

# Emergence de la fièvre catarrhale ovine due au virus de sérotype 8 en Belgique

par

C. SAEGERMAN

Unité de recherche en épidémiologie et analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires (UREAR), Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège

Lauréat du Prix ordinaire de la sixième section (2009-2010)

Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire Perpétuel, Chers Collègues.

Je tiens à remercier particulièrement les membres du Jury qui m'ont décerné ce prix.

L'histoire de la recherche sur la fièvre catarrhale ovine (FCO) ou « *Bluetongue* » est intéressante à plus d'un titre : (i) au plan géographique, puisqu'elle débute en Afrique du Sud au début du XX<sup>e</sup> siècle, elle s'est poursuivie aux Etats-Unis, puis en Australie et connaît une recrudescence de nos jours en Europe, (ii) au plan des thématiques qui ont traduit au fil du temps et traduisent encore les préoccupations majeures des services en charge de son contrôle et (iii) au plan des techniques enfin, puisque retracer l'histoire de la FCO revient à retracer l'histoire des techniques qui ont permis des avancées significatives (1).

L'émergence de la FCO due au virus de sérotype 8 fut un événement inattendu en Belgique. Cet exemple illustre parfaitement le problème d'épidémiologie lié à une maladie émergente pour laquelle un réseau d'épidémiosurveillance passive (clinique ou également appelée événementielle) n'était pas préparé.

Comme pour toutes les maladies à transmission vectorielle, l'épidémiologie de la FCO est particulièrement complexe puisqu'elle fait intervenir de nombreux facteurs qui interagissent entre eux : l'hôte sensible bien entendu, souvent révélateur d'une infection qui évolue à bas bruit chez un hôte réservoir, le virus, le ou les vecteurs (parfois unique, mais souvent multiples) et le milieu. Les recherches sur la FCO sous-entendent la collaboration de spécialistes de nombreuses disciplines comme, par exemple, la virologie, l'entomologie, l'épidémiologie, l'analyse des risques, l'immunologie, l'écologie et la météorologie.

L'agent responsable de la fièvre catarrhale ovine est un virus appartenant à la famille des *Reoviridae*, genre *Orbivirus* qui comprend 26 sérotypes (2). Son génome est composé de dix fragments d'ARN bicaténaire, chaque fragment codant spécifiquement pour une protéine. Cette structure particulière est propice aux échanges de segments entre sérotypes différents en cas de co-infection d'un vecteur (*Culicoides*) ou d'un hôte (ruminants).

En raison de son fort impact socio-économique et de son importance majeure au niveau du commerce international d'animaux et de produits animaux, la fièvre catarrhale ovine (FCO) est une maladie notifiable à l'Organisation mondiale de la Santé animale (OIE) (3).

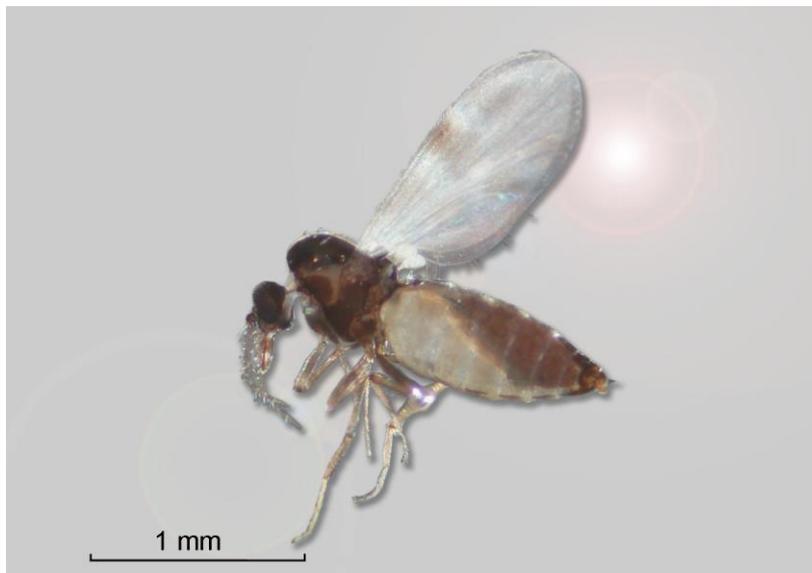
Avant 1998, la FCO était considérée comme une maladie exotique en Europe. Entre 1998 et 2005, au moins 6 souches virales (*bluetongue Virus*, BTV) appartenant à 5 sérotypes (BTV 1, 2, 4, 9 et 16) ont été continuellement présentes dans le bassin méditerranéen. Depuis le mois d'août 2006, l'émergence inattendue du sérotype 8 (BTV-8) en Europe du Nord et Centrale a été à l'origine d'une épizootie de FCO sans précédent et qui a affecté davantage les bovins qu'auparavant (4). Cette émergence s'est donc accompagnée d'un profil pathologique original

chez les bovins (population naïve) et soulève la question d'un nouveau rôle que pourrait jouer cette espèce dans l'épidémiologie de la FCO (4).

