiellement atteints au 30 avril 2013. La vague de foyers de SBV observée au cours la saison 2011/2012 a été la plus forte. Elle correspond à l'émergence du virus. Ce dernier a infecté durant l'automne 2011 un nombre important de ruminants adultes, dont des femelles gestantes réceptives, principalement en Allemagne, aux Pays-Bas, en France, en Belgique et au Royaume-Uni. Ceci s'est traduit par la naissance de petits ruminants malformés durant l'hiver 2011/2012 et de veaux malformés au printemps 2012 (la période à risque et la durée de gestation différentes entre les bovins et les petits ruminants expliquent cet écart).

La deuxième vague de foyers observée au cours de la saison 2012/2013 a été moins conséquente que la première. Le SBV a eu en effet un impact moindre dans les pays où il avait déjà beaucoup circulé lors de la première saison. En revanche, de nombreux foyers sont apparus dans les pays jusqu'ici peu impactés ou nouvellement infectés par le virus (Autriche, Suède et Slovénie par exemple). Les chiffres pour les deux saisons suivantes (2013/2014 et 2014/2015) ne sont pas disponibles, mais tout laisse à penser qu'ils auraient confirmé la tendance amorcée lors de la deuxième saison, à savoir une diminution du nombre de foyers dans les pays déjà touchés par le virus.

Cette baisse du nombre de foyers de SBV d'année en année s'explique principalement par le fait que les animaux développent une immunité à l'encontre du virus suite à une première infection. Le virus aura donc un gros impact dans les troupeaux naïfs, alors qu'il aura un impact beaucoup plus restreint dans ceux où il a déjà circulé. Mais la baisse du nombre de foyers de SBV d'année en année peut aussi partiellement s'expliquer par une moindre déclaration des cas au fil du temps. Cette dernière est due à une habitude tant de la part des éleveurs que des vétérinaires, mais surtout au fait que la maladie n'est pas réglementée (en raison de ses conséquences limitées) et donc non indemnisée (MAÏTIA, 2014).

A l'heure actuelle, il n'est pas possible de dire avec certitude si le SBV va disparaître dans un futur proche lorsque tout le troupeau européen sera immunisé, ou s'il va gagner d'autres pays et devenir enzootique, c'est à dire qu'il frappera régulièrement le continent

(DEFFONTAINES, 2013). Dans l'hypothèse où le SBV devienne enzootique en Europe et qu'une immunité se développe, le scénario de la première saison avec un nombre très important de cas ne devrait pas se reproduire. Néanmoins, l'incidence du SBV pourra varier au cours des années. La durée et l'amplitude des cycles épizootiques dépendront alors du nombre de nouveaux hôtes susceptibles dans la population, mais aussi des conditions climatiques qui favoriseront ou non l'activité des vecteurs. En revanche, si le SBV disparaît d'Europe, le niveau d'immunité des populations de ruminants va alors diminuer. Une réintroduction ultérieure du SBV pourrait alors se traduire par une épizootie de grande ampleur, similaire à celle observée en 2012 (EFSA, 2014).

1.2 En France

Un dispositif de surveillance des formes congénitales de l'infection par le SBV a été déployé en France dès le mois de janvier 2012 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL), dans le cadre de la Plateforme nationale d'épidémiosurveillance en santé animale (Plateforme ESA), à la suite de l'alerte européenne relative à l'émergence du virus. A partir de septembre 2012, la surveillance a été coordonnée par la Fédération nationale des groupements de défense sanitaire (GDS France), toujours dans le cadre de la Plateforme ESA (ANSES, 2014).

1.2.1 La première saison de circulation du SBV

1.2.1.1 **Organisation de la surveillance**

➤ Objectifs

L'objectif initial de la surveillance était de détecter la présence éventuelle du SBV sur le territoire, en recensant les cas de syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie chez les ruminants domestiques. Une fois celle-ci confirmée, l'objectif de la surveillance est devenu la connaissance de la distribution géographique de la maladie. La surveillance a débuté le 4 janvier 2012 et s'est clôturée le 31 mai 2012 chez les petits ruminants, le 31 août 2012 chez les bovins.

➤ Définition des cas

Un élevage était considéré comme suspect lorsqu'au moins un agneau, un veau ou un chevreau, fœtus ou nouveau-né, présentait une ou plusieurs malformations ou des troubles neurologiques pouvant être attribués au SBV. L'élevage était considéré comme foyer seulement après confirmation biologique.

➤ Types de prélèvements

Pour la confirmation biologique de l'infection par le SBV, un prélèvement d'organes était réalisé sur les animaux faisant l'objet d'une suspicion afin d'être analysé par RT-PCR de janvier à avril 2012. À partir d'avril, des trousseaux ELISA ont été disponibles pour l'analyse du sérum avant prise de colostrum des nouveau-nés (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2012).

1.2.1.2 Résultats de la surveillance

Au total, 5 532 élevages ont fait l'objet d'une suspicion clinique de SBV congénital. L'infection a été confirmée biologiquement dans 3 164 d'entre eux. Le nombre de cas pour chaque espèce est disponible dans le tableau VII.

Tableau VII : Nombre d'élevages de ruminants domestiques atteints par la forme congénitale du SBV en France lors de la première vague de circulation du virus (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2012) (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2013)

	Nombre total d'élevages ayant fait l'objet d'une suspicion clinique	Nombre d'élevages cliniquement suspects pour lesquels l'infection a été confirmée	Taux de confirmation des suspicions
Bovins	3 639	2 018	55%
Ovins	1 824	1 129	62%
Caprins	69	17	25%

➤ Distribution géographique

Pour les élevages de petits ruminants, les suspicions de SBV congénital ont concerné tout le territoire. Cependant, les foyers confirmés se sont plutôt concentrés dans la moitié nord du pays (figure 26). A noter que quelques-uns se situaient dans le sud-ouest. Quatre départements, la Charente (16), la Vienne (86), la Haute-Vienne (87) et l'Indre (36), ont concentré dans le centre-ouest près de 50% des foyers. Le nord-est a regroupé près de 20% des foyers, dans les départements de la Haute-Marne (52), de la Meurthe-et-Moselle (54), de la Moselle (57) et des Vosges (88) (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2012).

Concernant les élevages bovins, les suspicions ont été rapportées sur l'ensemble du territoire, exception faite de quelques départements de la région parisienne et du sud de la France. Comme pour les élevages de petits ruminants, les foyers bovins de SBV congénital se sont quant à eux surtout concentrés dans la moitié nord du pays (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2013). Le nord-est, les départements frontaliers de la

Belgique ainsi que ceux de la Manche (50) et du Calvados (14) ont par exemple été particulièrement frappés.

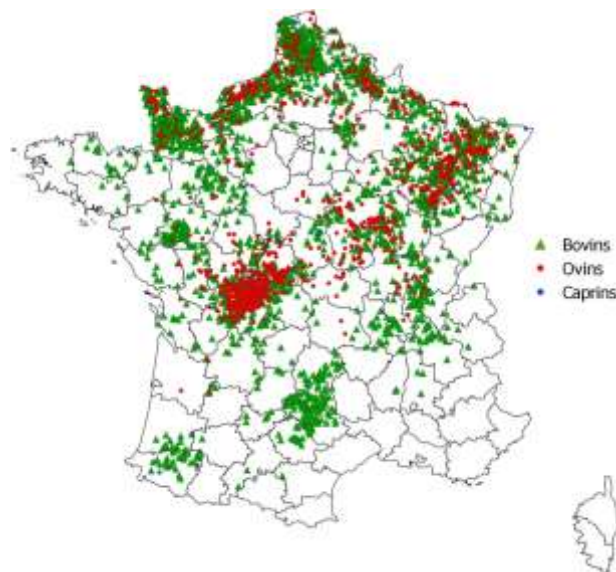


Figure 26 : Répartition géographique des foyers de SBV congénital en France du 4 janvier au 31 août 2012 (GACHE, 2014)

➤ Distribution temporelle

Les premiers agneaux malformés dont l'atteinte par le SBV a été confirmée sont nés début janvier 2012. L'incidence du SBV congénital chez les ovins a ensuite fortement augmenté à la fin du mois de février et a culminé début mars. Le nombre de cas a ensuite chuté et les dernières mises-bas d'agneaux atteints ont eu lieu début mai (figure 27). La dynamique d'apparition des foyers caprins a été très proche de celle des foyers ovins.

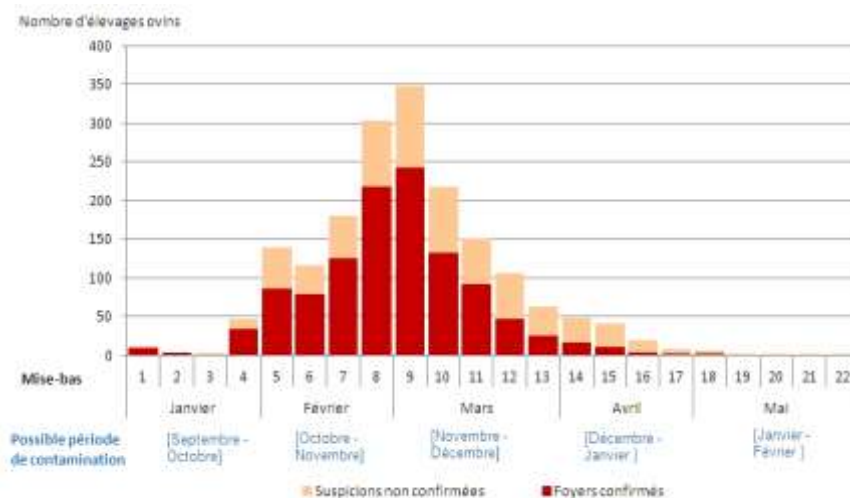


Figure 27 : Semaines de naissance des premiers agneaux malformés du 1^{er} janvier au 31 mai 2012 (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2012)

Chez les bovins, les premiers veaux malformés atteints par le SBV sont aussi nés dès janvier. Dans les mois suivants, le nombre de cas n'a cessé d'augmenter progressivement pour atteindre un pic mi-mai. L'incidence du SBV congénital a lentement diminué après ce pic (figure 28).

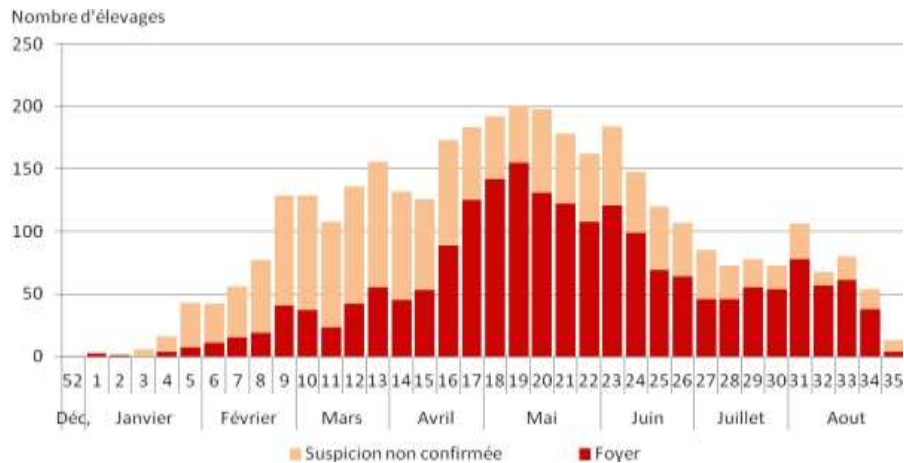


Figure 28 : Semaines de naissance des premiers veaux malformés du 1^{er} janvier au 31 août 2012 (DOMINGUEZ, HENDRIKX, ZIENTARA *et al.*, 2013)

Les cas de SBV congénital sont donc apparus en deux vagues : hiver 2011/2012 pour les ovins et printemps 2012 pour les bovins. Ce décalage s'explique par le fait que la période à risque et la durée de gestation sont différentes chez les bovins et les petits ruminants (DEFFONTAINES, 2013).

1.2.1.3 Bilan de la « première vague »

Les espèces bovines et ovines ont été les plus touchées par la circulation du virus, alors que l'incidence du SBV congénital est restée très faible chez les caprins.

Chez les petits ruminants, le SBV congénital révèle une infection survenue trois à quatre mois plus tôt. Chez les bovins, la naissance d'un veau atteint par le SBV signifie que la contamination de la mère a eu lieu trois à sept mois plus tôt (ANSES, 2014). D'après ces hypothèses, l'évolution temporelle d'apparition des foyers de SBV congénital indique que les premières contaminations de femelles gestantes par le virus pourraient avoir eu lieu en été 2011. Le SBV aurait ensuite largement diffusé en France pendant l'automne 2011, période durant laquelle les culicoïdes ont été très actifs. Un nombre important de mères auraient alors été infectées. Les dernières contaminations se seraient produites au début de l'hiver, juste avant que les températures ne deviennent trop basses pour le vecteur.

