



**HAL**  
open science

# Aspects vectoriels, cliniques, épidémiologiques et préventifs d'une pathologie zoologique : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Pierre-Louis Lalaguë

► **To cite this version:**

Pierre-Louis Lalaguë. Aspects vectoriels, cliniques, épidémiologiques et préventifs d'une pathologie zoologique : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03215797

**HAL Id: dumas-03215797**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03215797v1>**

Submitted on 3 May 2021

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année : 2021

Thèse n°40

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par LALAGUË Pierre-Louis

Né le 19 juin 1995, à Le Creusot

Le 2 avril 2021

**ASPECTS VECTORIELS, CLINIQUES,  
EPIDEMIOLOGIQUES ET PREVENTIFS D'UNE  
PATHOLOGIE ZONOTIQUE : LA FIEVRE  
HEMORRAGIQUE DE CRIMEE-CONGO**

Sous la Direction du Docteur Loïc RIVIERE

Monsieur Loïc RIVIERE – Maître de conférences universitaires : Président du jury et Directeur de thèse  
Madame Isabelle PASSAGNE – Maître de conférences universitaires : Membre du jury  
Monsieur Jean-Claude VAYSSIE – Docteur en pharmacie : Membre du jury

# REMERCIEMENTS

## **A mon jury,**

Monsieur Loïc RIVIERE, pour avoir accepté de diriger cette thèse, et pour me faire l'honneur de présider le jury. Je vous remercie pour votre accompagnement, votre aide dans la rédaction de ce travail et l'attention que vous m'avez portée. Je vous remercie également pour l'ensemble de vos enseignements, qui ont grandement joué dans le choix de mon sujet de thèse.

Madame Isabelle PASSAGNE, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Au même titre que Mr RIVIERE, je vous remercie sincèrement de votre disponibilité tout au long de ces années de Faculté. Ce fut un plaisir d'avoir été l'un de vos étudiants.

Monsieur Jean-Claude VAYSSIE, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre écoute, vos conseils et votre confiance à mon égard depuis le début du stage de 6A et encore aujourd'hui. Vous participez grandement à mon développement en tant que professionnel de santé.

J'en profite pour remercier également Mme Béatrice LAFFORGUE, Mr Jean-François BRIN et toute l'équipe officinale de la Pharmacie du Grand Lebrun, avec qui je travaille au quotidien depuis bientôt 2 ans. Merci de m'accompagner dans mes premiers pas de pharmacien.

## **A ma famille,**

Ma Mamie, pour son soutien et ses conseils depuis tant d'années.

Mes parents, Bénédicte et Jacques avec lequel, 40 ans après, je suis enfin confrère. Merci pour votre relecture de ce travail, votre présence au quotidien, votre accompagnement sans faille et votre soutien inestimable depuis le tout début.

Ma sœur Alix et mon frère Charles pour tous les moments passés ensemble, nos rigolades, notre complicité sans égal, sans oublier les moments d'euphorie vécus au Virage. Vous êtes une fratrie exceptionnelle, et je mesure la chance que j'ai de vous avoir tous les jours.

## **A mes amis,**

Charles, Ivan, Jean, JP et Luc, mes plus fidèles amis. Depuis tant d'années nous avons vécu des moments inoubliables, et ce n'est que le début. Même dispersés aux quatre coins du globe, nous n'en sommes que plus soudés, et nos retrouvailles sont à chaque fois exceptionnelles.

Pauline et Jerem, mes acolytes de la première heure en Pharmacie, pour tous ces souvenirs que nous avons ensemble depuis le tout début. Vous êtes des amis incroyables.

Tous les amis de Pharmacie de la Promotion 2015-2020. Ceux du Village, de SMG, d'EC et du groupe d'officine. Pour toutes ces soirées, ces WE, ces séjours au ski, ces foots, et tous ces autres instants que nous avons partagés et que nous continuerons à partager tous ensemble.

Car comme le dit l'adage : « Ne jamais oublier, tous ces moments passés... »

## **A Melissa,**

Pour ta présence, ton soutien inégalable au quotidien, et pour faire de moi un homme comblé depuis tant d'années. *Misaotra betsaka Adjanie.*

# TABLE DES MATIERES

<b>INDEX DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>9</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Le vecteur principal impliqué dans la zoonose : la tique <i>Hyalomma marginatum</i></b> .....	<b>13</b>
1.1 Classe taxonomique .....	13
1.2 Répartition géographique .....	14
1.3 Caractéristiques morphologiques du parasite .....	15
1.3.1 Structure .....	15
1.3.2 Cycle biologique .....	17
1.4 Facteurs environnementaux influents sur la population des tiques .....	18
1.4.1 Les facteurs abiotiques.....	18
1.4.1.1 La température.....	18
1.4.1.2 L'hygrométrie.....	19
1.4.2 Les facteurs biotiques .....	19
1.4.2.1 La végétation .....	19
1.4.2.2 L'hôte, permettant leur survie et leur développement dans l'environnement.....	19
1.5 Les hôtes potentiels .....	23
1.5.1 Les mammifères sauvages .....	23
1.5.2 Le bétail .....	23
1.5.3 Les oiseaux .....	24
1.6 Transmission des toxines pathogènes.....	25
1.6.1 Notion de transmission activée par la salive.....	25
1.6.2 Les différents modes de transmission.....	26
1.6.2.1 La transmission verticale.....	26
1.6.2.2 La transmission horizontale .....	26
1.6.2.3 La transmission via le mécanisme « co-feeding ».....	27
1.6.3 Adaptations nécessaires afin de transmettre le virus .....	28
<b>2 Le virus impliqué dans la zoonose</b> .....	<b>28</b>
2.1 Classification du virus .....	28
2.2 Caractéristiques et structure.....	28
2.2.1 Rôle du segment S .....	30
2.2.2 Rôle du segment M .....	30
2.2.3 Rôle du segment L .....	31
2.3 Cycle de multiplication.....	31
2.4 Variabilité génomique .....	33
2.4.1 La dérive génétique.....	35
2.4.2 L'existence de clades discrets.....	35
2.4.3 Le transfert de virus à longue distance .....	35
2.4.4 Le réassortiment génétique .....	36
2.4.5 La recombinaison génétique .....	37
<b>3 La zoonose : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo</b> .....	<b>37</b>
3.1 Historique de cette zoonose.....	37
3.2 Épidémiologie.....	38
3.3 Répartition géographique .....	39