La contribution de l'UREAR a consisté en la description, la compréhension et l'analyse du profil particulier qui a été observé lors de cette émergence. Cette compréhension passe par des études sur le terrain couplées à une série d'infections expérimentales en station sécurisée.

Ainsi, la virulence du BTV-8 était exacerbée chez les bovins et s'est exprimée par l'apparition de signes cliniques sévères et des troubles reproducteurs (5). Lors de cette épizootie, des vecteurs très inféodés à nos régions (notamment le complexe *Culicoides obsoletus*, ainsi que *Culicoides dewulfi* et *Culicoides chiopterus*) ont été impliqués mais pas *Culicoides imicola* (**Photo 1**) (4). La recrudescence et l'extension de l'infection à BTV-8 en Europe durant l'année 2007 et l'année 2008 suggèrent que les critères pour l'établissement à l'état enzootique de la FCO semblent rencontrés dans cette région. En outre, l'extension radiale inexorable du BTV-8 à travers l'Europe, couplée à la progression du BTV-1 dans le sud-ouest de la France à partir de foyers espagnols, augmentent le risque de rencontre entre ces deux sérotypes mais également entre ces sérotypes et d'autres, en particulier ceux qui sévissent dans le bassin méditerranéen. Il n'est pas exclu non plus que ces sérotypes quittent le strict espace méditerranéen pour remonter vers des latitudes plus septentrionales. Cette progression augmente aussi le risque que le BTV-8 arrive dans une zone géographique où le vecteur *Culicoides imicola* est présent et actif plus longtemps dans l'année (5). Ces conditions augmentent le risque de réassortiment de différents segments génomiques individuels. Une possible émergence d'un réassortant pourrait s'accompagner d'une modification de la virulence de la nouvelle souche virale incriminée. Face à une situation où la FCO deviendrait enzootique, deux mesures ont été privilégiées : la vaccination stratégique (basée sur les acquis scientifiques) à l'aide d'un vaccin inactivé et la réduction du nombre de contacts entre les vecteurs et les animaux sensibles et/ou réceptifs (3). L'épidémiologie de la FCO est intimement liée à la compréhension détaillée de l'écologie, l'entomologie, de la virologie, de la pathogénie et de l'immunologie. Une veille scientifique est indispensable. En plus de la transmission vectorielle prédominante, des modes de transmission additionnels ont été récemment documentés chez les bovins pour le BTV-8 tels qu'une transmission transplacentaire en l'absence d'activité vectorielle (6) et, dans une moindre importance, une transmission horizontale (orale) (7). Ces modes sont aussi à prendre en compte dans la stratégie de lutte à plus long terme car ils favorisent l'endémicité de la maladie en Europe. En outre, un avis a été récemment rendu par l'European Food Safety Authority (8). Celui-ci fait usage de [la](#) médecine factuelle (9) pour évaluer le risque que comportent plusieurs voies additionnelles d'infection (passage transplacentaire, usage de la semence et des embryons et transmission par la voie orale, notamment via le colostrum).

**Photo 1.** Femelle gravide de *Culicoides dewulfi* capturée en 2006 près d'un foyer de fièvre catarrhale ovine en Belgique (Photographie : Reginald De Deken et Maxime Madder, Institut de Médecine Tropicale d'Anvers) (4).



Concernant spécifiquement les recherches initiées par l'UREAR, dans un premier temps, celles-ci ont visé des synthèses bibliographiques au sujet d'une maladie méconnue dans nos contrées et la description clinique de la fièvre catarrhale ovine chez les ruminants (3, 4). Actuellement des travaux sont en cours de finalisation avec des scientifiques de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail (ANSES, France) en vue de modéliser la présentation clinique de la FCO chez l'espèce bovine par le biais d'arbres de régression et de classification ainsi que la durée de détection de l'ARNémie après infection naturelle en recourant à une courbe de survie.

Dans un deuxième temps, sur base d'enquêtes épidémiologiques portant sur 4745 élevages bovins, 499 élevages ovins et la participation de 758 médecins vétérinaires, une première étude quantitative des pertes économiques directes et indirectes subies par les éleveurs dans le cadre de la FCO a été menée en Région Wallonne (modèles déterministe et probabiliste). Celle-ci a permis d'estimer des pertes de 205 € par bovin allaitant, 233 € par bovin laitier et 53 € par ovin allaitant. Ces pertes sont importantes. Actuellement des travaux se poursuivent en vue de soumettre une série de publications dans des revues internationales.