Les premiers cas de SBV congénital ayant été confirmés dans des exploitations de Moselle et de Meurthe-et-Moselle, il est possible d'envisager que le virus soit arrivé par le nord-est de la France, en provenance d'Allemagne ou de Belgique. Il aurait ensuite diffusé à partir de cette zone vers le reste du territoire (74 départements touchés), en se concentrant surtout sur la moitié nord du pays (en particulier le nord-est et le centre-ouest). Néanmoins, cette supposition est à nuancer car un foyer ovin est apparu très précocement en Charente (16).

1.2.2 La deuxième saison de circulation du SBV

En mai 2012, des cas de forme aigüe de la maladie de Schmallenberg ont été confirmés chez des bovins adultes dans les Pyrénées-Atlantiques (SAILLEAU, BREARD, VIAROUGE *et al.*, 2013). Ceci signifiait que le virus avait « survécu à l'hiver ». Dès lors, la Plateforme ESA a validé la reprise de la surveillance du SBV congénital, coordonnée par GDS France.

1.2.2.1 **Organisation de la surveillance**

➤ Objectif

L'objectif de la surveillance était de décrire la distribution géographique de la maladie en identifiant les foyers de SBV congénital résultant de la deuxième vague de circulation virale, c'est à dire du 1^{er} septembre 2012 au 31 août 2013. Seules les formes congénitales de la maladie ont fait l'objet d'une surveillance, et cette dernière à concerné l'ensemble des ruminants domestiques présents en France métropolitaine.

➤ Définition des cas

Pour les petits ruminants, un élevage était considéré comme suspect si au moins deux agneaux ou chevreaux présentaient à la naissance au moins une des malformations congénitales engendrées par le SBV. Chez les bovins, un seul veau malformé à la naissance suffisait pour rendre l'élevage suspect.

➤ Définition des « zones »

Les départements ont été séparés en deux zones : la « zone 1 » regroupait les départements où le virus avait fortement circulé lors de la première vague (20 foyers ou plus), la « zone 2 » ceux où le SBV avait peu circulé (moins de 20 foyers).

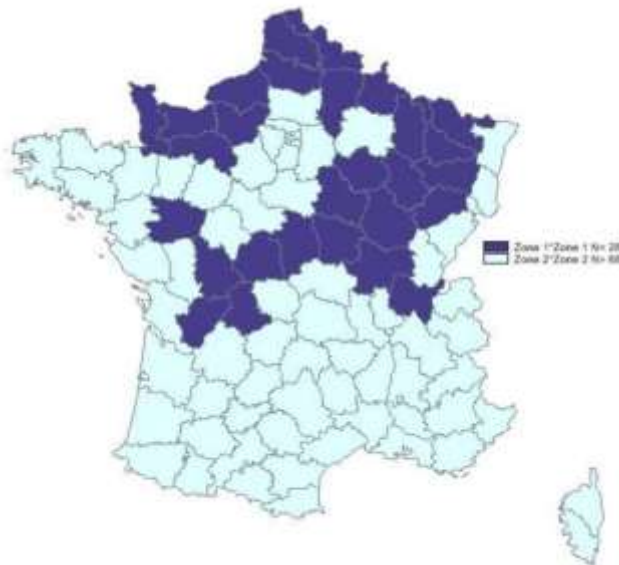


Figure 29 : Répartition géographique des départements en fonction de la zone de surveillance pour la saison II (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2013)

➤ Types de prélèvements

Afin de confirmer les cas, le prélèvement de choix était la prise de sang du nouveau-né pour sérologie avant prise de colostrum. Si cette dernière n'était pas réalisable, l'alternative était la RT-PCR sur le cerveau du nouveau-né ou de l'avorton en « zone 1 » (la sérologie de la mère étant ininterprétable dans les départements où le virus avait déjà largement circulé en 2011), la prise de sang de la mère pour sérologie en « zone 2 » (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2013).

1.2.2.2 Résultats de la surveillance

➤ Nombre de cas

Au total, sur 2 332 suspicions enregistrées, 1 834 élevages ont été confirmés atteints par la forme congénitale du SBV. Ils se sont répartis ainsi :

- 1 531 élevages bovins confirmés sur 1 896 suspectés (taux de confirmation des suspicions de 81%) ;
- 271 élevages ovins confirmés sur 386 suspectés (70%) ;
- 32 élevages caprins sur 50 confirmés (64%).

Les résultats en fonction des zones de surveillance sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Nombre d'élevages de ruminants domestiques atteints par la forme congénitale du SBV en fonction des zones de surveillance lors de la deuxième vague de circulation du virus (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2013)

	Nombre total d'élevages ayant fait l'objet d'une suspicion clinique		Nombre d'élevages cliniquement suspects pour lesquels l'infection a été confirmée		Taux de confirmation des suspicions	
	Zone 1	Zone 2	Zone 1	Zone 2	Zone 1	Zone 2
Bovins	194	1702	99	1432	51%	84%
Ovins	101	285	62	209	61%	73%
Caprins	1	49	0	32	0%	65%

➤ Distribution géographique

La quasi-totalité du territoire métropolitain français a enregistré des foyers de SBV congénital : les 1 834 élevages confirmés atteints se sont répartis sur 78 départements. Les régions Bretagne, Midi-Pyrénées, Auvergne et Rhône-Alpes ont été particulièrement frappées.

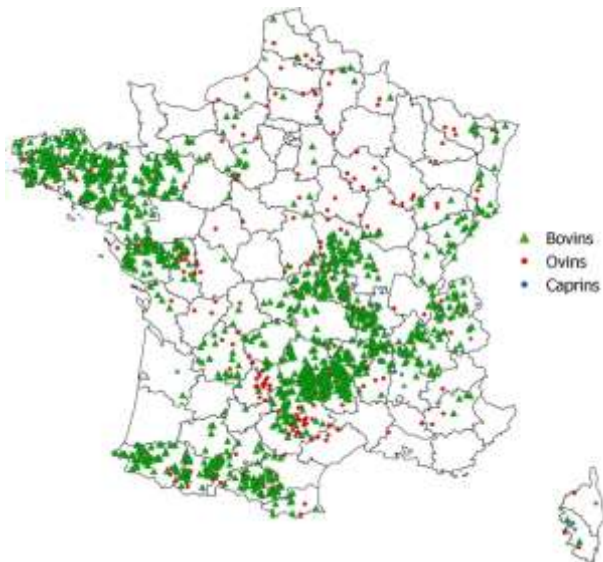


Figure 30 : Répartition géographique des foyers de SBV congénital en France du 1er septembre 2012 au 31 août 2013 (GACHE, 2014)

➤ Distribution temporelle

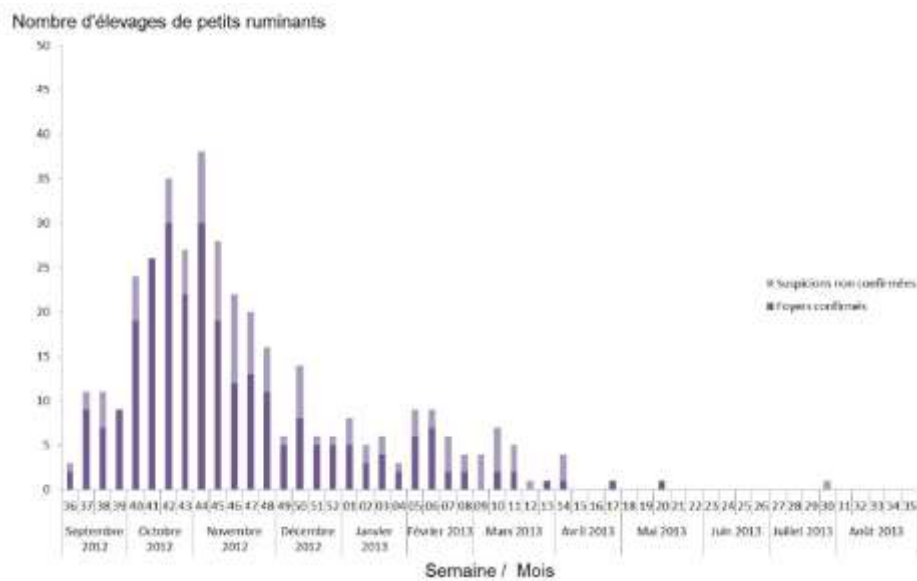
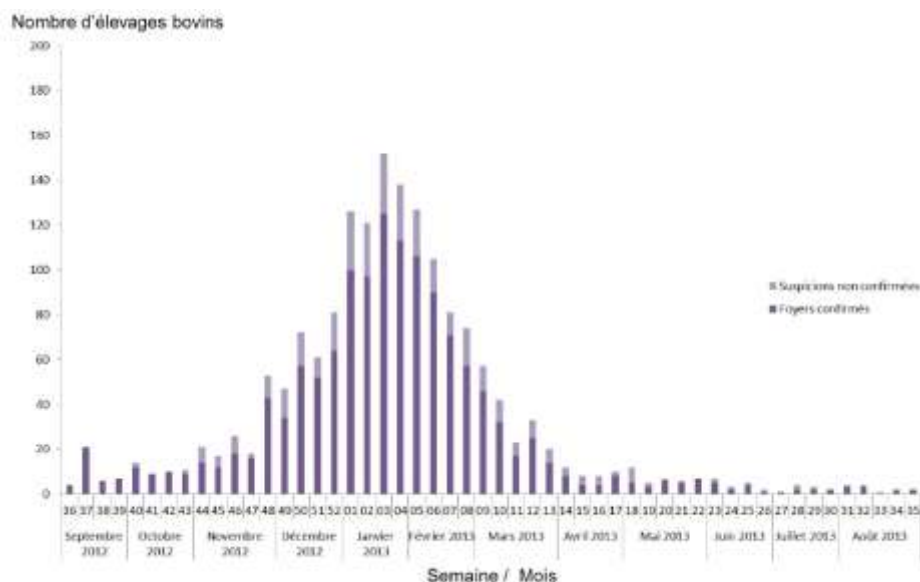


Figure 31 : Semaines de naissance des premiers agneaux et chevreaux malformés du 1^{er} septembre 2012 au 31 août 2013 (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2013)

Concernant les petits ruminants (figure 31), la plupart des mises-bas suspectes (avortons, mort-nés ou nés mais présentant des malformations caractéristiques du SBV) ont été identifiées de la fin du mois de septembre au mois de décembre 2012 avec des pics fin octobre et début novembre. Peu de foyers ont ensuite été rapportés, et ils ont quasiment disparu à partir de mi-avril.



Chez les élevages bovins (figure 32), les premières mises-bas suspectes sont apparues dès septembre 2012, mais la majorité de celles-ci sont survenues de décembre 2012 à fin février 2013 (avec un pic au mois de janvier). Par la suite, le nombre de cas a fortement diminué sans pour autant devenir nul.

1.2.2.3 Bilan de la « deuxième vague »

Le premier constat est une diminution du nombre de foyers par rapport à la première vague de circulation du SBV, en particulier chez les ovins. Néanmoins, cette comparaison ne permet pas de tirer de conclusion en raison de la non-exhaustivité des déclarations des suspicions ou de la probable absence de confirmation biologique de certains cas.

D'après la période de sensibilité des femelles gestantes au virus et d'après la dynamique des semaines de naissance des nouveau-nés malformés, le SBV aurait intensivement circulé en France de mai 2012 à fin octobre 2012. Il aurait ensuite circulé moins intensément jusqu'à fin décembre 2012 et enfin de manière « résiduelle » durant l'hiver 2012/2013.

A l'issue de la première saison de circulation du SBV, le quart nord-est et le centre-ouest du territoire français avaient été les plus impactés. A l'issue de la deuxième saison, 91% des élevages atteints ont été situés en zone 2, c'est à dire dans des départements peu exposés au virus en 2011. Ceci témoigne d'une avancée très nette du front de la maladie en saison II : le SBV a progressé dans des zones jusqu'ici épargnées ou peu atteintes, où des populations naïves de ruminants étaient présentes.

1.2.3 La troisième saison de circulation du SBV

Dans le but de continuer à acquérir des informations épidémiologiques sur le virus, la surveillance s'est poursuivie pour une troisième saison.

1.2.3.1 Organisation de la surveillance

➤ Objectif

L'objectif de la surveillance était de décrire la distribution géographique de la maladie en identifiant les foyers de SBV congénital résultant de la troisième vague de circulation virale, c'est à dire du 1^{er} septembre 2013 au 31 août 2014. La surveillance a à nouveau concerné l'ensemble des ruminants domestiques et seules les formes congénitales de la maladie de Schmallenberg ont été notifiées.

➤ Définition des cas

La confirmation biologique n'étant pas obligatoire, les élevages caprins et ovins étaient immédiatement considérés comme foyer si au moins deux nouveau-nés présentaient à la naissance au moins un des signes cliniques de l'atteinte congénitale par le SBV. Pour les bovins, un seul veau malformé à la naissance suffisait pour considérer l'élevage comme foyer.