3.3.1	La situation actuelle globale .....	39
3.3.2	En Europe .....	40
3.3.3	En Afrique.....	42
3.3.4	En Asie.....	43
3.3.5	Les perspectives d'évolution géographique de la maladie .....	45
3.4	Physiopathologie .....	48
3.5	Signes cliniques .....	49
3.5.1	La période d'incubation .....	50
3.5.2	La période pré-hémorragique.....	50
3.5.3	La période hémorragique .....	51
3.5.4	La période de convalescence .....	51
3.6	Signes biologiques .....	52
3.6.1	Marqueurs biologiques .....	52
3.6.2	Facteurs prédictifs de mortalité.....	52
3.7	Mise en évidence de la zoonose .....	53
3.7.1	Dépistage .....	53
3.7.2	Diagnostic .....	53
3.7.2.1	Preuves épidémiocliniques.....	54
3.7.2.2	Diagnostic différentiel.....	54
3.7.2.3	Mise en évidence du VFHCC.....	55
3.7.2.3.1	Culture cellulaire .....	55
3.7.2.3.2	Biologie moléculaire.....	56
3.7.2.4	Détection d'anticorps anti-FHCC.....	56
3.7.2.4.1	Immunofluorescence indirecte (IFA) .....	56
3.7.2.4.2	Méthode ELISA.....	56
3.7.2.5	Perspectives d'amélioration des tests diagnostics.....	57
3.7.3	Suivi du patient infecté et de l'entourage .....	57
3.8	Prise en charge thérapeutique .....	57
3.8.1	Traitement symptomatique .....	57
3.8.2	Traitement curatif .....	58
3.9	Recherches en stratégies de lutte innovantes.....	58
3.9.1	Vaccin existant.....	59
3.9.2	Perspectives de développement .....	59
<b>4</b>	<b>Conseils aux voyageurs, prévention et précautions anti-tiques .....</b>	<b>60</b>
4.1	Principes de surveillance de maladies transmises par les tiques .....	60
4.1.1	Notions générales de lutte épidémiologique .....	60
4.1.2	Surveillance des maladies vectorisées .....	61
4.1.3	Surveillance de la maladie FHCC.....	63
4.2	Stratégies de lutte anti-vectorielle dans l'environnement.....	64
4.2.1	Lutte chimique .....	65
4.2.2	Lutte biologique .....	66
4.2.3	Lutte mécanique.....	66
4.2.3.1	Contrôle des zones infestées .....	66
4.2.3.2	Utilisation de pièges.....	66
4.2.4	Protection des animaux .....	66
4.3	Prévention et protections individuelles chez les populations à risques .....	67
4.3.1	Professionnels en relation avec les animaux d'élevage .....	68
4.3.2	Personnels soignants et hospitaliers.....	68
4.3.3	Voyageurs, touristes et promeneurs : le rôle du pharmacien d'officine .....	69
4.4	Que faire en cas de piqûre de tiques ? .....	70
4.4.1	Gestes conseillés .....	70
4.4.2	Gestes déconseillés .....	71

<i>CONCLUSION</i> .....	72
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	73

## INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Tique <i>Hyalomma marginatum</i> adulte (5).....	13
Figure 2 : Répartition de la présence de la tique sur le continent européen (2020) .....	14
Figure 3 : Pièces buccales d'une tique de la famille des Ixodidae (7) d'après (8).....	15
Figure 4 : Représentation de tiques <i>H.marginatum</i> mâle (A) et femelle (B) (9).....	16
Figure 5 : Morphologie générale schématique d'une tique Ixodidae (8) .....	16
Figure 6 : Œufs pondus par la femelle <i>H.marginatum</i> (12).....	17
Figure 7 : Evolution du nombre de tiques <i>H.marginatum</i> en fonction de la saisonnalité sur une population d'équidés en France (13) .....	18
Figure 8 : Larve <i>H.marginatum</i> semi-engorgée, conservée dans de l'alcool (19) .....	20
Figure 9 : Nymphes <i>H.marginatum</i> engorgée (à gauche) et semie-engorgée (à droite) conservées dans de l'alcool (19) .....	20
Figure 10 : Accouplement de deux couples de tiques <i>H.marginatum</i> adultes (20).....	21
Figure 11 : Femelle adulte <i>H.marginatum</i> engorgée (21) .....	22
Figure 12 : Cycle biologique de la tique <i>Hyalomma marginatum</i> (22).....	22
Figure 13 : Infestation massive d'une vache par des tiques <i>H.marginatum</i> (25) .....	24
Figure 14 : Présence de stades immatures de <i>Hyalomma marginatum</i> au niveau de la tête d'un oiseau (13) .....	25
Figure 15 : Transmission verticale chez la tique <i>Hyalomma marginatum</i> (31) .....	26
Figure 16 : Transmission horizontale de l'hôte préalablement infesté vers la tique <i>Hyalomma marginatum</i> .....	27
Figure 17 : Transmission horizontale de la tique <i>Hyalomma marginatum</i> infectée vers l'hôte non virémique.....	27
Figure 18 : Transmission « co-feeding » chez la tique <i>Hyalomma marginatum</i> .....	27
Figure 19 : Le génome viral et sa traduction chez le VFHCC (22).....	29
Figure 20 : Représentation schématique structurale du VFHCC (40).....	30
Figure 21 : Cycle de réplication virale intracellulaire chez le VFHCC (22).....	32
Figure 22 : Carte mondiale de la distribution du VFHCC, d'après la classification de Carroll et al. (49) .....	34
Figure 23 : Réassortiment génétique possible du segment M-ARN entre des régions géographiquement éloignées (54) .....	37
Figure 24 : Répartition des cas et de la présence du virus (2017, d'après l'OMS) (64) .....	40
Figure 25 : Evaluation actuelle de l'endémicité du VFHCC en Asie du Sud et Asie de l'Ouest (75) .....	45
Figure 26 : Carte de consensus de preuves de la présence de la FHCC (57) .....	46
Figure 27 : Carte de présences confirmées de cas de FHCC (57).....	46
Figure 28 : Probabilité d'apparitions de cas de FHCC (57).....	47
Figure 29 : Zone nécessitant une surveillance du risque d'apparition de FHCC (57) .....	48
Figure 30 : Evolution clinique de la FHCC (58) .....	50
Figure 31 : Présence d'ecchymoses sur le bras d'un patient atteint de FHCC à Ankara (58) .	51
Figure 32 : Les différents modes de transmission du virus VFHCC à l'homme .....	68
Figure 33 : Représentation schématique de l'utilisation d'un tire-tique manuel (127).....	70

Figure 34 : Procédure recommandée pour retirer une tique attachée, ainsi que les gestes à éviter, d'après l'OMS (64) (128)..... 71

## **INDEX DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Les différents géotypes du VFHCC, selon les classifications existantes .....	33
Tableau 2 : Facteurs biologiques prédictifs de mortalité de la FHCC (39).....	52
Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la FHCC à investiguer devant un cas suspect (58) .....	55

# LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps  
ALAT : Alanine aminotransférase  
ASAT : Aspartate aminotransférase  
ARN : Acide ribonucléique  
ARNc : ARN complémentaire  
ARNm : ARN messenger  
ARNv : ARN viral  
CPK : Créatine phosphokinase  
ECDC : European Center for Disease Prevention and Control = Centre européen pour le contrôle et la prévention des maladies  
ECOFAC : Ecosystèmes Forestiers d'Afrique Centrale  
FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations = Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture  
FHC : Fièvre Hémorragique de Crimée  
FHCC : Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo  
GLEWS : Global Early Warning System for Major Animal Diseases Including Zoonosis = Système mondial d'alerte précoce pour les principales maladies animales, y compris les zoonoses  
GOARN : Global Outbreak Alert and Response Network = réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie  
hPa : Hecto-Pascal  
IgG : Immunoglobuline G  
IgM : Immunoglobuline M  
InVS : Institut National de Veille Sanitaire  
LDH : Lactate déshydrogénase  
mm : Millimètre  
MSF : Médecins Sans Frontière  
NFS : Numération de la Formule Sanguine  
nm : Nanomètre  
NP : Nucléoprotéine  
OIE : Organisation Mondiale de la Santé Animale  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OTU : Ovarian Tumour  
PCRDT : Programme Cadre de Recherche et Développement Technologique  
ProMED : The Program for Monitoring Emerging Diseases = Programme de surveillance des maladies émergentes  
RdRp : ARN polymérase ARN dépendante  
RNP : Ribonucléoprotéine  
RSI : Règlement Sanitaire International  
SAT : Saliva-Activated Transmission = transmission activée par la salive  
TESSy : The European Epidemiology Surveillance System = Système européen de surveillance épidémiologique

TBP : Agents pathogènes transmis par les tiques

UICN : Union Mondiale pour la Conservation de la Nature

URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques

USPPI : Urgence de Santé Publique de Portée Internationale

VFHCC : Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo

WCS : Wildlife Conservation Society = Société de conservation de la faune

°C : Degré Celsius

## **GLOSSAIRE**

Epistaxis : saignements de nez

Facteurs abiotiques : ensemble des facteurs physico-chimiques (le non-vivant) ayant une influence sur le vivant dans un écosystème

Facteurs biotiques : ensemble des interactions du vivant sur le vivant dans un écosystème

Hématémèses : vomissements de sang, quelle que soit son origine, provenant du tube digestif

Hémoptysies : évacuation par la bouche d'une quantité plus ou moins abondante de sang provenant des voies respiratoires, ayant pour origine une hémorragie de cet appareil ou une hémorragie d'un organe voisin qui s'est fait jour dans l'arbre respiratoire

Méléna : évacuation de selles noirâtres, contenant du sang digéré (symptôme d'une hémorragie digestive)

Oblast : division administrative de l'ex-URSS

Pétéchies : variété d'hémorragie cutanée, caractérisée par des petites taches d'un rouge violacé, dont les dimensions varient d'une petite tête d'épingle à une lentille

# INTRODUCTION

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) est une pathologie zoonotique intertropicale et intercontinentale, potentiellement mortelle, transmise essentiellement par les tiques, mais également par les animaux d'élevage, ou suite à un contact avec des éléments corporels humains ou animaux contaminés.

Selon la définition de l'OMS, les zoonoses sont « *un groupe de maladies infectieuses qui se transmettent naturellement de l'animal à l'homme. Le plus grand risque de transmission se situe à l'interface entre l'homme et l'animal par une exposition directe ou indirecte à l'animal, les produits qui en sont issus (par exemple la viande, le lait, les œufs, etc.) et/ou son environnement.* » (1)

Comme leur nom l'indique, les fièvres hémorragiques virales sont des maladies graves, d'origine virale, et dont l'un des signes cliniques le plus notable est l'hémorragie. (2) Dans ce groupe de maladies, nous retrouvons :

- Le virus *Arenaviridae* à l'origine des fièvres de Lassa, Junin et Machupo,
- Le virus *Bunyaviridae* provoquant la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, fièvre de la Vallée du Rift et fièvre hémorragique de Hantaan,
- Le virus *Filoviridae*, entraînant Ebola et la maladie du virus de Marburg,
- Le virus *Flaviviridae* qui occasionne la fièvre jaune, dengue, fièvre hémorragique d'Omsk, et fièvre de la forêt de Kyasanur.

Cette notion traduit la complexité et la nécessité de mener le combat contre ces pathologies virales, et notamment la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, véritable enjeu de santé publique, mais également politique, car le Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (VFHCC) appartient, selon l'ECDC, à la catégorie C de la liste des possibles agents utilisables dans le bioterrorisme. (3)

Présentes dans l'ensemble des écosystèmes depuis plusieurs dizaines de millions d'années, les tiques, parasites hématophages, sont à l'origine d'une grande diversité de zoonoses, via différents mécanismes :

- Le relargage de bactéries :
  - Spirochètes : à l'origine de la borréliose, ou maladie de Lyme (sûrement la plus connue), et de la fièvre récurrente à tiques.
  - Rickettsiose : à l'origine de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, la tularémie ou encore l'ehrlichiose canine.
- Le relargage de toxines : à l'origine d'allergies et de paralysie à tiques.
- Le relargage de protozoaires : à l'origine de babésiose.
- Le relargage de virus : à l'origine de la méningo-encéphalite à tiques ou encore de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Ainsi, nous pouvons voir que la lutte vectorielle est primordiale pour lutter contre l'ensemble de ces pathologies, et notamment la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

# **1 Le vecteur principal impliqué dans la zoonose : la tique *Hyalomma marginatum***

## **1.1 Classe taxonomique**

Le vecteur principal de la zoonose fièvre hémorragique de Crimée-Congo est une tique, dont le mode de transmission à l'être humain se fait par pique. C'est un parasite du règne animal. La principale tique impliquée dans la transmission du virus de la FHCC est *Hyalomma marginatum* (figure 1), plus communément appelée en France la « tique à pattes rayées », probablement dû au fait que les formes immatures et adultes recherchent activement des hôtes afin de se nourrir. Sa classe taxonomique entière se décompose en (4) :

- Clade : Métazoaire
- Embranchement : Arthropode
- Sous-embranchement : Chélicérates
- Classe : Arachnide
- Sous-classe : Acarien
- Ordre : Ixodidés
- Famille : Ixodidae
- Genre : Hyalomma
- Espèce : Marginatum



*Figure 1 : Tique Hyalomma marginatum adulte (5)*

## 1.2 Répartition géographique

Les premiers cas reconnus et documentés de fièvre hémorragique de Crimée-Congo remontent au cours de la Deuxième Guerre Mondiale, en 1944 en Crimée (ex-URSS).

Au cours des décennies suivantes, la maladie a été principalement observée dans les régions d'Europe de l'Est, mais également en Afrique.

Néanmoins, depuis le début des années 2000, les incidences de la pathologie et de la présence de la tique ont considérablement augmenté : on retrouve désormais ces vecteurs dans de très nombreuses régions du globe, allant de l'Ouest de la Chine jusqu'au Moyen-Orient, mais également dans une grande partie du continent africain. Cela représente une large distribution notamment en Algérie, Arménie, Azerbaïdjan, Egypte, Ethiopie, Géorgie, Iran, Irak, Israël, Maroc, Soudan, Syrie, Tunisie ou encore Turquie.