Dans un troisième temps, l'UREAR a développé des recherches sur les aspects épidémiologiques de la FCO. L'étude de l'épidémiologie de l'émergence de la FCO en Europe a permis de lister les changements importants survenus (à titre d'exemples, vecteurs inféodés à nos contrées et mode de transmission transplacentaire) et les risques que ceux-ci peuvent engendrer. Les efforts de recherche se sont concentrés sur la validité (pertinence) du recours à des animaux sentinelles en vue d'une détection précoce de la FCO et sur la détermination du moment et de l'endroit les plus probables d'émergence de la FCO en Belgique (10).

Dans un quatrième temps, l'UREAR a prêté son expertise en collaborant avec l'unité d'entomologie fonctionnelle et évolutive de la Faculté de Gembloux Agro Bio Tech de l'Université de Liège, en vue de mieux comprendre la biologie des vecteurs inféodés à nos régions. Un point critique vient d'être franchi et consiste à la découverte de sites d'émergence

de *Culicoides* au sein même des étables en hiver (11). Ce mécanisme pourrait intervenir dans l'entretien de l'infection (phénomène dit d'*overwintering*). Des études sont nécessaires en vue de permettre une meilleure compréhension de la biologie des vecteurs. Celles-ci résident notamment dans la mise en élevage des *Culicoides* inféodés à nos régions ce qui permettrait d'entrevoir des infections expérimentales de *Culicoides* en vue de mieux investiguer les mécanismes potentiels d'*overwintering*.

Dans un cinquième temps, des études expérimentales sur le terrain ont été conduites en vue de mieux décrire le profil clinique de la FCO chez les espèces sensibles. Ces recherches ont permis, à titre d'exemple, de décrire pour la première fois un cas de FCO chez un Yak (*Bos grunniens grunniens*) en captivité (12). En outre, grâce à une collaboration avec le service de Physiologie animale du Département de médecine vétérinaire des FUNDP, un suivi longitudinal d'un troupeau d'ovins ayant subi un épisode de FCO a été réalisé. Ce suivi a permis d'investiguer en détails l'impact de la FCO sur la qualité de la semence (13) mais également l'impact de l'occurrence naturelle du passage transplacentaire du BTV-8 (14).

Enfin dans un sixième temps, un modèle expérimental a été construit et validé dans une étude de la pathogénie de l'infection du BTV-8 chez les bovins, afin de mieux définir les caractéristiques de virulence de la souche virale impliquée dans l'épizootie de FCO en Europe (15). Grâce à ce modèle, une série de quatre infections expérimentales de veaux et génisses gestantes ont été conduites. La première avait pour objectif de tester la capacité à reproduire la sévérité clinique de l'infection par le BTV-8 au départ de deux inocula différents obtenus après un faible passage du virus en cultures cellulaires (Expérience 1 réalisée sur des veaux) (16). Deux autres expériences ont eu pour objectifs de tester l'efficacité protectrice de la vaccination à l'aide d'un vaccin inactivé après inoculation d'épreuves successives tant chez des veaux que des génisses gestantes (Expériences 2 et 3 – Rédaction des articles en cours). Enfin, une dernière expérience a été réalisée sur fonds propres et visait, à titre exploratoire, la coinfection de veaux à l'aide des sérotypes 1 et 8 en vue d'étudier la pathogénie afférente (UREAR) et les phénomènes de réassortiments génétiques en collaboration, pour ce dernier point, avec le laboratoire de virologie du département des maladies infectieuses et parasitaires de la Faculté de médecine vétérinaire de l'ULg.

L'ensemble des résultats qui ont été générés par les recherches reprises ci-dessus permettront d'alimenter des modèles épidémiologiques qui devraient autoriser des prédictions de la dynamique d'infection et orienter plus adéquatement les moyens de contrôle et de prévention de la fièvre catarrhale ovine en Europe.

En outre, l'UREAR en collaboration avec le Centre d'Etude et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA) a également initié de nouvelles recherches consistant en des co-infections, surinfections de veaux avec différents sérotypes exotiques du virus de la FCO dont la survenue est probable en Belgique (Europe) et ceci en vue, d'une part, d'anticiper la compréhension de la pathogénie de ces infections mixtes et d'autre part, de [développer de](#) nouveaux outils de diagnostic différentiel.