➤ Types de prélèvements

La RT-PCR réalisée sur encéphale ou la sérologie sur sang (test ELISA) avant prise de colostrum de l'avorton ou du nouveau-né malformé était disponible. Néanmoins, la confirmation biologique de l'infection demeurait facultative (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2014).

1.2.3.2 Résultats de la surveillance

➤ Nombre de cas

110 élevages ont été recensés comme abritant des formes congénitales de la maladie de Schmallenberg, dont 89 élevages bovins, 19 élevages ovins et 2 élevages caprins

➤ Distribution géographique

Les foyers de SBV congénital sont apparus disséminés sur 36 départements. Ils ont été notifiés dans la quasi-totalité des régions (19 sur 22).

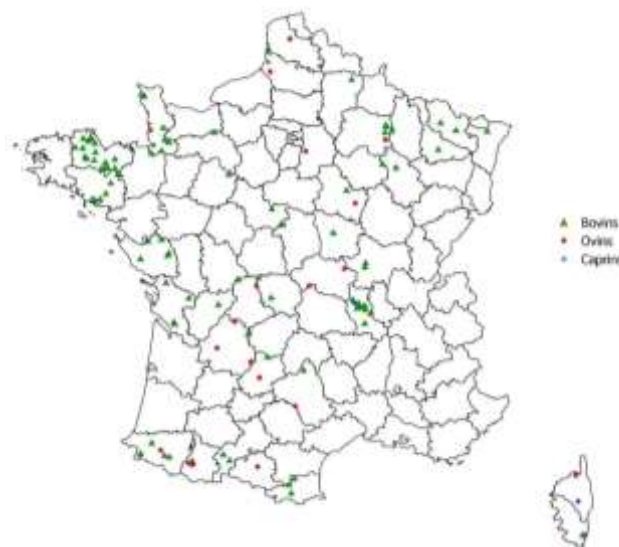


Figure 33 : Répartition géographique des foyers de SBV congénital en France du 1er septembre 2013 au 31 août 2014 (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2014)

➤ Distribution temporelle

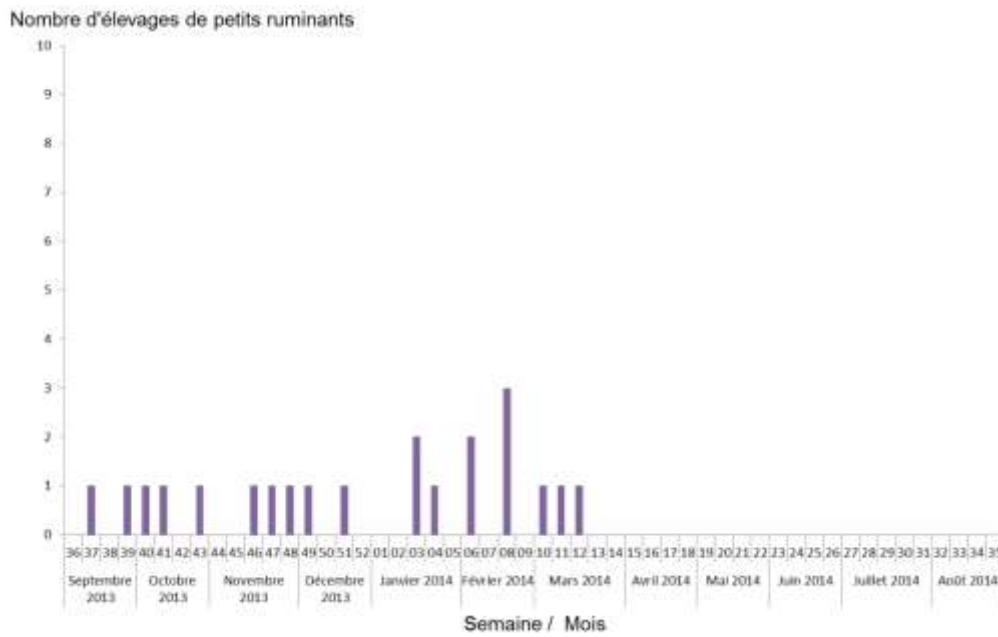


Figure 34 : Semaines de naissance des premiers agneaux et chevreaux malformés du 1^{er} septembre 2013 au 31 août 2014 (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2014)

Pour les cheptels ovins et caprins (figure 34), la période de naissance de nouveau-nés malformés ou d'avortons s'est étendue de septembre 2013 à fin mars 2014.

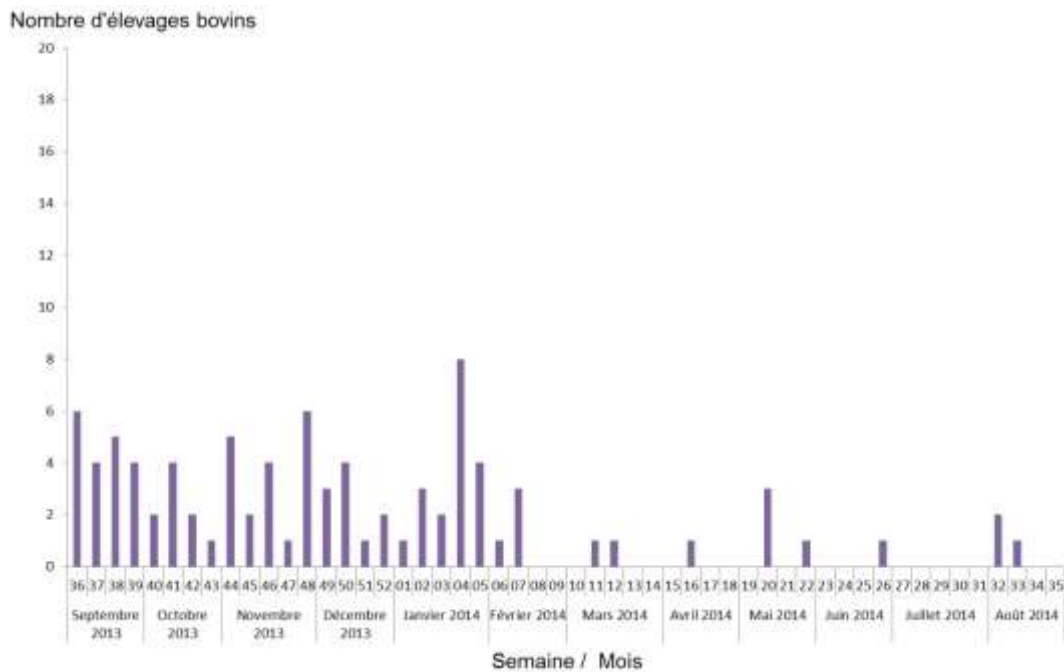


Figure 35 : Semaines de naissance des premiers veaux malformés du 1^{er} septembre 2013 au 31 août 2014 (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2014)

Dans les élevages bovins (figure 35), la forme congénitale de la maladie de Schmallenberg a été observée durant toute la période de surveillance. La grande majorité des naissances de veaux malformés ont cependant eu lieu de septembre 2013 à mi-février 2014.

1.2.3.3 Bilan de la « troisième vague »

Le nombre de foyers enregistrés lors de la troisième campagne de surveillance a chuté par rapport à celui enregistré lors des deux premières. D'après la période de sensibilité des femelles gestantes, le SBV aurait circulé « à bas bruit » sur tout le territoire français de début mai 2013 à fin décembre 2013, puis de façon « résiduelle » début 2014. Ceci signifie que le vecteur a été actif même durant l'hiver dans certaines régions (GACHE, DOMINGUEZ, TOURATIER *et al.*, 2014).

Les deux hypothèses suivantes pourraient expliquer ce net recul de la forme congénitale de la maladie de Schmallenberg lors de la saison III :

- Les animaux ont développé une immunité et sont devenus résistants, soit suite à l'infection naturelle par le SBV lors des deux premières saisons de circulation, soit suite à un protocole de vaccination (deux vaccins ayant obtenu une AMM en 2013) ;
- Le dispositif de surveillance étant allégé, les déclarations de cas d'avortons ou de nouveau-nés malformés ont été délaissées.

1.2.4 La quatrième saison de circulation du SBV

La Plateforme ESA a considéré qu'il était opportun de maintenir une surveillance minimale, afin de savoir si le SBV continuerait à circuler en France dans les années à venir. Une quatrième saison de surveillance a alors été décrétée.

1.2.4.1 Organisation de la surveillance

➤ Objectif

L'objectif de la surveillance du SBV pour la saison 2014/2015 était exclusivement qualitatif : savoir si le virus a continué de circuler en France du 1^{er} septembre 2014 au 31 août 2015. Comme lors des saisons précédentes, seules les formes congénitales de la maladie ont fait l'objet d'une surveillance, et cette dernière a concerné l'ensemble des ruminants domestiques présents dans les départements français voulant y participer.

➤ Définition des cas

Un élevage était considéré comme suspect dès qu'un agneau, un veau ou un chevreau présentait au moins une des malformations congénitales engendrées par le SBV.

➤ Types de prélèvements

Contrairement à la saison de surveillance précédente, la confirmation biologique des cas suspects était redevenue obligatoire. Pour cela, les tests retenus étaient la sérologie sur sang (test ELISA) avant prise de colostrum et la RT-PCR sur encéphale de l'avorton ou du nouveau-né malformé (GACHE, HOSTEING, PERRIN *et al.*, 2015).

1.2.4.2 Résultats de la surveillance

➤ Nombre de cas

Des suspicions ont été enregistrées dans 49 élevages (43 élevages bovins, 4 élevages ovins et 2 élevages caprins). Seulement 10 élevages bovins ont été confirmés biologiquement atteints.

➤ Distribution géographique

La surveillance n'étant pas imposée, chaque département était libre d'y participer ou non. Onze n'y ont pas pris part (figure 36).

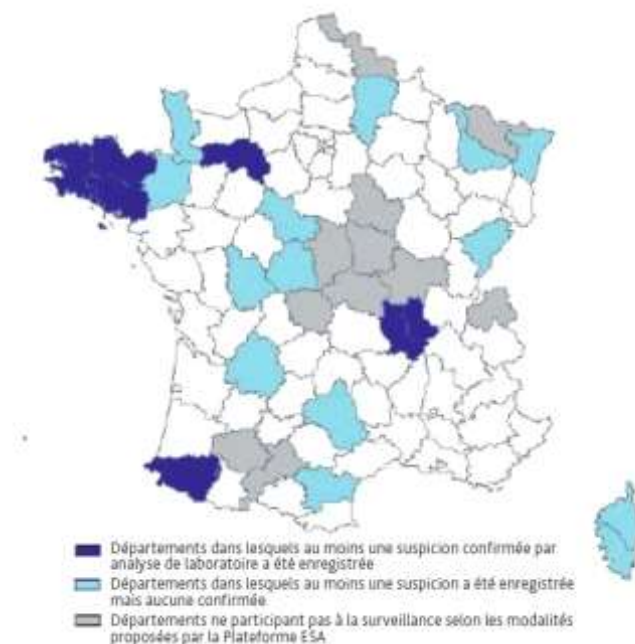


Figure 36 : Situation départementale vis-à-vis du SBV congénital lors de la saison IV (GACHE, HOSTEING, PERRIN *et al.*, 2015)

Le virus a circulé de manière certaine dans sept départements. Dans quatorze autres départements, les suspicions n'ont pas été confirmées biologiquement (figure 37).

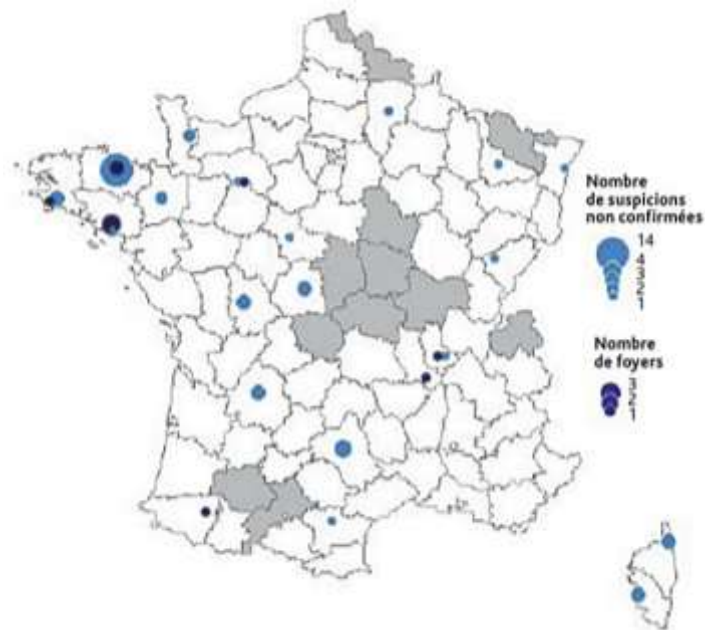


Figure 37 : Nombre de foyers et nombre de suspicions de SBV congénital enregistrés du 1^{er} septembre 2014 au 31 août 2015 (GACHE, HOSTEING, PERRIN *et al.*, 2015)

➤ Distribution temporelle

Elle n'a pas été étudiée lors de cette saison de surveillance.