Elles sont également présentes dans une grande partie de l'Europe de l'Est (Albanie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, Kosovo, Macédoine, Moldavie, Monténégro, Roumanie, Russie, Ukraine) et depuis quelques années, on la retrouve également en Europe Occidentale, notamment en Italie, France, Grèce, Portugal et Espagne (figure 2). (6)

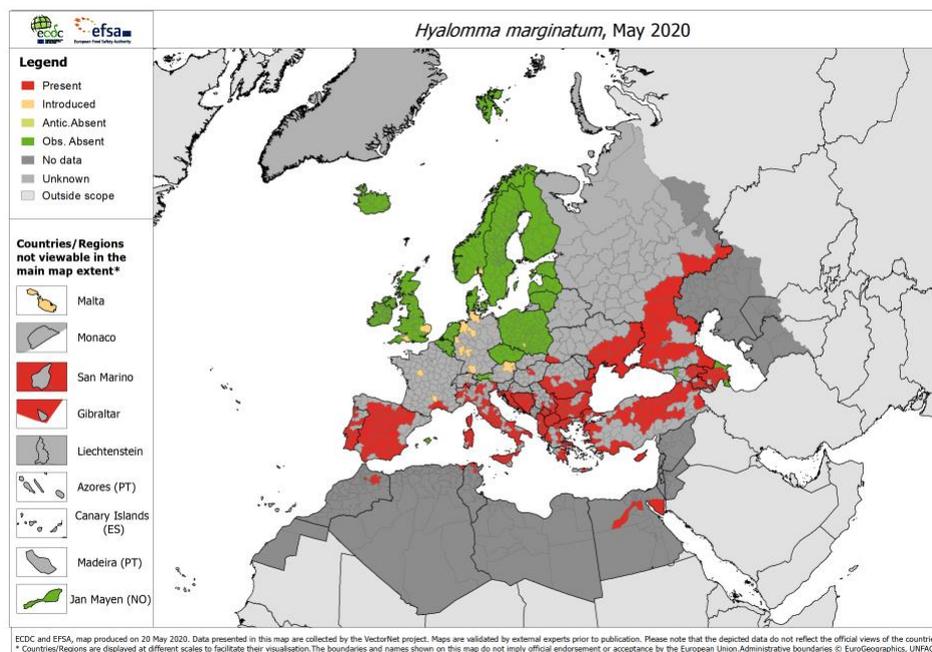


Figure 2 : Répartition de la présence de la tique sur le continent européen (2020)

Ainsi, via l'étude et l'analyse de cette carte géographique, nous remarquons que la présence de *H. Marginatum* est largement répandue sur le pourtour du bassin méditerranéen.

### 1.3 Caractéristiques morphologiques du parasite

#### 1.3.1 Structure

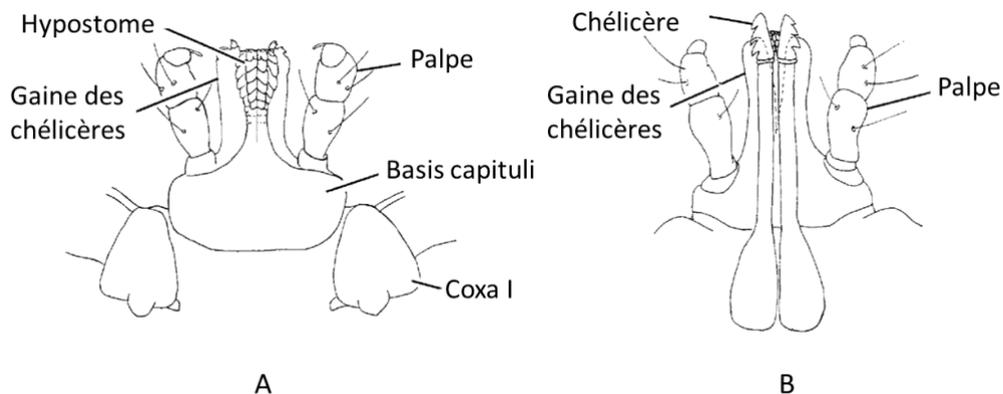
La tique *Hyalomma marginatum* est un parasite hématoophage macroscopique, ayant une taille approximative de 4 à 6 mm lorsqu'elle atteint le stade adulte.

En accord avec la classification taxonomique présentée plus haut, la tique *Hyalomma marginatum* présente un exosquelette ainsi qu'un corps segmenté, avec une symétrie bilatérale et des appendices articulés : elle possède ainsi quatre paires de pattes symétriques.

Les tiques adultes ont leur corps divisé en deux tagmes :

- Le gnathosome (ou capitulum ou prosome), présent à l'avant, dont l'élément le plus important est le basis capituli. C'est celui-ci qui porte le rostre antérieur terminal, composé au niveau dorsal de deux chélicères engainés se terminant en pseudopinces permettant à la tique de percer et dilacerer la peau et les tissus de l'hôte infesté. C'est dans cette gaine que peuvent se rétracter les pseudopinces des chélicères.

Au niveau ventral on retrouve les pédipalpes composés de deux palpes maxillaires ayant une fonction d'organes sensoriels et d'un hypostome muni de denticules sur sa face ventrale assurant la fixation sur l'hôte. (figure 3)



A : Vue ventrale, B : Vue dorsale

Figure 3 : Pièces buccales d'une tique de la famille des Ixodidae (7) d'après (8)

- L'idiosome, à l'arrière, que l'on peut diviser en deux régions : le podosome en position antérieure, et l'opisthosome en position postérieure.

Le podosome porte les paires de pattes, attachées au corps par le coxa. Il est à noter que le tarse (article le plus externe de la paire de patte) de la première paire de patte porte une cavité désignée sous le nom d'organe de Haller, qui grâce à ses nombreux chémorécepteurs, est à l'origine du sens olfactif du parasite et permet ainsi le repérage de l'hôte. (8)

Contrairement à certaines espèces de tiques, celle-ci présente un corps dur, de forme ovale allongée, surmonté d'une cuticule souple. Cette dernière présente au niveau dorsal le scutum, correspondant à une plaque dure chitinisée. Ce scutum est présent sur l'intégralité de l'idiosome chez les tiques mâles, tandis qu'il n'est présent que sur une partie du corps chez les femelles. (figure 4)



Figure 4 : Représentation de tiques *H.marginatum* mâle (A) et femelle (B) (9)

La tique adulte présente des stigmates latéraux, qui sont chacun entourés par un pérित्रème.