Plus globalement, les maladies animales émergentes ont pris une importance particulière ces dernières années. En témoignent, par exemple, l'influenza aviaire, la fièvre catarrhale ovine, la fièvre du Nil Occidental, la fièvre de la vallée du Rift, les formes atypiques des encéphalopathies spongiformes transmissibles, la fièvre de Crimée-Congo, la peste porcine africaine, la besnoitiose bovine, la parafilariose bovine, la fièvre Q, la piroplasmose bovine, l'anaplasmose, la leptospirose et les hantaviroses. Par ailleurs, de nouveaux agents zoonotiques ont également été identifiés très récemment en Belgique chez des tiques (*Babesia microti* et *Babesia* EU-1). Certaines de ces infections peuvent avoir un berceau tropical d'où elles menacent ou atteignent les pays occidentaux (17).

Les maladies émergentes représentent des défis sanitaires sans précédent, économiques et sociaux, financiers, internationaux, biologiques, partenariaux et médiatiques.

Elles constituent aussi des opportunités pour améliorer la nécessaire solidarité entre les pays du Nord et les pays du Sud, renforcer la présence des services vétérinaires, développer de nouveaux thèmes et disciplines de recherche, revoir l'enseignement en infectiologie et épidémiologie, créer de nouveaux moyens de diffusion des informations et proposer de nouvelles options de gestion. Les savoir-faire vétérinaire, agronomique et médical constituent des ressources et des atouts nécessaires pour relever ces défis.

L'auteur souhaite remercier l'ensemble des co-auteurs des articles scientifiques repris dans la bibliographie pour leur participation volontariste aux recherches interdisciplinaires menées. Il souhaite également remercier son épouse Florence et son fils Sylvain pour leur soutien.

## **RESUME**

L'émergence de la fièvre catarrhale ovine ou *Bluetongue*, due au virus de sérotype 8 (BTV-8) fut un événement inattendu en Belgique. Cette maladie vectorielle est due à un virus qui appartient à la famille des *Reoviridae*, genre *Orbivirus*, dont le génome est composé de dix fragments d'ARN bicaténaire. Lors de cette émergence, la virulence du BTV-8 a été exacerbée chez les bovins et s'est exprimée par l'apparition de signes cliniques sévères et des troubles reproducteurs. La contribution de l'Unité de recherche en épidémiologie et analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires (UREAR-ULg) a consisté en la description, la compréhension et l'analyse du profil particulier qui a été observé lors de cette émergence. Cette compréhension a nécessité des études sur le terrain couplées à une série d'infections expérimentales en station sécurisée. Plus globalement, les maladies animales émergentes ont pris une importance particulière ces dernières années et représentent des défis sanitaires sans précédent, économiques et sociaux, financiers, internationaux, biologiques, partenariaux et médiatiques.