1.2.4.3 Bilan de la « quatrième vague »

Dans la lignée de la saison précédente, les cas de SBV congénital ont continué à diminuer lors de la saison 2014/2015. Le virus n'a pour autant pas disparu : il a poursuivi sa circulation à bas bruit dans une partie du territoire métropolitain. Là aussi, l'immunité acquise par les animaux contre le virus et un certain désintérêt des éleveurs et/ou des vétérinaires pour les déclarations des cas et pour la maladie de Schmallenberg en général peuvent expliquer ce constat.

1.2.5 Conclusion sur la circulation du virus en France et perspectives

Au cours de la première saison (2011/2012), le nombre de cas de SBV congénital a été très important. Cette vague de foyers observée a correspondu à l'émergence du virus. Ce dernier a infecté à l'automne 2011 beaucoup de femelles réceptives, essentiellement dans la moitié nord du pays. Ceci a eu pour conséquence la naissance d'agneaux et de chevreaux malformés en hiver 2011/2012, puis de veaux malformés au printemps 2012.

Lors de la deuxième saison, le SBV a continué à frapper les élevages de ruminants. Chez les bovins, le nombre de cheptels affectés par le SBV congénital est apparu de même ordre de grandeur que lors de la première saison, alors que chez les ovins la deuxième vague de circulation du virus a semblé moins intense. Le SBV a progressé dans des zones jusqu'ici indemnes ou très peu touchées, où se trouvaient des populations naïves de ruminants. A l'inverse, dans les zones où il avait déjà circulé, l'impact du virus a été moindre.

Enfin, le nombre de cas de SBV congénital a chuté au cours de la troisième et la quatrième saison. Ceci pourrait s'expliquer par une proportion actuellement élevée d'animaux devenus immuns à la suite d'une infection naturelle en 2011 ou 2012, ou à la suite d'une vaccination (même si cette dernière est restée limitée). Pour autant, le virus n'a pas disparu et il a continué à circuler sur une bonne partie du territoire.

Tableau IX : Evolution du nombre de foyers de SBV congénital confirmés depuis la première saison de surveillance

	Nombre de foyers de SBV congénital confirmés			
	Saison I	Saison II	Saison III	Saison IV
Bovins	2 018	1 531	89	43
Ovins	1 129	271	19	4
Caprins	17	32	2	2
Total	3 164	1 834	110	49

Néanmoins, ces constatations sont à relativiser. En effet, la sensibilité du dispositif de surveillance a varié entre la première vague de l'épizootie et les suivantes. Au cours de la première vague, la nouveauté de la maladie, l'inquiétude corrélative, la prise en charge par l'Etat de toutes les analyses et l'espoir d'éventuelles indemnités ont incité les éleveurs à déclarer les cas de SBV congénital. Ce ne fut plus le cas lors des vagues suivantes : de meilleures connaissances sur la maladie, son impact plutôt restreint, un financement non systématique des analyses et l'indemnisation des cas graves uniquement ont pu décourager

les éleveurs à déclarer (ANSES, 2014). C'est pour ces raisons qu'aucune conclusion ne peut être tirée.

Pour l'avenir, il est probable que le virus poursuive sa circulation à bas bruit sur le territoire français. Comme pour l'Europe, il n'est pas exclu non plus que des flambées épizootiques surviennent en France dans les prochaines années, si une grande partie de la population réceptive est de nouveau naïve au SBV. Ceci va dépendre de la durée de l'immunité des animaux vis à vis du virus, de la vitesse de renouvellement des populations et de l'intensité de la circulation virale. Des conditions météorologiques particulières qui favoriseraient l'activité et la survie des vecteurs pourraient également contribuer à l'apparition de ces flambées épizootiques (GACHE, HOSTEING, PERRIN *et al.*, 2015).

La maladie de Schmallenberg est aujourd'hui considérée comme une maladie d'élevage et ne fait pas, à ce titre, l'objet d'une réglementation. Dans ce contexte de circulation à bas bruit et avec le risque de survenue de flambée épizootique, une surveillance du SBV sur le territoire pour la saison 2015/2016 a été initiée, ses résultats seront connus prochainement (PLATEFORME ESA, 2015).

2. Les moyens de lutte contre le virus

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection par le SBV. Les moyens de lutte sont uniquement préventifs.

2.1 La vaccination

La vaccination contre le SBV n'a jamais été obligatoire : chaque éleveur demeure libre de décider de vacciner ou non et de choisir les animaux à vacciner (ANSES, 2014).

En France, l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) a accordé le 29 juillet 2013 une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous circonstances exceptionnelles pour le vaccin Bovilis® SBV du laboratoire MSD Santé Animale. La France a ainsi été le deuxième pays au monde, après le Royaume-Uni, à se doter d'un vaccin contre la maladie de Schmallenberg. Quelques jours plus tard, le 5 août 2013, c'est le vaccin SBVvax® du laboratoire Merial qui a obtenu le même type d'AMM (DOMINGUEZ, 2013).

La Commission européenne a quant à elle délivré le 6 février 2015, après avis du Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA), une AMM valide dans toute l'Union européenne pour le vaccin Zulvac® SBV du laboratoire Zoetis (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015).

2.1.1 Quels animaux vacciner ?

La vaccination contre le SBV concerne principalement les femelles reproductrices afin de prévenir l'infection transplacentaire des fœtus. Il est recommandé de vacciner suffisamment tôt les femelles futures gestantes avant la mise à la reproduction (au moins 1 mois) afin de permettre la production d'anticorps neutralisants (MERIAL, 2014). Les mâles reproducteurs pourraient également être vaccinés si une transmission vénérienne du SBV se confirmait.

Il est également envisageable de distinguer les troupeaux à vacciner de ceux qui ne le sont pas. En effet, lorsque le SBV circule dans un troupeau, il entraîne la séroconversion de la quasi-totalité des animaux composant ce dernier. La vaccination ne semble alors pas indispensable dans les cheptels où la séroprévalence du SBV est déjà élevée. Néanmoins, une étude a démontré que le virus a continué à circuler dans un troupeau ovin où la séroprévalence était forte (99,5% de brebis séropositives au SBV). Ce sont les agnelles de renouvellement qui ont été infectées en raison de leur naïveté vis à vis du SBV (CLAINE, COUPEAU, WIGGERS *et al.*, 2013). Dans un cadre général, il paraît donc judicieux de vacciner les animaux de renouvellement même dans les troupeaux ovins où le virus a déjà circulé. Ce n'est pas forcément le cas concernant les troupeaux bovins. En effet, la mise à la reproduction des génisses de renouvellement est plus tardive que celle des agnelles de renouvellement (les vêlages les plus précoces ont lieu à 24 mois chez les bovins alors qu'ils se font à 12 mois chez les ovins). Conséquemment, la probabilité qu'une génisse soit séropositive au SBV est plus importante que la probabilité qu'une agnelle le soit (DEFFONTAINES, 2013). Dans ce cas précis, la vaccination n'a donc plus grand intérêt.

2.1.2 Présentation des vaccins

Les trois vaccins sont des vaccins inactivés disponibles sous la forme de suspension injectable. Ils ne sont délivrés que sur ordonnance vétérinaire. Ci-après sont présentés pour chacun d'eux leurs indications, le protocole de primo-vaccination, le début ainsi que la durée de l'immunité.

2.1.2.1 Bovilis® SBV

➤ Indications

- Immunisation active afin de réduire la virémie causée par une infection par le SBV chez les ovins vaccinés avec une dose de 2 mL.
- Immunisation active afin de prévenir la virémie causée par une infection par le SBV chez les bovins vaccinés avec deux doses de 2 mL et les ovins vaccinés avec deux doses de 1 mL

➤ Protocoles de primo-vaccination

- Chez les bovins à partir de l'âge de 2 mois : injection intramusculaire (IM) de deux doses de 2 mL à 4 semaines d'intervalle ;
- Chez les ovins à partir de l'âge de 4 mois : injection sous-cutanée (SC) d'une dose de 2 mL ou injection SC de deux doses de 1 mL à 4 semaines d'intervalle.

➤ Début de l'immunité

- Trois semaines après la seconde administration pour les bovins et les ovins vaccinés avec deux doses ;
- Trois semaines après l'administration pour les ovins vaccinés avec une dose.

➤ Durée de l'immunité et rappels

- Non établie (MSD ANIMAL HEALTH, 2013).

2.1.2.2 SBVvax®

➤ Indications

- Immunisation active afin de prévenir la virémie causée par une infection par le SBV.

➤ Protocoles de primo-vaccination

- Chez les ovins à partir de l'âge de 2,5 mois : une injection SC de 1 mL ;
- Chez les bovins à partir de l'âge de 2,5 mois : deux injections SC de 1 mL à trois semaines d'intervalle.

- Début de l'immunité
 - Trois semaines après la primo-vaccination chez les ovins ;
 - Trois semaines après la seconde injection de primo-vaccination chez les bovins.

- Durée de l'immunité et rappels
 - Non établie (MERIAL, 2014).



- Présentation : flacon de 50 ml (50 doses)
- Disponible sur ordonnance vétérinaire
- Vaccination par les éleveurs autorisée

Figure 38 : Flacon de SBVvax[®] qui fut commercialisé en France (ANSES, 2015)

2.1.2.3 Zulvac[®] SBV

- Indications
 - Immunisation active des bovins et des ovins à partir de 3,5 mois afin de réduire la virémie associée à une infection par le SBV.

- Protocoles de primo-vaccination
 - Chez les bovins à partir de l'âge de 3,5 mois : deux injections IM de 2 mL à trois semaines d'intervalle ;
 - Chez les ovins à partir de l'âge de 3,5 mois : une dose SC de 1 mL ;
 - Chez les brebis en âge de se reproduire : une dose SC de 1 mL au moins 14 jours avant la mise à la reproduction.

- Début de l'immunité
 - Chez les bovins : 14 jours après la fin du protocole de primo-vaccination ;
 - Chez les ovins : 21 jours après la fin du protocole de primo-vaccination.

➤ Durée de l'immunité

- Chez les bovins : 12 mois après la fin du protocole de primo-vaccination ;
- Chez les ovins : 6 mois après la fin du protocole de primo-vaccination.

➤ Rappels

- Chez les bovins : deux doses de 2 mL à trois semaines d'intervalle, tous les 12 mois ;
- Chez les ovins non destinés à la reproduction : une dose de 1 mL tous les 6 mois ;
- Chez les brebis destinées à la reproduction : une dose de 1 mL au moins 14 jours avant chaque mise à la reproduction (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015).

2.1.3 Le devenir des vaccins

Le vaccin Bovilis[®] SBV a été disponible au Royaume-Uni mais ne l'a jamais été en France. Son AMM est aujourd'hui abandonnée dans les deux pays (VANDAELE, 2016).

En France, seul le laboratoire Merial a commercialisé son vaccin SBVvax[®]. Néanmoins, l'AMM accordée en urgence sous circonstances exceptionnelles nécessitait de nouvelles études en vue de l'octroi à terme d'une AMM « pleine et entière ». Présentement, la faible incidence de cette maladie et la quasi-absence de vaccination ne justifient plus cet investissement. Merial a donc confirmé son intention de « reprendre le développement de ce vaccin si les circonstances épidémiologiques et sanitaires le justifient ». Dans cette perspective, l'ANMV a décidé de suspendre seulement temporairement l'AMM du vaccin pour une durée d'un an (JORF, 2015). La décision datant du 1er décembre 2015 est disponible en annexe 3.

A ce jour, le vaccin Zulvac[®] SBV reste donc le seul autorisé dans l'Union Européenne, sans toutefois être commercialisé en France (VANDAELE, 2016).

2.2 La lutte antivectorielle

Lutter contre le vecteur permet de limiter le nombre de piqûres et par conséquent le risque d'infection des animaux par le SBV.

2.2.1 La lutte environnementale

Elle consiste à limiter la croissance des populations de vecteurs en agissant directement sur leur écosystème et en perturbant ainsi leur cycle biologique. Nous avons vu précédemment que le développement larvaire était optimal dans les milieux semi-aquatiques. L'objectif principal va donc être de détruire ces gîtes larvaires afin de rendre l'environnement durablement hostile au développement des culicoïdes (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009). Ceci passe par différentes mesures, telles que le drainage et l'assèchement des points d'eau (abreuvoirs temporaires, mares entre autres), l'élimination des excréments d'animaux et des végétaux en décomposition ou la gestion adaptée des tas d'ensilage et de fumier (FCO-INFO, 2009).