Au niveau terminal de chacune des pattes se trouve un ambulacre composé de ventouses pédiculées et de griffes, permettant à la tique de se mouvoir et se déplacer (figure 5)

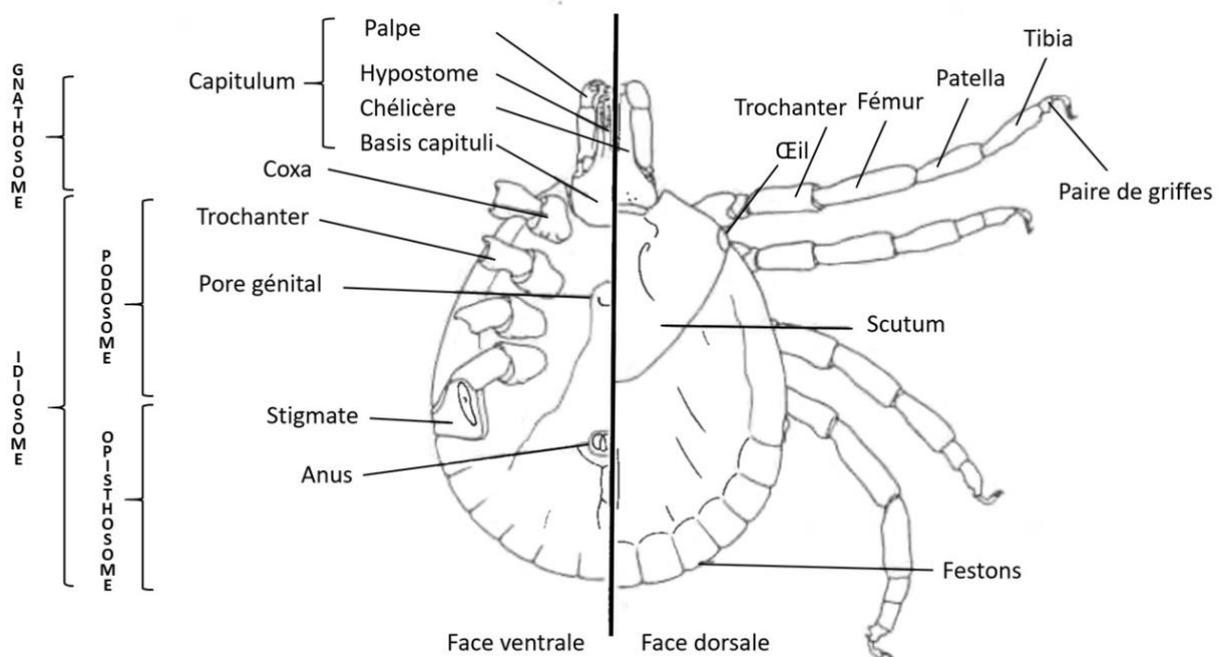


Figure 5 : Morphologie générale schématique d'une tique Ixodidae (8)

### 1.3.2 Cycle biologique

Le cycle biologique de la tique comprend quatre stades :

- Le stade de l'œuf (figure 6) : cet œuf va éclore 20 à 40 jours après la ponte pour devenir une larve.
- Le stade larvaire : le parasite est à ce moment-là un hexapode de taille réduite (environ 0,6 mm), présentant déjà un rostre.
- Le stade de nymphes : de taille inférieure à l'adulte (environ 1,6 mm), c'est un octopode. Il ne possède pas encore de pore génital.
- Le stade adulte : c'est un octopode macroscopique, avec un pore génital ventral au niveau de la deuxième paire de pattes. La femelle engorgée peut d'ailleurs atteindre la taille de 2 cm et peser 1 à 1,5 gramme.

L'exosquelette des arthropodes sous-entend des téguments rigides, conditionnant ainsi la croissance du parasite par mues successives. (10) (11)



Figure 6 : Œufs pondus par la femelle *H.marginatum* (12)

## 1.4 Facteurs environnementaux influents sur la population des tiques

Pour qu'une tique adulte soit présente dans l'environnement, il faut obligatoirement réunir deux conditions :

- Que la tique ait été présente sur un hôte vertébré, et qu'elle s'en soit détachée,
- Que l'environnement dans lequel elle se retrouve soit approprié à sa survie et son développement (facteurs environnementaux adéquats, absence de prédateurs).

### 1.4.1 Les facteurs abiotiques

#### 1.4.1.1 La température

Comme indiqué précédemment, la température est un facteur essentiel pour la dynamique des populations de tiques, qui va influencer sur la durée des phases de développement des parasites : plus la température est élevée, plus les stases se succèdent rapidement, plus les tiques sont actives, et plus leur nombre augmente. Cette notion peut être accréditée via l'analyse du nombre de tiques *H.marginatum* présentes sur des équidés dans le Sud de la France, en fonction des saisons et de la température extérieure. (figure 7)

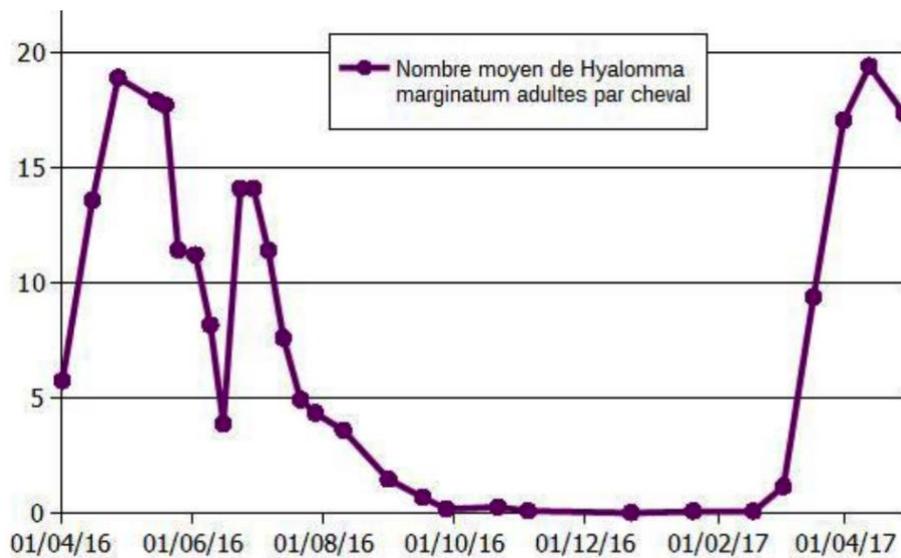


Figure 7 : Evolution du nombre de tiques *H.marginatum* en fonction de la saisonnalité sur une population d'équidés en France (13)

Les adultes sont ainsi actifs avec l'augmentation des températures, lorsque celles-ci commencent à dépasser les 12°C au printemps (avril-mai), tandis que les formes immatures nécessitent des températures un peu plus élevées, et deviennent actives en été entre mai et septembre. (14)

Toutefois, la chaleur peut assécher l'air, et elle perd alors son influence bénéfique pour la tique. En effet, lorsque la température dépasse 30°C, les tiques fuient ces conditions en se cachant ou en s'enfouissant dans le sol (10) ; d'où l'importance du microclimat entretenu par la végétation qui protège la tique de la dessiccation.

#### 1.4.1.2 *L'hygrométrie*

L'air ambiant a un important effet déshydratant sur les tiques (15).

En effet, il a été démontré que les populations établies de tiques *H.marginatum* ne sont maintenues que lorsque la densité de vapeur d'eau est supérieure à 15hPa, et sans dépasser 35hPa. (14)

Les tiques vont donc s'installer dans un habitat leur permettant de conserver une humidité relative assez élevée (> 75 % pour *H.marginatum*), afin de pouvoir continuer à se reproduire et se développer. (10)

Ainsi, l'interaction entre température et hygrométrie permet de définir une niche climatique favorable au développement de chaque espèce de tique (16). Cette notion est à l'origine de la modélisation de niche, principe qui permet de prédire et d'anticiper l'aire de répartition géographique hypothétique d'une espèce de tique, mais aussi la modification de cette niche avec l'ensemble des changements globaux et environnementaux actuels.

