

## Le virus Usutu : soyons vigilants

Vincent Foulongne<sup>1</sup>  
 Marion Clé<sup>1</sup>  
 Serafin Gutierrez<sup>2</sup>  
 Philippe Vande Perre<sup>1</sup>  
 Sara Salinas<sup>1</sup>  
 Yannick Simonin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Montpellier,  
 CHU de Montpellier,  
 Pathogenesis and Control  
 of Chronic Infections,  
 Inserm, EFS,  
 PPCI, 60 rue de Navacelles  
 34394 Montpellier, France  
 <yannick.simonin@umontpellier.fr>

<sup>2</sup> ASTRE, CIRAD, INRA,  
 Université de Montpellier,  
 Campus international de Baillarguet  
 34398 Montpellier, France

**Résumé.** Le virus Usutu (USUV) est un arbovirus émergent, proche du virus West Nile (WNV), isolé pour la première fois en Afrique du Sud en 1959. Ce flavivirus s'est propagé sur une grande partie du continent européen, provoquant des mortalités aviaires importantes, notamment en 2018. Même si l'infection humaine semble le plus souvent asymptomatique, plusieurs cas de complications neurologiques (encéphalites, méningoencéphalites) ont été décrits. La description à Montpellier d'un cas atypique de paralysie faciale *a frigore* suggère que le spectre clinique des infections liées à l'USUV pourrait être plus étendu qu'attendu et met en lumière nos faibles connaissances concernant la physiopathologie de ce virus émergent.

**Mots clés :** Arbovirus, flavivirus, virus Usutu

**Abstract.** Usutu virus (USUV) is an emerging arbovirus, close to the West Nile virus (WNV), which was first isolated in South Africa in 1959. This flavivirus has spread to a large part of the European continent, causing bird deaths, particularly in 2018. Although human infection seems to be mostly asymptomatic, several cases of neurological complications (encephalitis, meningoencephalitis) have been described. The description in Montpellier of an atypical case of Bell's palsy suggests that the clinical spectrum of USUV-related infections may be more extensive than expected and highlights our limited knowledge of the pathophysiology of this emerging virus.

**Key words:** Arbovirus, flavivirus, Usutu virus

### Le virus Usutu : un flavivirus venu d'Afrique

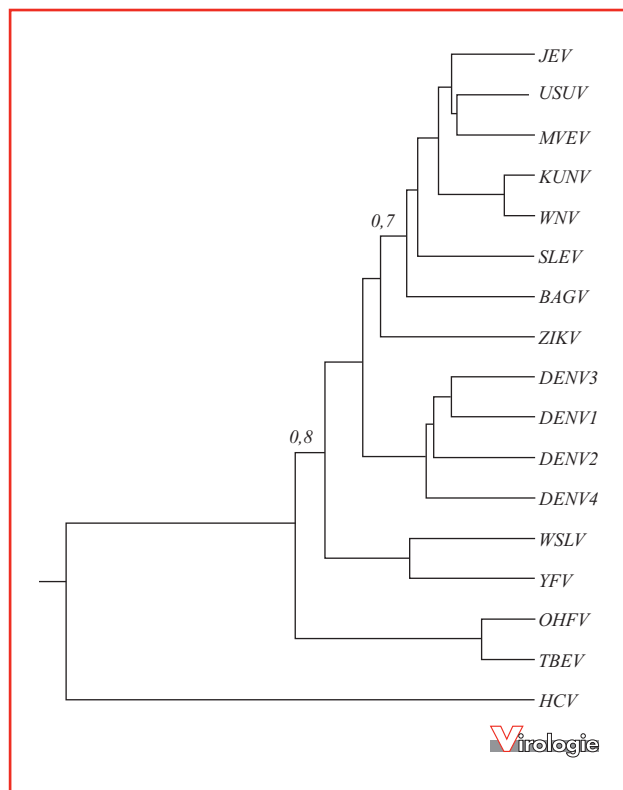
Le virus Usutu (USUV) est un arbovirus de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus*. Il fait partie du sérocomplexe (regroupement de sérotypes) de l'encéphalite japonaise (JEV) tout en étant très proche phylogénétiquement du virus West Nile (WNV) avec lequel il partage beaucoup de similitudes [1] (*figure 1*). L'USUV tient son nom de la rivière Usutu située dans le Swaziland. Il a été identifié en 1959 puis amplifié à partir d'un moustique *Culex naevi* [2, 3]. C'est un virus enveloppé d'environ 40-60 nm de diamètre, à ARN simple brin de polarité positive constitué de 11 064 nucléotides avec une coiffe en 5' mais dépourvu de queue polyA en 3' [4]. Le génome de l'USUV