2.2.2 La lutte mécanique

Elle consiste à empêcher ou réduire l'exposition des troupeaux aux culicoïdes. Pour cela, les animaux peuvent être maintenus à l'intérieur de bâtiments fermés non accessibles aux insectes ou être rentrés pendant les périodes d'activité maximale de ces derniers, c'est à dire du crépuscule à l'aube (FCO-INFO, 2009). Les contacts hôte/vecteur sont ainsi grandement diminués. Toutefois, cette méthode de lutte est difficilement envisageable en pratique.

2.2.3 La lutte chimique

Il s'agit de l'utilisation de répulsifs naturels, de traitements insecticides dans l'environnement (dirigés contre les larves ou contre les adultes) ou de l'application d'insecticides sur les animaux (FCO-INFO, 2009).

2.2.3.1 Epandage d'insecticides dans l'environnement

L'emploi d'insecticides dans l'environnement, tels que les pyréthriinoïdes ou les organophosphorés, en vue d'éliminer les gîtes larvaires des culicoïdes est difficile et peu fructueux. En effet, ces gîtes restent mal caractérisés et peu accessibles (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009). Les insecticides ne sont pas plus efficaces lorsqu'ils sont utilisés contre

les culicoïdes adultes aux abords des exploitations, sur les murs, sur la végétation ou par application aérienne (SATTA, GOFFREDO, SANNA *et al.*, 2004).

Ils pourraient même entraîner de graves conséquences sur l'environnement, en particulier sur les populations d'insectes auxiliaires et d'invertébrés aquatiques (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009), (CARPENTER, MELLOR et TORR, 2008). Lors de l'épizootie de FCO, l'AFSSA a estimé en 2009 qu'« au vu de la faible efficacité sur les populations de culicoïdes et des conséquences écologiques potentielles, l'application d'adulticides dans l'environnement devrait être évitée » (AFSSA, 2009). Tout laisse à penser que le bilan sera similaire dans le cadre de l'utilisation des insecticides pour prévenir l'infection des troupeaux par le SBV.

2.2.3.2 Traitement des animaux

L'utilisation d'insecticides sur les animaux pourrait quant à elle s'avérer être efficace contre les culicoïdes à condition qu'elle soit réalisée de manière régulière et à condition qu'une concentration suffisante en insecticides soit atteinte au niveau des parties fines du corps, à l'endroit où le vecteur pique de façon préférentielle. Néanmoins, leur utilisation ponctuelle et leur répartition non homogène sur le cuir des différentes espèces concernées rendent cette mesure de lutte peu efficace contre le SBV (DEFFONTAINES, 2013).

2.2.4 Autres méthodes

2.2.4.1 Le piégeage lumineux

Des études comparatives ont démontré que le piégeage lumineux est plus efficace que les insecticides. Il permet la capture et l'élimination des culicoïdes. Cependant, ils existent plusieurs types de pièges qui ont une efficacité variable et dont le coût est relativement élevé (VANVINCKENROYE, LOSSON et CARON, 2014). Ces pièges sont principalement utilisés pour la surveillance et pour étudier la dynamique des populations de culicoïdes (figure 39).



Figure 39 : Piège utilisé pour la surveillance des culicoïdes (BALENGHIEN et DELECOLLE, 2009)

2.2.4.2 L'adaptation des programmes de reproduction

Afin de minimiser les risques de contamination foetale, il faut éviter que la période de gestation à risque des femelles (entre 60 et 180 jours de gestation chez les bovins et entre 30 et 50 jours chez les petits ruminants, voir figure 20) ne coïncide avec les pics d'activité des culicoïdes (en automne et au printemps). Deux options sont alors envisageables :

- décaler la période de mise à la reproduction des femelles ;
- répartir dans le temps les inséminations afin qu'un nombre limité de femelles ne se trouve au stade critique de gestation durant la période d'activité vectorielle (DEFFONTAINES, 2013).

Cependant, ces options sont complexes en pratique et non viables économiquement.

CONCLUSION

En automne 2011, un virus jusqu'ici inconnu est apparu en Allemagne. Nommé virus de Schmallenberg en référence à son lieu de découverte, il a alors été classé dans la famille des *Bunyaviridae*, genre *Orthobunyavirus*, séro groupe *Simbu*. Ce virus s'est rapidement disséminé dans de nombreux pays européens notamment grâce à une population vectorielle très active.

Le virus de Schmallenberg touche essentiellement les ruminants domestiques, mais d'autres espèces sauvages peuvent par ailleurs être réceptives. La maladie induite par le SBV est asymptomatique dans une grande majorité des cas. Plus rarement, elle génère un syndrome fébrile ainsi que des symptômes non spécifiques chez les animaux adultes. Cependant, les complications engendrées par le virus peuvent devenir beaucoup plus sérieuses chez les femelles gestantes. L'infection du fœtus par le SBV peut en effet être à l'origine d'avortements, de naissances prématurées, de mortalités néonatales ou encore de malformations congénitales sévères de type « arthrogrypose-hydranencéphalie ».

L'impact du SBV est variable dans les troupeaux naïfs lorsqu'il y circule pour la première fois, mais les pertes restent en général modestes. Son impact est encore plus faible dans les cheptels dans lesquels il a déjà circulé. En effet, suite à un premier contact avec le virus, les animaux développent une immunité à son encontre qui les protège contre les prochaines infections. C'est pour cette raison que le plus grand nombre de foyers a été observé lors de la première saison de circulation virale en France et en Europe, et que ce nombre a chuté au cours des saisons suivantes. Cette diminution peut parallèlement s'expliquer par une perte de sensibilité des dispositifs de surveillance, suite à un certain désintérêt des éleveurs et des vétérinaires pour la maladie. Les conséquences de la circulation du virus restent limitées à l'échelle européenne, incitant à ne pas prendre de mesures réglementaires restrictives dans la prévention du risque de transmission du SBV.

L'objectif de cette thèse était de déterminer si oui ou non, le virus de Schmallenberg est un exemple de réussite émergentielle. Son apparition brutale, sa propagation rapide sur le continent européen, le nombre important de cheptels touchés lors de sa première saison de circulation ainsi que la forte activité de son vecteur sont en faveur d'une émergence réussie. Néanmoins, le virus de Schmallenberg semble « s'épuiser » au fil du temps. La diminution du nombre de foyers d'année en année, son retentissement relativement modéré à l'échelle

d'un troupeau, son potentiel zoonotique nul et l'existence de moyens permettant de lutter contre lui (même s'ils sont peu utilisés) ne vont pas dans le sens d'une émergence réussie.

Il est donc encore trop tôt pour avoir un avis tranché sur la question de la réussite émergentielle du virus de Schmallerberg. Assurément, de trop nombreuses interrogations persistent et nécessiteraient des études scientifiques, telles que l'origine exacte du virus, la durée de l'immunité post-infectieuse des ruminants, le rôle exact de la faune sauvage, la présence potentielle du virus hors d'Europe ou son impact sanitaire réel, compte tenu de la sous-déclaration des cas.

En l'état actuel des connaissances scientifiques, l'infection par le SBV en Europe pourrait évoluer dans les prochaines années sous la forme d'un processus enzootique à variations saisonnières ou encore sous la forme de pics épizootiques pluriannuels. Des paramètres comme les conditions climatiques, la proportion de naissances de sujets réceptifs et la vitesse de renouvellement des populations réceptives moduleraient la circulation du virus. Ces scénarios restent néanmoins des suppositions et étant donné sa variabilité génétique, personne ne peut prévoir avec certitude le devenir du virus de Schmallerberg.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des 28 virus du séro groupe *Simbu* (MARTINELLE, DAL POZZO, KIRSCHVINK *et al.*, 2012)

Lignée	Emb.	Virus	Abrév.	Année de 1 ^{er} isolement	Répartition géographique	Arthropode vecteur	Hôtes vertébrés
I	Ia	Aino	AINO	1964	Japon, Australie	Culicoïdes, moustiques	Bovins
		Kaikalur	KAI	1971	Inde	Moustiques	
		Peaton	PEA	1976	Australie	Culicoïdes	Bovins
		Sango	SAN	1965	Nigéria, Kenya	Culicoïdes, moustiques	Bovins
		Shuni	SHU	1966	Nigéria, Afrique du Sud	Culicoïdes, moustiques	Homme, bovins
	Ib	Akabane	AKA	1959	Australie, Japon, Taïwan, Israël, Corée et Turquie, Kenya, Afrique du Sud	Culicoïdes, moustiques	Bovins
		Sabo	SABO	1966	Nigéria	Culicoïdes	Chèvres, bovins
		Tinaroo	TIN	1978	Australie	Culicoïdes	
	Ic	Douglas	DOU	1978	Australie	Culicoïdes	Bovins
		Sathuperi	SAT	1957	Inde, Nigéria	Culicoïdes, moustiques	Bovins
		Shamonda	SHA	1965	Nigéria	Culicoïdes	Bovins
	Id	Simbu	SIM	1955	Afrique du Sud, Cameroun, République Centrafricaine	Moustiques	
	II	Jatobal	JAT	1985	Brésil		Coatis
		Oropouche	ORO	1955	Amérique du Sud (Trinidad, Brésil, Pérou, Panama)	Culicoïdes, moustiques	Homme
III	Ingwavuma	ING	1959	Afrique du Sud, Inde, Nigéria, République Centrafricaine, Thaïlande, Taiwan, Guyane	Moustiques	Oiseaux, porcs	
	Mermet	MER	1964	Etats-Unis	Moustiques	Oiseaux	
IV	Facey's Paddock	FP	1974	Australie	Moustiques		
V	Buttonwillow	BUT	1962	Etats-Unis	Culicoïdes	Lapins	
ND	ND	Inini	INI	1973	Guyane		Oiseaux
		Iquitos	IQT	1995	Pérou	Culicoïdes, moustiques	Homme
		Manzanilla	MAN	1954	Trinidad		Singes
		Nola	NOLA	1970	République Centrafricaine	Moustiques	
		Para	PARA				
		Schmallenberg	SBV	2011	Europe	Culicoïdes	Bovins, ovins, caprins
		Thimiri	THI	1963	Inde, Egypte, Australie	Culicoïdes	Oiseaux
		Utinga	UTI	1965	Brésil, Panama	Culicoïdes, moustiques	Paresseux
		Utive	UTIV	1975	Panama	Culicoïdes	Paresseux
Yaba	YABA	1963	Nigéria	Moustiques			

Emb. : Embranchement

Abrév. : Abréviation

ND : Non déterminé

Annexe 2 : Liste non exhaustive des principales affections responsables de malformations et de troubles comportementaux chez les ruminants, à prendre en compte dans le diagnostic différentiel du SBV congénital (DEFFONTAINES, 2013) (HEBERT, 2014)

	Origine infectieuse	Origine non infectieuse
Syndrome arthrogrypose-hydranencéphalie et troubles du comportements à la naissance	<p><u>Infections virales</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Virus Akabane, Aino et autres bunyavirus du séro groupe <i>Simbu</i> ♦ BTV (<i>Bluetongue</i> virus responsable de la fièvre catarrhale ovine) ♦ BVDV (virus de la diarrhée virale bovine), BDV (virus de la <i>border disease</i>) et autres pestivirus ♦ BHV-1 (virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine) et autres herpèsvirus ♦ Virus de la fièvre de la vallée du Rift (phlébovirus) <p><u>Infections parasitaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Néosporose ♦ Toxoplasmose 	<p><u>Carences maternelles</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ En vitamine A, sélénium, cuivre, manganèse <p><u>Intoxications</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Plantes à effet tératogène (Lupin, grande ciguë, sorgho) <p><u>Iatrogénie</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Benzimidazoles <p><u>Héréditaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Encéphalopathie héréditaire ♦ Prédispositions raciales

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Avis et communications

AVIS DIVERS

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

Avis relatif à une suspension d'autorisation
de mise sur le marché de médicament vétérinaire

NOR : AFSL1530496V

*Décision du 1er décembre 2015
du directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire*

Vu la cinquième partie, livre I^{er} du code de la santé publique et notamment les articles L. 5141-6, L. 5145-4, R. 5141-42 et R. 5141-44 ;

Vu la décision du 2 octobre 2013 portant délégation de pouvoirs du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail au directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), accordée le 5 août 2013, à la société Merial, 29, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France pour le médicament vétérinaire SBVVAX suspension injectable pour bovins et ovins, vaccin inactivé contre la maladie de Schmallenberg ;

Vu la liste de questions notifiée en date du 16 mai 2013 dans le cadre de la demande d'AMM sous circonstances exceptionnelles, pour le médicament vétérinaire SBVVAX suspension injectable pour bovins et ovins ;

Vu l'engagement de la société Merial en date du 1^{er} juillet 2013 à compléter les parties II, III et IV du dossier d'AMM avec l'ensemble des études et compléments listés en annexe B de la liste de questions envoyée le 16 mai 2013 ;

Vu la réponse de la société Merial en date du 1^{er} octobre 2015, déclarant ne pas souhaiter compléter le dossier afin d'obtenir une AMM pleine et entière étant donné la faible incidence de la maladie et l'absence de demande pour ce vaccin ;

Vu la mise en demeure de suspension d'AMM en date du 20 octobre 2015 ;

Considérant la réponse de la société Merial en date du 19 novembre 2015, s'engageant à reprendre le développement de ce vaccin en vue de répondre aux exigences liées à l'obtention d'une AMM pleine et entière si les circonstances épidémiologiques et sanitaires le justifient,

Le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire décide :

L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 5141-5 du code de la santé publique et accordée le 5 août 2013 à la société Merial pour le médicament vétérinaire SBVVAX suspension injectable pour bovins et ovins est suspendue pour une durée de douze mois à compter de la notification de la présente décision et dans l'attente de réponses jugées satisfaisantes à la liste de questions en date du 16 mai 2013.