#### 1.4.2 *Les facteurs biotiques*

##### 1.4.2.1 *La végétation*

La végétation influence indirectement le cycle de développement de la tique en procurant un microclimat qui détermine la température et l'humidité relative dans lesquelles elle pourra se développer. (17)

Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment (figure 2), *H.marginatum* est présente et se développe essentiellement dans un climat méditerranéen, que l'on retrouve en Afrique du Nord et en Europe du Sud et de l'Est principalement (notamment autour de la Mer Noire). (18) Ce climat est marqué par des biotypes de type steppe agricole, savane, garrigue, collines et vallées qui sont favorables au développement de ces tiques, car ils vont correspondre à la hauteur de la végétation pour laquelle les tiques vont rester à l'affût, augmentant ainsi leur accessibilité aux hôtes.

##### 1.4.2.2 *L'hôte, permettant leur survie et leur développement dans l'environnement*

La tique à pattes rayées présente un cycle dit « diphasique ». La particularité de ce cycle est que la larve prend son premier repas sur l'hôte infesté avant de muer en nymphe et de se nourrir à nouveau sur le même hôte. Suite à ce second repas, la nymphe se détache de l'hôte initial et devient adulte avant de se nourrir pour son troisième repas sur un nouvel hôte. On parle également de cycle enzootique tique-vertébré-tique, qui est dit silencieux.

Les stades immatures vont prendre leur premier repas sur un premier hôte vertébré : une fois gorgées de sang (figure 8), elles restent fixées sur cet hôte parasite et muent vers le stade de nymphe.



Figure 8 : Larve *H.marginatum* semi-engorgée, conservée dans de l'alcool (19)

Après ces deux premiers repas de sang, la nymphe, gorgée de sang (figure 9), tombe au sol et se met à la recherche d'un environnement favorable à sa survie, avant de muer et d'évoluer vers le stade adulte.

Ce cycle parasitaire immature dure au total environ 3 semaines en période estivale, mais il peut durer plusieurs mois en hiver.



Figure 9 : Nymphes *H.marginatum* engorgée (à gauche) et semi-engorgée (à droite) conservées dans de l'alcool (19)

Après la diapause (correspondant à un arrêt temporaire du développement et à un ralentissement du métabolisme), les adultes deviennent actifs au printemps avec l'augmentation des températures, et cherchent un deuxième hôte vertébré, afin de se nourrir dessus.

Les tiques adultes *H.marginatum* sont des tiques dites chasseuses, qui restent au sol cachées au milieu de la végétation, et profitent de conditions climatiques et environnementales avantageuses pour infester leur hôte. En effet, on estime leur activité optimale lorsque les températures moyennes avoisinent les 22 à 27°C, et que l'humidité relative est de 75 à 100%. Au passage de leur proie, elles se déplacent activement vers celle-ci afin de pouvoir l'infester et prendre leur 3<sup>ème</sup> repas.

Il existe néanmoins une différence concernant la durée de ce 3<sup>ème</sup> repas : les mâles peuvent y rester de nombreux mois, tandis que le repas des femelles ne dure lui qu'une à deux semaines.

Les adultes vont s'accoupler et se reproduire sur cet hôte. Un mâle peut s'accoupler avec plusieurs femelles et ce pendant plusieurs semaines. (figure 10)



Figure 10 : Accouplement de deux couples de tiques *H.marginatum* adultes (20)

*H.marginatum* est une tique dite exophile : toutes les phases libres du cycle biologique (ponte, incubation, métamorphose du stade nymphe vers le stade adulte) se déroulent dans l'environnement extérieur, et non sur l'hôte parasité. Ainsi, les femelles engorgées reconnaissables par la couleur chamois de leur cuticule et la présence de lignes blanchâtres marquées (figure 11) se détachent ensuite de l'hôte, pondent jusqu'à 7 000 œufs dans le sol et meurent. Les larves éclosent en moyenne 20 à 40 jours après la ponte (figure 12) (10) (13).



Figure 11 : Femelle adulte *H.marginatum* engorgée (21)

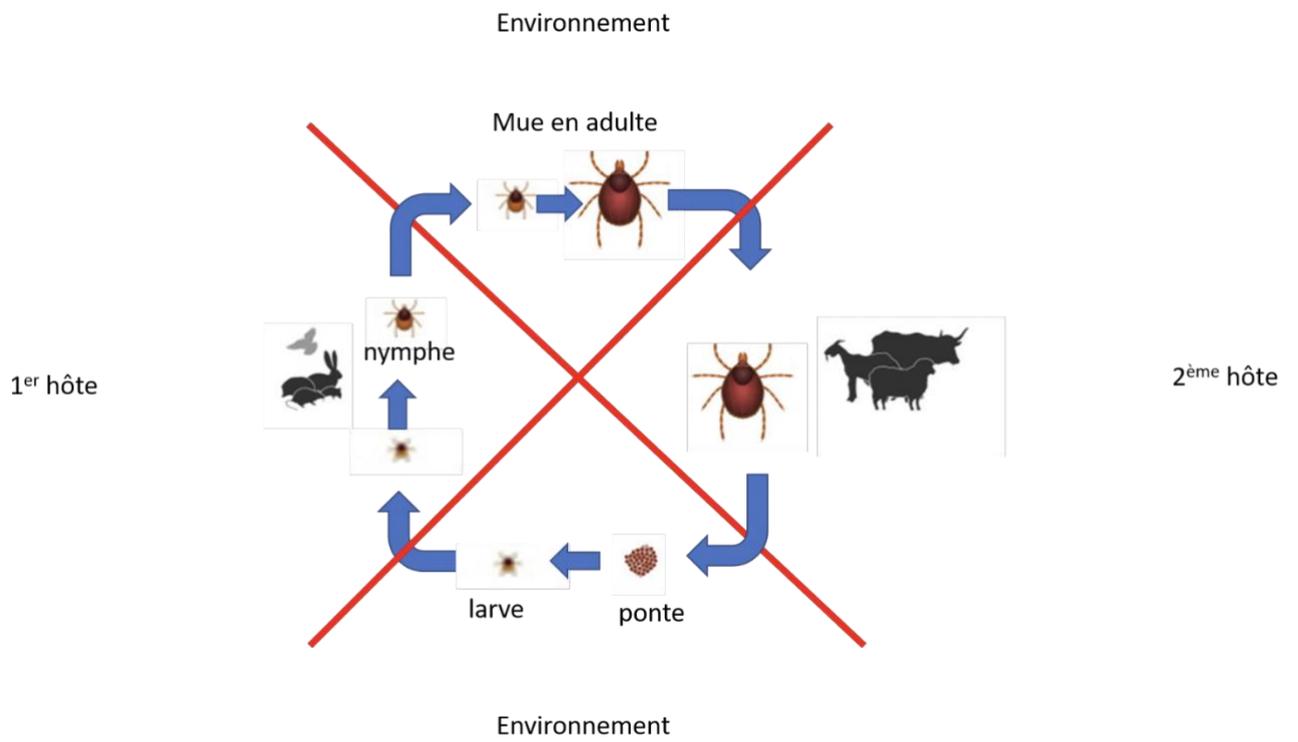


Figure 12 : Cycle biologique de la tique *Hyalomma marginatum* (22)

## 1.5 Les hôtes potentiels

Dans l'épidémiologie de la FHCC, les animaux vertébrés sont un maillon essentiel, car ils sont l'hôte de choix pour l'alimentation de la tique, et participent à son transport et à la transmission de la maladie.