est composé d'un seul cadre de lecture codant une polyprotéine de 3 434 acides aminés et à l'origine, après clivage, de la production de trois protéines structurales (C, prM et E) et de huit protéines non structurales (NS1/NS1', NS2a, NS2b, NS3, NS4a, 2K, NS4b et NS5) [1]. L'USUV se répartit en huit lignées génétiques distinctes : Afrique 1, 2, 3 et Europe 1, 2, 3, 4, 5 [5].

### Cycle de transmission

Le cycle naturel de transmission de l'USUV est un cycle enzootique impliquant principalement les oiseaux (merles, pies, chouettes...) comme hôtes amplificateurs, et les moustiques ornithophiles de type *Culex*. *Culex pipiens* est considéré comme le vecteur principal du virus en Europe et sa compétence vectorielle pour l'USUV a été mise en

**Tirés à part :** Y. Simonin



**Figure 1. Représentation schématique des relations phylogénétiques du virus Usutu (USUV) avec les principaux flavivirus.** Les séquences complètes d'une souche de USUV et de différents flavivirus (virus Bagaza [BAGV], virus de la dengue 1 à 4 [DENV1, -2, -3 et -4], virus Kunji [KUNV], virus de l'encéphalite japonaise [JEV], virus de l'encéphalite de Murray Valley [MVEV], virus de la fièvre hémorragique d'Omsk [OHFV], virus de l'encéphalite à tiques [TBEV], virus de l'encéphalite de Saint-Louis [SLEV], virus Wesselsbron [WSLV], virus de la fièvre du Nil [WNV], virus de la fièvre jaune [YFV], virus Zika [ZIKV]) ont été alignées avec le programme Clustal-W. L'arbre est construit par la méthode de Neighbor-Joining avec comme racine sur une séquence de virus de l'hépatite C (HCV) et visualisé à partir du logiciel Treeview (seuls les branchements avec bootstraps inférieurs à 100 % sont indiqués).

évidence en laboratoire contrairement au moustique tigre *Aedes albopictus* qui ne semble pas être un vecteur efficace de la maladie. Son cycle d'amplification est ainsi très proche de celui du WNV. Les moustiques sont aussi responsables de la transmission de l'USUV aux humains et aux chevaux, espèces sensibles considérées comme des hôtes accidentels.