BIBLIOGRAPHIE

ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, 2015. Disponible sur : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/> (page consultée le 11/12/2015)

AFSCA (Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire), CERVA (Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques). Communiqué de presse du CERVA et de l'AFSCA : premier cas de virus de Schmallenberg en Belgique, 2011. Disponible sur : http://www.favv-afscab.be/santeanimale/schmallenberg/_documents/schmallenberg_communiquepressecerva-afscav6FR.pdf (page consultée le 28/02/2016)

AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'intérêt de la mise en œuvre des mesures de désinsectisation dans le protocole de lutte contre la fièvre catarrhale ovine, 2009. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2009sa0086.pdf> (page consultée le 29/02/2016)

AFSSET (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail). Agents biologiques et maladies infectieuses émergentes [en ligne]. In : Portail Santé Environnement Travail, 2006. Site disponible sur : http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=873&id_article=2786 (page consultée le 01/07/2015)

ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Evaluation de risques liés à la diffusion du virus Schmallenberg en France : bilan et perspectives, 2014. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2013sa0047Ra.pdf> (page consultée le 24/07/2015)

ANSES. Contribution des industriels à la recherche sur le SBV - Développement d'un vaccin inactivé par Merial, 2015. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/Schmallenberg-150128Bolon.pdf> (page consultée le 02/03/2016)

ASTIER S., ALBOUY J., MAURY Y., LECOQ H. Principes de virologie végétale : génome, pouvoir pathogène, écologie des virus. Inra-Quae Ed. Paris, 2001, 444 p.

AZKUR A.K., ALBAYRAK H., RISVANLI A., PESTIL Z., OZAN E., YILMAZ O., TONBAK S. *et al.* Antibodies to Schmallenberg virus in domestic livestock in Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 2013, 45 (8), pp.1825-1828

BALENGHIEN T., DELECOLLE J.C. Les Culicoides moucherons vecteurs du virus de la fièvre catarrhale ovine. *Insectes*, 2009, 3 (154), pp.25-29

BALENGHIEN T., DELECOLLE J.C., FONTENILLE D., GARROS C., JOURDAIN F., PERRIN Y. Virus de Schmallenberg : Etat des connaissances relatif aux vecteurs [en ligne]. In : Centre National d'Expertise sur les Vecteurs, 2012. Site disponible sur : http://bioinfo-web.mpl.ird.fr/cnev/images/pdf/notes_et_avis/schmallenberg_actu_cnev_jan2012.pdf (page consultée le 30/07/2015)

BARLOW A., GREEN P., BANHAM T., HEALY N. Serological confirmation of SBV infection in wild British deer. *Veterinary Record*, 2013, 172 (16), p.429

BARNOUIN J., SACHE I. Les maladies émergentes : épidémiologie chez le végétal, l'animal et l'homme. Quae Ed. Versailles, 2010, 444 p.

BARNOUIN J., VOURET G. Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales. *INRA Productions Animales*, 2004, 17 (5), pp. 355-363.

BAYROU C., GARIGLIANY M.M., SARLET M., SARTELET A., CASSART D., DESMECHT D. Natural Intrauterine Infection with Schmallenberg Virus in Malformed Newborn Calves. *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20 (8), pp.1327-1330

BFR (*Bundesinstitut für Risikobewertung*). Schmallenberg-Virus: Infektion über Lebensmittel unwahrscheinlich, 2012. Disponible sur : <http://www.bfr.bund.de/cm/343/schmallenberg-virus-infektion-ueber-lebensmittel-unwahrscheinlich.pdf> (page consultée le 04/02/2016)

BILK S., SCHULZE C., FISCHER M., BEER M., HLINAK A., HOFFMANN B. Organ distribution of Schmallenberg virus RNA in malformed newborns. *Veterinary Microbiology*, 2012, 159 (1-2), pp.236-238

BLACK P., NUNN M. Conséquences du changement climatique et des modifications environnementales sur les maladies animales émergentes ou réémergentes et sur la production animale [en ligne]. In : OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale), 2009. Site disponible sur : <http://www.oie.int/doc/ged/d10034.pdf> (page consultée le 01/07/2015)

BOULOY M. Virus de la famille des Bunyaviridae. *EMC Biologie médicale*, 2002, Article [90-55-0140]

BREARD E., LARA E., COMTET L., VIAROUGE C., DOCEUL V., DESPRAT A., VITOUR D. *et al.* Validation of a Commercially Available Indirect Elisa Using a Nucleocapside Recombinant Protein for Detection of Schmallenberg Virus Antibodies. PLOS ONE, 2013, 8 (1), 5 p.

BRUGERE-PICOUX J., ANGOT J.L. La progression du virus Schmallenberg en Europe : une nouvelle maladie d'élevage des ruminants. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2012, 165 (1), pp.5-8

CAMPBELL N., REECE J. Biologie. 7^{ème} Edition. Pearson Education France Ed., Paris, 2007, pp. 426-427

CARPENTER S., MELLOR P.S, TORR S.J. Control techniques for Culicoides biting midges and their application in the U.K. and northwestern Palaeartic. Medical and Veterinary Entomology, 2008, 22 (3), pp.175-187

CARRINGTON D. Schmallenberg virus confirmed on farms in the UK [en ligne]. In : The Guardian, 2012. Site disponible sur : <https://www.theguardian.com/science/2012/jan/23/schmallenberg-virus-confirmed-uk-farms> (page consultée le 15/03/2016)

CGFB (Centre de Génomique Fonctionnelle Bordeaux). Les analyses métagénomique au Centre de Bioinformatique, 2014. Disponible sur : <http://www.cgfb.u-bordeaux2.fr/fr/content/les-analyses-m%C3%A9tag%C3%A9nomique-au-centre-de-bioinformatique> (page consultée le 17/07/15)

CHAIKOUTIS S.C., KIOSSIS E., GIADINIS N.D., BROZOS C.N., SAILLEAU C., VIAROUGE C., BREARD E. *et al.* Evidence of Schmallenberg virus circulation in ruminants in Greece. Tropical Animal Health and Production, 2014, 46 (1), pp.251-55

CHASTEL C. Virus émergents, vers de nouvelles pandémies ? Vuibert et ADAPT-Snes Ed. Paris, 2006, 316 p.

CHIARI M., SOZZI E., ZANONI M., ALBORALI L.G., LAVAZZA A., CORDIOLI P. Serosurvey for Schmallenberg Virus in Alpine Wild Ungulates. Transboundary and Emerging Diseases, 2014, 61 (1), pp.1-3

CIRAD (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement). Surveillance fièvre catarrhale du mouton, 2007. Disponible sur : <http://bluetongue.cirad.fr/accueil> (page consultée le 04/09/2015)

CLAINE F., COUPEAU D., WIGGERS L., MUYLKENS B., KIRSCHVINK N. Schmallenberg Virus among Female Lambs, Belgium, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, 19 (7), pp.1115-1117

CNRS LE JOURNAL (Centre National de la Recherche Scientifique). Quand l'homme favorise les épidémies, 2014. Disponible sur : <https://lejournal.cnrs.fr/articles/quand-lhomme-favorise-les-epidemies> (page consultée le 08/07/2015)

COLLIER L., OXFORD J. *Virologie humaine*. Flammarion Médecine-Sciences Ed. Paris, 2004, 284 p.

COLLIN E., DOMINGUEZ M., CALAVAS D. Description clinique de l'infection aiguë des bovins par le virus de Schmallenberg. Résultats d'une enquête en France, été 2012 [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2012. Site disponible sur http://survepi.org/cerepi_prod/images/documents/2012115etudesbvaigu.pdf (page consultée le 23/11/2015)

CONRATHS F.J., PETERS M., BEER M. Schmallenberg virus, a novel orthobunyavirus infection in ruminants in Europe : Potential global impact and preventive measures. *New Zealand Veterinary Journal*, 2012, 61 (2), pp.63-67

COOSEMANS M, VAN GOMPEL A. Les principaux arthropodes vecteurs de maladies. Quels risques pour le voyageur d'être piqué ? D'être contaminé ? [en ligne]. In : Société de pathologie exotique, 1998. Site disponible sur <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T91-5-1977-SMV6.pdf> (page consultée le 08/07/2015)

CORSE-MATIN. Le virus de Schmallenberg détecté dans des élevages ovins et caprins, 2013. Disponible sur : <http://www.corsematin.com/article/corse/le-virus-de-schmallenberg-detecte-dans-des-elevages-ovins-et-caprins.906053.html> (page consultée le 15/03/2016).

COUPEAU D., CLAINE F., WIGGERS L., KIRSCHVINK N., MUYLKENS B. In vivo and in vitro identification of a hypervariable region in Schmallenberg virus. *Journal of General Virology*, 2013, 94 (6), pp.1168-1174

DEBROISE A. *Les maladies émergentes : Quand les virus voyagent*. 2^{ème} édition. Larousse Ed. Paris, 2009, 127 p.

DECOSTER A. La multiplication des virus, 2001. Disponible sur : <http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vgmultip.html> (page consultée le 10/07/2015)

DEFFONTAINES M. Le virus Schmallenberg : conditions d'émergence et de dissémination ; épidémiologie de la maladie induite par ce nouveau virus ; conséquences cliniques, lésionnelles et moyens de lutte. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude-Bernard - Lyon I (Médecine-Pharmacie), 2013, 178 p.

DE REGGE N., DEBLAUWE I., DE DEKEN R., VANTIEGHEM P., MADDER M., GEYSEN D., SMEETS F. *et al.* Detection of Schmallenberg virus in different Culicoides spp. by real-time RT-PCR. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2012, 59 (6), pp.471-475

DOCEUL V., LARA E., SAILLEAU C., BELBIS G., RICHARDSON J., BREARD E., VIAROUGE C. *et al.* Epidemiology, molecular virology and diagnostics of Schmallenberg virus, an emerging orthobunyavirus in Europe. *Veterinary Research*, 2013, 44 (31), 13 p.

DOMINGUEZ M. Virus Schmallenberg : événements marquants [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2012. Site disponible sur : <http://www.plateforme-esa.fr/?q=node/59> (page consultée le 22/10/2015)

DOMINGUEZ M. Un vaccin disponible contre la maladie de Schmallenberg en France [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2013. Site disponible sur : <http://www.plateforme-esa.fr/node/69> (page consultée le 01/02/2016)

DOMINGUEZ M., HENDRIKX P., ZIENTARA S., CALAVAS D. Bilan de la surveillance de l'infection congénitale par le virus Schmallenberg (SBV) chez les petits ruminants [janvier - mai 2012] [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2012. Site disponible sur : <http://www.fnsea76.fr/media/377211/bilan%20surveillance%20clinique%20sbv%20pts%20ruminants%20hiver%202012.pdf> (page consultée le 24/02/2016)

DOMINGUEZ M., HENDRIKX P., ZIENTARA S., CALAVAS D. Bilan de la surveillance de l'infection congénitale par le virus Schmallenberg (SBV) chez les bovins [janvier - août 2012] [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2013. Site disponible sur : http://plateforme-esa.fr/filedepot_download/35495/244 (page consultée le 24/02/2016)

DUCOMBLE T., WILKING H., STARK K., TAKLA A., ASKAR M., SCHAADE L., NITSCHKE A. *et al.* Lack of Evidence for Schmallenberg Virus Infection in Highly Exposed Persons, Germany, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (8), pp.1333-1335

DUSOM M.A. Identification et écologie des Culicoides (Diptera : Ceratopogonidae) vecteurs de la peste équine et de la fièvre catarrhale ovine au Sénégal. Thèse de doctorat vétérinaire. Dakar : Université Cheikh Anta Diop, 2012, 115 p.

EFSA (European Food Safety Authority). "Schmallenberg" virus : analysis of the epidemiological data (November 2012). Disponible sur : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/360e.pdf (page consultée le 18/11/2015)

EFSA (European Food Safety Authority). "Schmallenberg" virus : analysis of the epidemiological data (May 2013). Disponible sur : http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/429e.pdf (page consultée le 18/11/2015)

EFSA (European Food Safety Authority). Schmallenberg virus : State of Art. EFSA Journal, 2014, 12 (5), 54 p.