Chez les hôtes vertébrés, la virémie est transitoire. En effet, ces hôtes sont virémiques pendant une semaine environ, puis développent des anticorps spécifiques contre le VFHCC, détectables par la suite au cours d'un test sérologique, sans fournir de données sur les caractéristiques et la cinétique de l'infection.

A contrario, l'infection virale est une infection à vie chez la tique par les différents modes de transmission vus ci-dessus, sans que celle-ci ne soit symptomatique.

Chez *H.marginatum*, les stades immatures (larve et nymphe) préfèrent se nourrir sur de petits mammifères vertébrés (lièvres, hérissons, oiseaux présents régulièrement au sol), tandis que les stades adultes, quant à eux, se fixent préférentiellement sur des mammifères vertébrés de plus grande taille (bovins et autres ongulés, notamment les chevaux, les moutons, les chèvres, les chameaux, les cerfs et les sangliers).

### 1.5.1 Les mammifères sauvages

Les mammifères sauvages contribuent à l'amplification mais aussi à la transmission du VFHCC de tiques infectées à des tiques naïves essentiellement. Leur rôle de réservoir viral est court, car chez ces hôtes, la réplication virale est rapide et dure peu de temps (entre 2 et 15 jours).

Néanmoins, leur rôle est déterminant, notamment avec l'augmentation de leur population (par exemple l'explosion de population de lièvres en 1944, due à l'arrêt de l'agriculture et à la prolifération de la végétation, aurait ainsi permis l'expansion des tiques, et la première flambée de la FHCC décrite).

Ainsi, les mammifères sauvages qui participent au cycle de développement de *H.marginatum* sont : les hérissons, les lièvres, les gerbilles, les écureuils terrestres, les souris multimammates, ou encore les rats. Ces mammifères sont les hôtes préférentiels des stades immatures. (23)

Les stades adultes se fixeront plutôt sur des hôtes plus importants, comme les cerfs ou les sangliers.

### 1.5.2 Le bétail

Les tiques *H.marginatum* se nourrissent également sur des animaux domestiques.

Comme pour les hôtes sauvages, la virémie est transitoire et les anticorps anti-VFHCC apparaissent une semaine après la contamination.

Les hôtes domestiques sont d'ailleurs considérés comme des hôtes amplificateurs du virus, de par leur taille qui entraîne une charge virale plus élevée que les petits mammifères, mais également de par leur proximité avec les humains. (24) En effet, ces hôtes peuvent exposer les humains au VFHCC lors de l'abattage, ou du contact avec du sang ou des organes infectés par exemple.

Les différentes espèces d'animaux concernées par ces infestations sont les vaches, les moutons, les ânes, les chevaux, ou encore les chameaux. (23)

Par exemple, sur les ruminants, les tiques *H.marginatum* se rassemblent autour des quartiers arrières. Elles sont localisées en particulier sur le pis, le scrotum, la région inguinale et le périnée. Un hôte peut être poly-parasité : on peut ainsi retrouver plus d'une centaine de tiques sur le corps d'un seul hôte infesté. (figure 13)



Figure 13 : Infestation massive d'une vache par des tiques *H.marginatum* (25)

### 1.5.3 Les oiseaux

Les connaissances sur le rôle des oiseaux concernant la maintenance et la transmission du VFHCC ont permis de déterminer qu'ils sont des hôtes importants, et sont plus impliqués dans le transport à grande échelle des tiques, notamment vers de nouvelles zones géographiques, que dans l'amplification du VFHCC. (26) En effet, ces hôtes ne développent pas de virémie ; seules les autruches peuvent héberger des tiques porteuses du virus, développer une virémie détectable et participer à des cas d'infection chez des humains.

Les différentes espèces de volatiles concernées sont les calaos à bec rouge, les colombes, les poulets, les pintades, les corbeaux, les rouges gorges, les fauvettes ou encore les autruches. (23) Chez les petits oiseaux, les stades immatures se fixent à proximité de l'exuvie dont elles sont issues, préférentiellement au niveau de la tête, au niveau du cou et autour des yeux et des oreilles (figure 14).



Figure 14 : Présence de stades immatures de *Hyalomma marginatum* au niveau de la tête d'un oiseau (13)

## **1.6 Transmission des toxines pathogènes**

### **1.6.1 Notion de transmission activée par la salive**

L'alimentation et la transmission du virus se font par un organe spécialisé dont on a parlé tout à l'heure : l'hypostome. Tout ceci est facilité par la présence dans la salive des tiques de protéines immunomodulatrices et d'anticoagulants qui vont donc favoriser l'infection virale.

En effet, les vertébrés réagissent aux lésions cutanées causées par les piqûres de tiques par l'ensemble des étapes de l'hémostase (formation d'un bouchon hémostatique, vasoconstriction, inflammation et remodelage tissulaire lié à la cicatrisation des plaies). Ce processus devrait normalement provoquer le rejet des tiques et/ou perturber leur alimentation et stopper leur développement ultérieur.

Le site cutané où s'agrippent les parasites est donc l'interface critique entre la tique, l'hôte vertébré et le pathogène. Cependant, pour faciliter la circulation sanguine et assurer l'alimentation, ce site est fortement modifié par des molécules actives pharmacologiquement, qui sont sécrétées dans la salive des tiques car elles doivent se nourrir pendant une longue période. En effet, les tiques ont développé un armement pharmacologique complexe, que l'on appelle facteurs SAT (transmission activée par la salive). Ces différents facteurs SAT peuvent aussi bien être des molécules anti-hémostatiques, anti-inflammatoires ou encore immunomodulatrices, et sont différentes selon les agents pathogènes et les différentes espèces de tiques. Ce sont des facteurs qui bloquent la douleur et les démangeaisons, inhibent l'hémostase et modulent les réponses immunitaires innées et adaptatives, l'angiogenèse et la cicatrisation des plaies chez les hôtes parasités. Il a été démontré que ces molécules créent un environnement favorable à la transmission, à la survie et à la propagation d'agents pathogènes transmis par les tiques (TBP) dans l'hôte vertébré, plutôt que d'avoir un effet direct sur le virus. (27)