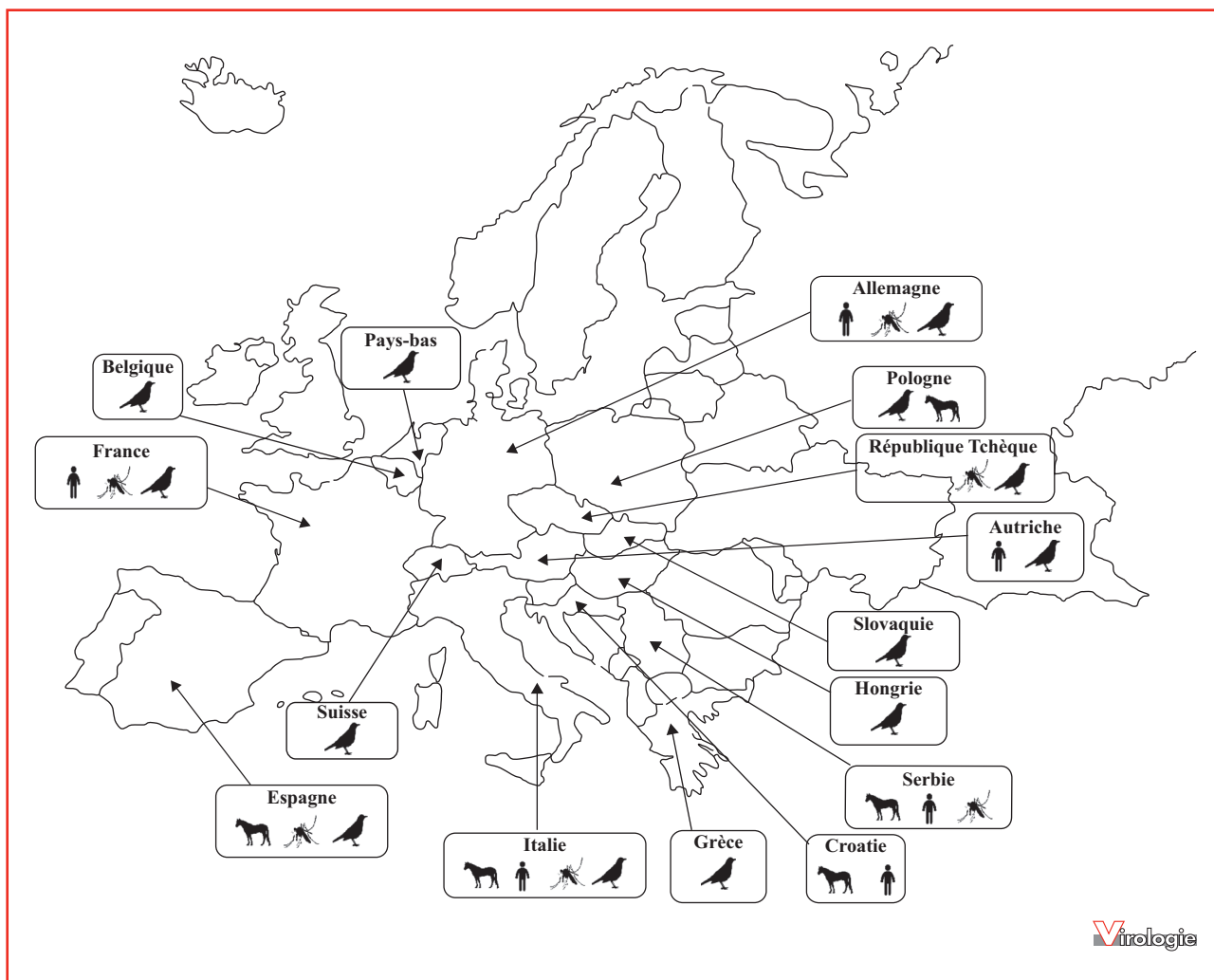
## Épidémiologie

L'USUV a initialement été isolé dans différents pays d'Afrique tels que l'Afrique du Sud, la République centrafricaine, le Sénégal, la Côte d'Ivoire, le Nigéria,

l'Ouganda, le Burkina Faso, la Tunisie et le Maroc. Il a également été mis en évidence en Israël sur des prélèvements de moustiques. En 2001, l'émergence du virus a été confirmée en Europe, à Vienne, en Autriche, puis identifiée plus récemment dans de nombreux pays européens sur des chevaux, moustiques ou encore chez l'homme (figure 2). Le virus a été isolé en France en 2015 sur des populations de merles noirs communs et chez les moustiques *C. pipiens* [6, 7]. Depuis août 2018, différents pays européens (dont la France, l'Allemagne, la Belgique et la Suisse) sont confrontés à une forte épizootie USUV, principalement chez les merles. Des analyses phylogénétiques montrent que plusieurs lignées circulent en Europe suggérant différentes introductions virales le long des couloirs migratoires en provenance d'Afrique.