EICHNER M., BROCKMANN S.O. Polio Emergence in Syria and Israel Endangers Europe. The Lancet, 2013, 382 (9907), p.1777

ELBERS A.R.W., MEISWINKEL R., VAN WEEZEP E., SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN M.M., KOOI E.A. Schmallenberg Virus in Culicoides spp. Biting Midges, the Netherlands, 2011. Emerging Infectious Diseases, 2013, 19 (1), pp.106-109

ELLIOTT R.M., BLAQORI G., VAN KNIPPENBERG I.C., KOUDRIAKOVA E., LI P., MCLEES A., SHI X. *et al.* Establishment of a reverse genetics system for Schmallenberg virus, a newly emerged orthobunyavirus in Europe. Journal of General Virology, 2013, 94 (4), pp.851-859

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Zulvac SBV, vaccin contre le virus de Schmallenberg (inactivé), 2015. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002781/WC500183575.pdf (page consultée le 10/02/2016)

FCO-INFO. Lutte chimique contre les Culicoides, 2009. Disponible sur : <http://www.fcoinfo.fr/spip.php?article363> (page consultée le 04/03/2016)

FISCHER M., HOFFMANN B., GOLLER K.V., HOPER D., WERNIKE K., BEER M. A mutation „hot spot" in the Schmallenberg virus M segment. Journal of General Virology, 94 (6), pp.1161-1167

FLEURY H.J.A. Virologie humaine. 5^{ème} édition. Elsevier-Masson Ed. Issy-les-Moulineaux, 2009, 265 p.

GACHE K. Evolution des modalités de surveillance des formes congénitales de SBV en France : de la détection du virus à l'acquisition de connaissances épidémiologiques [en ligne]. In : ANSES, 2014. Site disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/Schmallenberg-150128Gache.pdf> (page consultée le 24/02/2016)

GACHE K., DOMINGUEZ M., TOURATIER A., CALAVAS D. Bilan de la surveillance de l'infection congénitale par le virus Schmallenberg (SBV) Saison II [1er septembre 2012 - 31 août 2013] [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2013. Site disponible sur : http://www.plateforme-esa.fr/filedepot_download/35496/246 (page consultée le 24/02/2016)

GACHE K., DOMINGUEZ M., TOURATIER A., CALAVAS D. Bilan de la surveillance de l'infection congénitale par le virus Schmallenberg (SBV) Saison III [1er septembre 2013 - 31 août 2014] [en ligne]. In : Plateforme ESA, 2014. Site disponible sur : <http://www.plateforme-esa.fr/sites/default/files/images/documents2/Bilan%20SBV%20Saison%20III.pdf> (page consultée le 24/02/2016)

GACHE K., HOSTEING S., PERRIN J.B., ZIENTARA S., BOURNEZ L., TOURATIER A. Surveillance du virus Schmallenberg en France : une circulation peu intense en 2014. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation, 2015, (72), pp.27-30

GARIGLIANY M.M., BAYROU C., KLEIJNEN D., CASSART D., DESMECHT D. Schmallenberg Virus in Domestic Cattle, Belgium, 2012. Emerging Infectious Diseases, 2012a, 18 (9), pp.1512-1514

GARIGLIANY M.M., BAYROU C., KLEIJNEN D., CASSART D., JOLLY S., LINDEN A., DESMECHT D. Schmallenberg virus : A new Shamonda/Sathuperi-like virus on the rise in Europe. Antiviral Research, 2012b, 95 (2), pp.82-87

GERMANIQUE L.A. Aspects cliniques de la fièvre catarrhale ovine sérotype 8 chez les bovins. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil, 2010, 123 p.

GESSAIN A., MANUGUERRA J.C. Les virus émergents. Presses universitaires de France Ed. Paris, 2006, 127 p.

GOFFREDO M., MONACO F., CAPELLI G., QUAGLIA M., FEDERICI V., CATALANI M., MONTARSI F. *et al.* Schmallenberg virus in Italy : a retrospective survey in Culicoides stored during the bluetongue Italian surveillance program. Preventive Veterinary Medicine, 2013, 111 (3-4), pp.230-236

GOLLER K.V., HOPER D., SCHIRRMEIER H., METTENLEITER T.C., BEER M. Schmallenberg Virus as Possible Ancestor of Shamonda Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (10), pp.1644-1646

GUALDE N., *Epidémies, la nouvelle carte*. Desclée de Brouwer Ed. Paris, 2002, 237 p.

GUALDE N. *Comprendre les épidémies : la coévolution des microbes et des hommes. Les empêcheurs de penser en rond* Ed. Paris, 2006, 416 p.

GUBBINS S., RICHARDSON J., BAYLIS M., WILSON A.J., ABRAHANTES J.C. Modelling the continental-scale spread of Schmallenberg virus in Europe : Approaches and challenges. *Preventive Veterinary Medicine*, 2014, 116 (4), pp.404-411

GUERIN D. La maladie de Schmallenberg : Surveillance pour 2013/2014 [en ligne]. In : GDS Creuse, 2013. Site disponible sur : <http://www.gdscreuse.fr/?p=2498> (page consultée le 15/12/2015)

HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique). *Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives*. La Documentation française Ed. Paris, 2011, 208 p.

HEBERT T. Effet de l'infection par le virus Schmallenberg sur la gestation de la chèvre. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil, 2014, 104 p.

HERDER V., WOHLSEIN P., PETERS M., HANSMANN F., BAUMGARTNER W. Salient Lesions in Domestic Ruminants Infected With the Emerging So-called Schmallenberg Virus in Germany. *Veterinary Pathology*, 2012, 49 (4), pp.588-591

HERVE C., HINTERMEYER P., ROZENBERG J.J. *Les maladies émergentes et le franchissement des barrières d'espèces*. 1^{ère} Edition. De Boeck Ed. Bruxelles, 2012, 251 p.

HOFFMANN B., SCHEUCH M., HOPER D., JUNGBLUT R., HOLSTEG M., SCHIRRMEIER H., ESCHBAUMER M. *et al.* Novel Orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (3), pp.469-472

HOFFMANN B., SCHULZ C., BEER M. First detection of Schmallenberg virus RNA in bovine semen, Germany, 2012. *Veterinary Microbiology*, 2013, 167 (3-4), pp.289-295

HURAUX J.M., NICOLAS J.C., AGUT H., PEIGUE-LAFEUILLE H. *Traité de virologie médicale*. Estem Ed. Paris, 2003, 699 p.

ID-VET. ID Screen® Schmallenberg virus Milk Indirect, 2013. Disponible sur : <http://www.id-vet.com/fr/produit/id-screen-schmallenberg-virus-milk-indirect/> (page consultée le 28/01/2016)

JACK C., ANSTAETT O., ADAMS J., NOAD R., BROWNLIE J. Evidence of seroconversion to SBV in camelids. *Veterinary Record*, 2012, 170 (23), p. 603

JERUSALEM L.M.H. Conduite à tenir face à une anomalie congénitale à symptômes nerveux chez un ruminant nouveau-né. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil, 2013, 116 p.

JORF (Journal Officiel de la République Française). Avis relatif à une suspension d'autorisation de mise sur le marché de médicament vétérinaire, 2015. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031626487> (page consultée le 03/03/2016)

LABIE D. Conflits et maladies infectieuses émergentes. *Médecine/Sciences*, 2008, 24 (12), pp.1089-1091

LALIBERTE D. Crises humanitaires, santé des réfugiés et des déplacés : un cadre analytique. *Revue européenne des migrations internationales*, 2007, 23 (3), pp.85-96

LALOY E., RIOU M., BARC C., BELBIS G., BREARD E., BRETON S., CORDONNIER N. *et al.* Schmallenberg virus: experimental infection in goats and bucks. *BMC Veterinary Research*, 2015, 11 (1), pp.221-224

LARA E., BREARD E., DOCEUL V., SAILLEAU C., VIAROUGE C., DESPRAT A., ADAM M. *et al.* L'Europe du Nord : une nouvelle terre d'émergence pour les arboviroses ? *Virologie*, 2012, 16 (2), pp.67-72

LARSKA M., KRZYSIAK M., SMRECZAK M., POLAK M.P., ZMUDZINSKI J.F. First detection of Schmallenberg virus in elk (*Alces alces*) indicating infection of wildlife in Białowieża National Park in Poland. *The Veterinary Journal*, 2013, 198 (1), pp.279-281

LE FAOU A., DELAMARE C., FINANCE C., FOURCY S., GANTZER C., GERARD A., GUT J.P. *et al.* *Virologie humaine*. Pradel Ed. Rueil-Malmaison, 2012, 419 p.

LINDEN A., DESMECHT D., VOLPE R., WIRTGEN M., GREGOIRE F., PIRSON J., PATERNOSTRE J. *et al.* Epizootic Spread of Schmallenberg Virus among Wild Cervids, Belgium, Fall 2011. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (12), pp.2006-2008

LOEFFEN W., QUAK S., DE BOER-LUIJTZE E., HULST M., VAN DER POEL W.H.M., BOUWSTRA R., MAAS R. Development of a virus neutralisation test to detect antibodies against Schmallenberg virus and serological results in suspect and infected herds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2012, 54 (1), p.44-51

MAÏTIA F. Le virus Schmallenberg : apparition et développement épidémiologique en Europe et analyse des suspicions cliniques réalisées par les vétérinaires praticiens français en 2012. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de Médecine de Créteil, 2014, 126 p.

MAMMETTE A. Virologie médicale. Presses Universitaires de Lyon Ed. Lyon, 2002, 798 p.

MANSFIELD K.L., ROCCA S.A.L., KHATRI M., JOHNSON N., STEINBACH F, FOOKS A.R. Detection of Schmallenberg virus serum neutralising antibodies. *Journal of Virological Methods*, 2013, 188 (1-2), pp.139-144

MANUGUERRA J.C. Quelle sera la prochaine grande épidémie ? [en ligne]. In : Le Figaro.fr, 2013. Site disponible sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/03/11/20012-quelle-sera-prochaine-grande-epidemie> (page consultée le 07/07/2015)

MARTINELLE L., DAL POZZO F., KIRSCHVINK N., DE LA GRANDIERE M.A., THIRY E., SAEGERMAN C. Le virus Schmallenberg ou l'émergence du premier Orthobunyavirus du séro groupe Simbu en Europe. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 2012, 156 (1), pp.7-24

MERIAL. Résumé des Caractéristiques Produit : SBVVAX suspension injectable pour bovins et ovins, 2014. Disponible sur : http://frrcp.merial.com/SitePages/view_RCP_notice.aspx?NomProduit=SBVVAX (page consultée le 10/02/2016)

MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORET. Laboratoires agréés et méthodes officielles en santé animale, 2015. Disponible sur : <http://agriculture.gouv.fr/laboratoires-agrees-et-methodes-officielles-en-sante-animale> (page consultée le 21/01/2016)

MOUCHANTAT S., WERNIKE K., LUTZ W., HOFFMANN B., ULRICH R.G., BORNER K., WITTSTATT U. *et al.* A broad spectrum screening of Schmallenberg virus antibodies in wildlife animals in Germany. *Veterinary Research*, 2015, 46 (1), pp.99-103

MSD ANIMAL HEALTH. Résumé des caractéristiques du produit : Bovilis SBV suspension injectable pour bovins et ovins, 2013. Disponible sur : <http://www.bovilis.com/documents/Bovilis%20SBV%20French%20SPC.PDF> (page consultée le 10/02/16)

NICOLLE C. Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. Félix Alcan Ed. Paris, 1930, 219 p.

NIELSEN C.F., KIDD S., SILLAH A.R.M., DAVIS E., MERMIN J., KILMARX P.H. Improving Burial Practices and Cemetery Management During an Ebola Virus Disease Epidemic - Sierra Leone, 2014. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2015, 64 (1), pp.20-26

NINIO C. Fièvre catarrhale ovine dans les Ardennes : étude de la biologie des Culicoides et de leur rôle épidémiologique. Thèse de doctorat en parasitologie. Reims : Université de Reims Champagne-Ardenne, 2011, 255 p.

OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies). Rapport annuel 2006 : Etat du phénomène de la drogue en Europe, 2006. Disponible sur : <http://ar2006.emcdda.europa.eu/download/ar2006-fr.pdf> (page consultée le 12/02/2016)

OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale). Fiche technique de l'OIE : Le virus de Schmallenberg, 2013. Disponible sur : http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Our_scientific_expertise/docs/pdf/F_Schmallenberg_virus.pdf (page consultée le 17/09/2015)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). En finir avec la polio, pas à pas, un type de poliovirus à la fois. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, 2012, 90 (7), pp. 477-556

OMS. Fièvre jaune - Aide-mémoire n°100, 2015a. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/fr/> (page consultée le 04/09/2015)

OMS. Résistance aux antimicrobiens - Aide-mémoire n°194, 2015b. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/fr/> (page consultée le 03/07/2015)

ONU (Organisation des Nations Unies). L'ONU appelle le Soudan et le Soudan du Sud à faire des compromis, 2012. Disponible sur : http://www.un.org/apps/newsFr/storyF.asp?NewsID=27571#.VZ_nlpNfCtZ (page consultée le 10/07/2015)

PASQUIER C., BERTAGNOLI S., DUNIA D., IZOPET J. Virologie humaine et zoonoses - Cours et fiches de synthèse. Dunod Ed. Paris, 2013, 270 p.

PEPIN M., BOIREAU P., BOUE F., CASTRIC J., CLIQUET F., DOUZAL Y., JESTIN A. *et al.* Emergence des maladies infectieuses animales et humaines. INRA Productions Animales, 2007, 20 (3), pp. 199-206

PERIE P., CHERMETTE R., MILLEMANN Y., ZIENTARA S. Les Culicoides, Diptères hématophages vecteurs de la fièvre catarrhale du mouton. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2005, 158 (3), pp.213-224

PLATEFORME ESA. Surveillance SBV congénital - Saison 2015/2016, Document technique, 2015. Disponible sur : http://plateforme-esa.fr/filedepot_download/35304/969 (page consultée le 24/02/2016)

PONSART C., POZZI N., BREARD E., CATINOT V., VIARD G., SAILLEAU C., VIAROUGE C. *et al.* Evidence of excretion of Schmallenberg virus in bull semen. *Veterinary Research*, 2014, 45 (1), pp.37-42

POSKIN A., VAN CAMPE W., MOSTIN L., CAY B., DE REGGE N. Experimental Schmallenberg virus infection of pigs. *Veterinary Microbiology*, 2014, 170 (3-4), pp.398-402

PROMED-MAIL. Schmallenberg virus - Europe (70) : UK (Northern Ireland) first case, 2012. Disponible sur : <http://www.promedmail.org/> (page consultée le 15/03/2016)

PROMED-MAIL. Schmallenberg virus - Europe (25) : Serbia, bovine, positive serology, first report, United Kingdom, 2013a. Disponible sur : <http://www.promedmail.org/> (page consultée le 23/03/2016)

PROMED-MAIL. Schmallenberg virus - Europe (29) : Romania, bovine, positive serology, first report, 2013b. Disponible sur : <http://www.promedmail.org/> (page consultée le 23/03/2016)

PURSE B.V., MELLOR P.S., ROGERS D.J., SAMUEL A.R., MERTENS P.P.C., BAYLIS M. Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Nature Reviews Microbiology*, 2005, 3 (2), pp.171-181

RASMUSSEN L.D., KRISTENSEN B., KIRKEBY C., RASMUSSEN T.B., BELSHAM G.J., BODKER R., BOTNER A. Culicoids as Vectors of Schmallenberg Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (7), pp.1204-1206

REUSKEN C., VAN DEN WIJNGAARD C., VAN BEEK P., BEER M., BOUWSTRA R., GODEKE G.J., ISKEN L. *et al.* Lack of Evidence for Zoonotic Transmission of Schmallenberg Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18 (11), pp.1746-1754

RODHAIN F., PEREZ C. Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Maloine Ed. Paris, 1985, 458 p.

SAEED M.F., LI L., WANG H., WEAVER S.C., BARRETT A.D.T. Phylogeny of the Simbu serogroup of the genus Bunyavirus. *Journal of General Virology*, 2001, 82 (9), pp.2173-2181

SAIB A. Panorama de la virologie. Belin Ed. Paris, 2013, 223 p.

SAILLEAU C., BOOGAERTS C., MEYRUEIX A., LALOY E., BREARD E., VIAROUGE C., DESPRAT A. *et al.* Schmallenberg Virus Infection in Dogs, France, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, 19 (11), pp.1896-1897

SAILLEAU C., BREARD E., VIAROUGE C., DESPRAT A., DOCEUL V., LARA E., LANGUILLE J. *et al.* Acute Schmallenberg Virus Infections, France, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, 19 (2), pp.321-322

SALUZZO J.F., VIDAL P., GONZALEZ J.P. *Les virus émergents*. IRD Ed. Paris, 2004, 188 p.

SATTA G., GOFFREDO M., SANNA S., VENTO L., CUBEDDU G.P., MASCHERPA E. Field disinfection trials against Culicoides in north-west Sardinia. *Veterinaria Italiana*, 2004, 40 (3), pp.329-335

SCHOLTE E.J., MARS M.H., BRAKS M., DEN HARTOG W., IBANEZ-JUSTICIA A., KOOPMANS M., KOENRAADT C.J.M. *et al.* No evidence for the persistence of Schmallenberg virus in overwintering mosquitoes. *Medical and Veterinary Entomology*, 2013, 28 (1), pp.110-115

SIB (Swiss Institute of Bioinformatics). Bunyaviridae [en ligne]. In : *ViralZone*. Site disponible sur : http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/82.html (page consultée le 24/07/2015)

TOMA B., THIRY E. Qu'est ce qu'une maladie émergente ? *Epidémiologie et Santé Animale*, 2003, 44, pp.1-11

VANDAELE E. Nouvelles AMM [en ligne]. In : *Le Fil*, 2016. Site disponible sur : <https://www.lefil.vet/?art=314&init=1> (page consultée le 29/02/2016)

VAN DER BROM R., LUTTIKHOLT S., LIEVAART-PETERSON K., PEPPERKAMP N.H.M.T., MARS M.H., VAN DER POEL W.H.M, VELLEMA P. Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 2012, 137 (2), pp.106-111

VAN DER HEIJDEN H.M.J.F., BOUWSTRA R.J., MARS M.H., VAN DER POEL W.H.M., WELLENBERG G.J., VAN MAANEN C. Development and validation of an indirect Enzyme-linked Immunosorbent Assay for the detection of antibodies against Schmallenberg virus in blood samples from ruminants. *Research in Veterinary Science*, 2013, 95 (2), pp.731-735

VAN DER POEL W.H.M. Diagnostics for Schmallenberg Virus. *Veterinary Record*, 2012, 171 (12), pp.294-295

VAN DER POEL W.H.M., PARLEVLIEET J.M., VERSTRATEN E.R.A.M., KOOI E.A, HAKZE-VAN DER HONING R., STOCKHOFE N. Schmallenberg virus detection in bovine semen after experimental infection of bulls. *Epidemiology and Infection*, 2014, 142 (7), pp.1495-1500

VANVINCKENROYE C., LOSSON B., CARON Y. Lutte contre les vecteurs de maladies [en ligne]. In : Association Wallonne de l'Elevage, 2014. Site disponible sur : <https://www.awenet.be/awe/userfiles/file/we/articles/PDF%20375%2005%202014.pdf> (page consultée le 07/03/2016)

VARELA M., SCHNETTLER E., CAPORALE M., MURGIA C., BARRY G., MCFARLANE M., MCGREGOR E. *et al.* Schmallenberg Virus Pathogenesis, Tropism and Interaction with the Innate Immune System of the Host. *PLOS Pathogens*, 2013, 9 (1), pp.1-13

WALTER, C.T., BARR J.N. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *Journal of General Virology*, 2011, 92 (11), pp.2467-2484

WENSMAN J.J., BLOMQUIST G., HJORT M., HOLST B.S. Presence of Antibodies to Schmallenberg Virus in a Dog in Sweden. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013, 51 (8), p. 2802

WERNIKE K., CONRATHS F., ZANELLA G., GRANZOW H., GACHE K., SCHIRRMEIER H., VALAS S. *et al.* Schmallenberg virus - Two years of experiences. *Preventive Veterinary Medicine*, 2014, 116 (4), pp.423-434

WERNIKE K., ESCHBAUMER M., SCHIRRMEIER H., BLOHM U., BREITHAUPT A., HOFFMANN B., BEER M. Oral exposure, reinfection and cellular immunity to Schmallenberg virus in cattle. *Veterinary Microbiology*, 2013, 165 (1-2), pp.155-159

WERNIKE K., HOFFMANN B., BREARD E., BOTNER A., PONSART C., ZIENTARA S., LOHSE L. *et al.* Schmallenberg virus experimental infection of sheep. *Veterinary Microbiology*, 2013, 166 (3-4), pp.461-466

WHITEHOUSE C.A. Crimean Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research*, 2004, 64 (3), p.146

WILSON A., DARPEL K., MELLOR P.S. Where does bluetongue virus sleep in the winter? *PLOS Biology*, 2008, 6 (8), p.1612

WOOLHOUSE M.E.J., GOWTAGE-SEQUERIA S. Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, 11 (12), pp.1842-1847

YANASE T., KATO T., AIZAWA M., SHUTO Y., SHIRAFUJI H., YAMAKAWA M., TSUDA T. Genetic reassortment between Sathuperi and Shamonda viruses of the genus Orthobunyavirus in nature : implications for their genetic relationship to Schmallerberg virus. Archives of Virology, 2012, 157 (8), pp.1611-1616

YANASE T., MAEDA K., KATO T., NYUTA S., KAMATA H., YAMAKAWA M., TSUDA T. The resurgence of Shamonda virus, an African Simbu group virus of the genus Orthobunyavirus, in Japan. Archives of Virology, 2005, 150 (2), pp. 361-369





ZIENTARA S., LANGUILLE J., PELZER S., SAILLEAU C., VIAROUGE C., DESPRAT A., BREARD E. et al. Un virus émergent dans le nord et l'ouest de l'Europe : le virus Schmallerberg [en ligne]. In : Journée 3R, 2012. Site disponible sur : http://www.journees3r.fr/IMG/pdf/Texte_1_sante_S-Zientara.pdf (page consultée le 24/07/2015)

ZIMMER J.Y., HAUBRUGE E., FRANCIS F. Synthèse bibliographique : l'écologie larvaire des culicoïdes (Diptera : Ceratopogonidae). Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement, 2014, 18 (2), pp.301-312

ZIMMER J.Y., LOSSON B., HAUBRUGE E., Biologie et écologie des culicoïdes (Diptera), vecteurs de la fièvre catarrhale ovine. Entomologie faunistique, 2008, 61 (1-2), pp.53-57

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1^{er} juin 2016

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Jérôme HERZOG</p> <p><u>Sujet</u> : Les virus émergents : présentation du virus de Schmallenberg découvert chez des animaux d'élevage et analyse de sa progression en Europe et en France. Un exemple de réussite émergentielle ?</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des universités Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de conférences Juges : Mme Martine RICHARD-HEIT, Docteur en Pharmacie M. Claude CORSAINT, Docteur Vétérinaire Mlle Fanny GRZUNOV, Docteur en Pharmacie</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 03/05/2016</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse M. Raphaël DUVAL M. Mihayl VARBANOV</p> <p>Dr. R. DUVAL  </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 3.05.2016</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 13 MAI 2016</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9159.</p>

N° d'identification :

TITRE

**Les virus émergents : présentation du virus de Schmallenberg
découvert chez des animaux d'élevage et analyse de sa
progression en Europe et en France.
Un exemple de réussite émergentielle ?**

Thèse soutenue le 1^{er} juin 2016

Par HERZOG Jérôme

RESUME :

Les virus émergents représentent depuis toujours un enjeu majeur pour la santé humaine, animale et végétale. Ils sont en effet responsables de profondes crises sanitaires. Imprévisible, leur émergence est le fruit d'un phénomène complexe faisant intervenir un hôte susceptible, un agent étiologique et un environnement favorable. L'Histoire démontre que l'Homme lui-même est l'artisan majeur de l'apparition de ces nouvelles maladies.

En automne 2011, un nouvel arbovirus affectant les ruminants domestiques est identifié en Allemagne : le virus de Schmallenberg. Transmis par des moucheron du genre *Culicoides*, il se dissémine rapidement dans une grande partie de l'Europe. Les conséquences de son infection sont particulièrement sérieuses chez les femelles gestantes puisque le virus est responsable de malformations congénitales de type « arthrogrypose-hydranencéphalie » et d'avortements. Ce travail regroupe les connaissances scientifiques actuelles sur le virus et propose une analyse de sa progression sur le territoire européen et en France afin de déterminer si oui ou non, cinq ans après son apparition, le virus de Schmallenberg est un exemple de réussite émergentielle.

MOTS CLES : Virus émergents, Schmallenberg, virologie, vétérinaire, zoonose, épidémiologie, diagnostic, vaccin, animaux d'élevage

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
VARBANOV Mihayl Maître de Conférences	Laboratoire de Microbiologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thèmes <input type="checkbox"/> 2-5

Thèmes

1	Sciences fondamentales	2	Hygiène/Environnement		
3	Médicament	4	Alimentation	5	Nutrition
5	Biologie	6	Pratique professionnelle		