## **SUMMARY**

The emergence of Bluetongue, due to the virus of serotype 8 (BTV-8) was an unexpected event in Belgium. This vector-borne disease is caused by a virus belonging to the family of *Reoviridae*, genus *Orbivirus* whose genome consists of 10 double-stranded RNA segments. During this emergence, the virulence of the BTV-8 was exacerbated in bovines and was expressed by the appearance of severe clinical signs and reproductive disorders. The contribution of the Unit of research in epidemiology and risk analysis applied to veterinary sciences (UREAR-ULg) consisted of the description, the understanding and the analysis of the particular profile which was observed during this emergence. This understanding required both field studies and a series of experimental infections in high containment facilities. Overall, emergent animal diseases have been of particular importance these last few years and represent unprecedented health, socio-economic, international, biological, partnership and media challenges.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. LEFÈVRE P.-C., MELLOR P.S., SAEGERMAN C., *Chapter 58: Bluetongue. In: Infectious and Parasitic Disease of Livestock* : Lavoisier et Commonwealth Agricultural Bureau – International, 663-88, 2010.
2. MAAN S., MAAN N.S., NOMIKOU K., BATTEN C., ANTONY F., BELAGANAHALLI M.N., SAMY A.M., REDA A.A., AL-RASHID S.A., BATEL M.L., OURA C.A.L., MERTENS P.P.C., *Novel Bluetongue virus serotype from Kuwait*. Emerging Infectious Diseases 17(5): 886-889, 2011.
3. SAEGERMAN C., HUBAUX M., URBAIN B., LENGELE L. BERKVENNS D., *Regulatory aspects concerning temporary authorisation of animal vaccination in case of an emergency situation: example of bluetongue in Europe*. Rev. sc. tech. OIE 26 (2): 395-14, 2007.
4. SAEGERMAN C., REVIERIEGO-GORDEJO F., PASTORET P-P., *Bluetongue in northern Europe*. Paris : World Organization for Animal Health and University of Liege, 87 p., 2008.
5. SAEGERMAN C., BERKVENNS D., MELLOR P.S., *Bluetongue Epidemiology in the European Union*. Emerging Infectious Diseases 14(4) : 539-44, 2008.
6. DE CLERCQ K., DE LEEUW I., VERHEYDEN B., VANDEMEULEBROUCKE E., VANBINST T., HERR C., MÉROC E., BERTELS G., STEURBAUT N., MIRY C., DE BLEECKER K., MAQUET G., BUGHIN J., SAULMONT M., LEBRUN M., SUSTRONCK B., DE DEKEN R., HOOYBERGHS J., HOUDART P., RAEMAEKERS M., MINTIENS K., KERKHOF P., GORIS N., VANDENBUSSCHE F., *Transplacental infection and apparently immunotolerance induced by a wild-type bluetongue virus serotype 8 natural infection*. Transbound. Emerg. Dis. 55 (8): 352-359, 2008.
7. MENZIES F.D., MCCULLOUGH S.J., MCKEOWN I.M., FORSTER J.L., JESS S., BATTEN C., MURCHIE A.K., GLOSTER J., FALLOWS J.G., PELGRIM W., MELLOR P.S., OURA C.A., *Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle*. Vet. Rec. 163: 203-09, 2008.
8. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY., *Panel on Animal Health and Welfare (AHAW); Scientific Opinion on bluetongue serotype 8*. EFSA Journal 9: 51 pp., 2011.
9. VANDEWEERD J.-M., SAEGERMAN C., *Guide pratique de médecine factuelle vétérinaire*. Les Editions du Point Vétérinaire, Paris, France, 193 pages, 2009. [Prix Bernard Fiocre décerné par l'Académie Vétérinaire de France en 2010].
10. SAEGERMAN C., MELLOR P.S., UYTENHOEF A, HANON J.-B., KIRSCHVINK N., HAUBRUGE E., DELCROIX P., HOUTAIN J.-Y., POURQUIER P., VANDENBUSSCHE F., VERHEYDEN B., DE CLERCQ K., CZAPLICKI G. *The most likely time and place of introduction of BTV8 into Belgian ruminants*. PloS ONE, 5(2):e9405, 2010.
11. ZIMMER J.-Y., SAEGERMAN C., LOSSON B., Haubruge E. *Breeding sites of bluetongue virus vectors, Belgium*. Emerging Infectious Diseases 16(3): 575-76, 2010.
12. MAUROY A., GUYOT H., DE CLERCQ K., CASSART D., THIRY E., SAEGERMAN C., *Bluetongue in captive yaks (Bos Grunniens Grunniens)*. Emerging Infectious Diseases, 14(4) : 675-76, 2008.
13. KIRSCHVINK N., RAES M., SAEGERMAN C., *Impact of a natural bluetongue serotype 8 infection on semen quality of Belgian rams in 2007*. Vet. J. 182: 244-51, 2009.
14. SAEGERMAN C., BOLKAERTS B., BARICALLA C., RAES M., WIGGERS L., DE LEEUW I., VANDENBUSSCHE F., ZIMMER J.-Y., HAUBRUGE E., CASSART D., DE CLERCQ K., KIRSCHVINK N. *The impact of naturally-occurring, trans-placental bluetongue virus serotype-8 infection on reproductive performance in sheep*. Vet. J. 187: 72–80, 2011.
15. DAL POZZO F., DE CLERCQ K., GUYOT H., VANDEMEULEBROUCKE E., SARRADIN P., VANDENBUSSCHE F., THIRY E., SAEGERMAN C., *Experimental reproduction of bluetongue virus serotype 8 clinical disease in calves*. Vet. Microbiol. 136(3-4) : 352-58, 2009.

16. MARTINELLE L., DAL POZZO F., SARRADIN P., DE LEEUW I., DE CLERCQ K., THYS C., ZIANT D., THIRY E., SAEGERMAN C., *Two inocula alternative to wild type infectious blood able to reproduce bluetongue virus serotype 8 disease in calves*. *Vaccine*, 29(19) : 3600-609, 2011.
17. SAEGERMAN C., LANCELOT R., HUMBLET M.-F., THIRY E., SEEGER H. *Renewed veterinary education is needed to improve the surveillance and control of OIE-listed diseases, diseases of wildlife and rare events*. In: *Proceedings of the First OIE Global Conference on Evolving Veterinary Education for a Safer World*, 12-14 October 2009, Paris, France, 63-77, 2009.