## Cas cliniques

Les premiers cas d'infection humaine par l'USUV ont été rapportés en Afrique : en République centrafricaine dans les années 1980 et au Burkina Faso en 2004 ; les patients présentant des symptômes légers classiques d'arboviroses : ictère fébrile et éruption cutanée [8]. Plus récemment, plusieurs cas ont été rapportés en Europe, majoritairement chez des individus immunodéprimés, mais aussi chez des individus immunocompétents ayant développé des encéphalites et des méningoencéphalites (tableau 1). Ainsi, on dénombre à ce jour 28 cas d'infection aiguë humaine par l'USUV, mais il est probable que ce chiffre soit largement sous-estimé étant donné le peu d'études de cohortes effectuées sur ce virus. Par ailleurs, quelques études de prévalence sur des sérums de donneurs de sang, menées en Italie, Allemagne et Serbie, ont confirmé l'existence d'infections asymptomatiques à USUV (tableau 1). Si l'infection par l'USUV chez l'homme peut être asymptomatique, nos connaissances du tableau clinique de l'infection doivent d'être mieux définies. En effet, la mise en évidence par notre équipe d'une infection aiguë par l'USUV en France, associée à un probable tableau atypique de paralysie faciale *a frigore* démontre la nécessité d'approfondir les études cliniques concernant ce virus [9]. Les données disponibles sont par ailleurs insuffisantes pour évaluer l'incidence d'USUV chez l'homme. D'autant plus qu'on ne dispose pas, à ce jour, d'outils de diagnostics sérologiques performants permettant un dépistage de l'USUV à grande échelle. En effet, ce diagnostic est délicat et s'appuie sur la mise en évidence de l'ARN viral dans le sang et/ou le liquide céphalorachidien des patients par qRT-PCR, mais aussi sur une détection sérologique des anticorps (IgM et IgG) par les centres nationaux de référence (CNR) compétents. Aucun test commercial de diagnostic de l'USUV n'étant disponible, les sérologies



**Figure 2. Carte de répartition du virus Usutu (USUV) en Europe.**  
 Les symboles indiquent dans quelles espèces l'USUV a été détecté (homme, oiseaux, moustiques ou chevaux).

sont réalisées principalement par des tests ELISA confirmés par des approches de séroneutralisation afin d'exclure les réactions sérologiques croisées d'anticorps spécifiques d'autres représentants des flavivirus, notamment le WNV.

### Perspectives

L'aire de répartition du USUV s'est très largement propagée en Europe depuis la première épizootie sur l'avifaune, au début des années 2000, et s'est accélérée depuis quelques années. La large prévalence du principal vecteur de l'USUV *C. pipiens* en Europe fait ainsi craindre sa propagation à plus grande échelle. Responsable d'épizooties récurrentes dans

l'avifaune européenne, l'USUV est maintenant clairement reconnu comme étant responsable chez l'homme d'atteintes neurologiques potentiellement sévères. L'extension de son aire de répartition à un grand nombre de pays européens, la survenue fréquente d'épizooties de mortalité aviaire et la co-circulation de souches de lignées différentes sur le plan génétique nécessitent vigilance et prudence. Ainsi, une des questions majeures est de caractériser les différentes souches circulantes en France, notamment dans l'objectif d'identifier des facteurs de virulence associés et de déterminer si les risques de transmission à l'homme, et les atteintes neurologiques associées, peuvent varier en fonction des souches identifiées. Par ailleurs, il est important de noter que l'USUV co-circule fréquemment avec le WNV qui a ré-émergé en 2015 et en 2018 de façon concomitante à

**Tableau 1 Liste des infections humaines par le virus Usutu (USUV).**

Infections aiguës (n=28)					
Pays	Année	Nombre	Échantillon	Clinique	Population étudiée
RCA	1981	1	Sang	Fièvre éruptive	Cas clinique
Burkina Faso	2004	1	Sang	Ictère fébrile	Cas clinique
Italie	2009	1	LCR	Méningoencéphalite	Cas clinique
	2009	1	Sang	Encéphalite	Cas clinique
	2008-2009	3/44	LCR	Méningoencéphalites	Patients avec méningoencéphalites
	2008-2011	8/306 + 2/609	LCR + sang	Méningoencéphalites/sains	Patients avec méningoencéphalites (LCR) + patients divers (sérum)
Croatie	2013	3/95	Sang	Méningoencéphalites	Patients avec méningoencéphalites
Allemagne	2016	1	Sang	Sain	Donneurs de sang (n ?)
France	2016	1/666	LCR	Paralysie <i>a frigore</i>	Patients avec signes infectieux et/ou neurologiques
Autriche	2017	6/12 047	Sang	Sains	Donneurs de sang
Séroprévalence (n=74)					
Pays	Année	Nombre	Prévalence (%)	Population étudiée	
Italie	2009	4/359	1,1	Donneurs de sang	
	2008-2011	40/609	6,5	Patients sains et avec pathologies diverses	
	2010-2011	14/6 000	0,23	Donneurs de sang	
	2012	24/3 069	0,78	Donneurs de sang	
	2014-2015	6/33	18,1	Forestiers à risques d'exposition	
	2014-2015	2/200	1	Donneurs de sang	
Serbie	2015	7/93	7,5	Patients sains avec risques d'exposition	
Allemagne	2012	1/4 200	0,02	Donneurs de sang	

RCA : République centrafricaine ; LCR : liquide céphalorachidien. n = nombre.

l'USUV, ce qui pose des questions notamment concernant la dynamique de circulation de ces deux virus et les risques potentiels chez l'homme et les populations aviaires.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

- Calisher CH, Gould EA. Taxonomy of the virus family Flaviviridae. *Adv. Virus Res* 2003 ; 59 : 1-19.
- Williams MC, Simpson DIH, Haddow AJ, Knight EM. The isolation of west nile virus from man and of usutu virus from the bird-biting mosquito *mansonia aurites* (theobald) in the entebbe area of uganda. *Ann Trop Med Parasitol* 1964 ; 58 : 367-74.
- Woodall J. The viruses isolated from arthropods at the East African Virus Research Institute in the 26 years ending December 1963. *Proc E Afr Acad* 1964 ; 2 : 141-6.

- Bakonyi T, Gould EA, Kolodziejek J, Weissenböck H, Nowotny N. Complete genome analysis and molecular characterization of Usutu virus that emerged in Austria in 2001: Comparison with the South African Strain SAAR-1776 and other flaviviruses. *Virology* 2004 ; 328 : 301-10.
- Cadar D, Lühken R, van der Jeugd H, Garigliany M, Ziegler U, Keller M, *et al.* Widespread activity of multiple lineages of Usutu virus, Western Europe, 2016. *Eurosurveillance* 2017 ; 22 : 1-7.
- Eiden M, Gil P, Ziegler U, Rakotoarivony I, Marie A, Frances B, *et al.* Emergence of two Usutu virus lineages in *Culex pipiens* mosquitoes in the Camargue, France, 2015. *Infect Genet Evol* 2018 ; 61 : 151-4.
- Lecollinet S, Blanchard Y, Manson C, Lowenski S, Laloy E, Quenault H, *et al.* Dual emergence of Usutu virus in common blackbirds, Eastern France, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016 ; 22 : 2225-7.
- Nikolay B, Diallo M, Boye CSB, Sall AA. Usutu Virus in Africa. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2011 ; 11 : 1417-23.
- Simonin Y, Sillam O, Carles MJ, Gutierrez S, Gil P, Constant O, *et al.* Human Usutu Virus Infection with Atypical Neurologic Presentation, Montpellier, France, 2016. *Emerg Infect Dis* 2018 ; 24 : 875-8.