Par exemple, il a été découvert chez *H.marginatum* la présence d'une protéase anti-sérine, appelée Hyalomin-1, qui est un inhibiteur sélectif de la thrombine, bloquant la coagulation du plasma et inhibant l'hydrolyse du substrat chromogène de la thrombine S2238 de manière compétitive. Il bloque également l'activation médiée par la thrombine du facteur de coagulation V et XI, ainsi que l'agrégation plaquettaire. Cette protéase influe donc sur la coagulation sanguine. (28)

## 1.6.2 Les différents modes de transmission

### 1.6.2.1 *La transmission verticale*

Le virus est maintenu au sein du vecteur par trois types de transmission : la transmission transstadiale, la transmission transovarienne et la transmission vénérienne. (figure 15)

Suite à son ingestion par un vecteur compétent dans un repas de sang, le virus se réplique dans la muqueuse de l'intestin moyen de la tique, puis se propage à différents tissus, atteignant les taux virémiques les plus élevés dans les glandes salivaires et les organes reproducteurs (29). Comme indiqué tout à l'heure, une femelle pouvant produire plusieurs milliers d'œufs, même un faible taux de transmission transovarienne est suffisant pour maintenir une grande population de tiques infectées. (30)

La transmission transovarienne correspond à une transmission de la mère infectée à ses œufs, tandis que la transmission transstadiale consiste en une transmission de la larve à la nymphe puis à l'adulte.

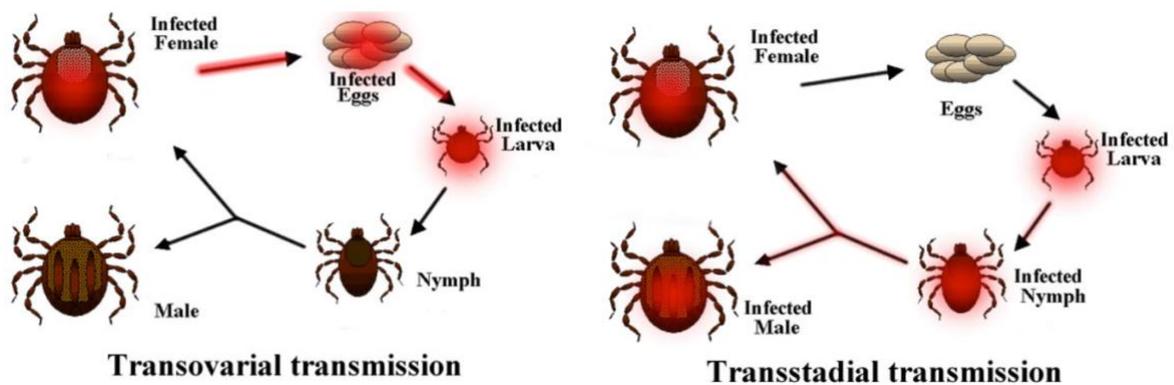


Figure 15 : Transmission verticale chez la tique *Hyalomma marginatum* (31)

### 1.6.2.2 *La transmission horizontale*

Cette transmission survient lorsque la tique prend son repas sanguin. Il s'en suit alors une réplication dans les tissus et une diffusion du virus dans la circulation sanguine. Sachant qu'une tique peut rester plusieurs semaines accrochée à son hôte, cela augmente la probabilité de transmission du virus d'un hôte infesté transitoire à une tique naïve (figure 16) (32) (33) ou inversement d'une tique infestée à un hôte non virémique. (figure 17)

Ce mode de transmission reste néanmoins moins efficace que le premier, car d'une part il nécessite un taux viral suffisamment élevé (34) (33), et d'autre part parce que les espèces de

tiques diffèrent par la quantité de virus ingérée nécessaire pour déclencher une atteinte virale au niveau de la muqueuse de leur intestin moyen, aboutissant ainsi à leur infection. (33)



Figure 16 : Transmission horizontale de l'hôte préalablement infesté vers la tique *Hyalomma marginatum*



Figure 17 : Transmission horizontale de la tique *Hyalomma marginatum* infectée vers l'hôte non virémique

### 1.6.2.3 La transmission via le mécanisme « co-feeding »

Il existe un 3<sup>ème</sup> type de transmission, appelé le « co-feeding ». Il survient quand les tiques réalisent leur repas sanguin simultanément sur le même hôte. Le virus présent dans la salive peut se propager directement aux autres tiques qui se nourrissent à proximité de la tique infectée (35) (36) (37). Ce mécanisme a déjà été mis en évidence expérimentalement en laboratoire, où il a été prouvé qu'une petite proportion de forme immature devenait infectée suite à un repas sanguin effectué à proximité d'une tique adulte infectée. (38) (figure 18)

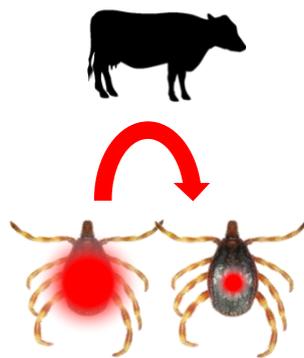


Figure 18 : Transmission « co-feeding » chez la tique *Hyalomma marginatum*

### 1.6.3 Adaptations nécessaires afin de transmettre le virus

Afin de pouvoir évoluer, les adultes des tiques *Hyalomma marginatum* se cachent sur le sol. Il leur a fallu développer certaines caractéristiques et aptitudes afin d'infester leur proie (10) :

- Capacité de détection : lorsqu'elles détectent certains signaux, notamment les vibrations, les objets visuels, le dioxyde de carbone, l'ammoniac ou la chaleur de la température corporelle, grâce à leur paire de palpes maxillaires.
- Capacité visuelle : leurs yeux, au niveau dorso-latéral, sont développés pour être leur principal récepteur de leur environnement. Cela leur permet de trouver les cachettes adéquates lorsqu'elles ne sont pas sur l'hôte, mais cela va également leur permettre de reconnaître un hôte potentiel d'une distance allant de 3 à 4 mètres jusqu'à 9 mètres.
- Capacité de course : Elles peuvent courir sur 100 mètres et suivre l'hôte pendant dix minutes environ.

## **2 Le virus impliqué dans la zoonose**

### **2.1 Classification du virus**

Le VFHCC est un virus de la famille des *Bunyaviridae*, et appartenant au genre *Nairovirus*. Ces *Nairovirus*, qui comptent 34 virus différents, sont transmis par les tiques, et se distinguent des autres virus de la famille *Bunyaviridae* par des caractéristiques génomiques que nous reverrons plus tard.

Parmi ces *Nairovirus*, on dénombre 7 sérogroupes différents, dont le plus important est le groupe FHCC, comprenant entre autres le VFHCC. Parmi ces 7 sérogroupes, seuls 3 nairovirus sont pathogènes pour l'Homme : le VHFCC, ainsi que le Virus de Dugbe et le NSD (Nairobi Sheep Disease) qui appartiennent quant à eux au séro groupe NSD (bien que le NSD soit principalement pathogène chez les ovins). (24)

### **2.2 Caractéristiques et structure**

Le virus de la FHCC est un virus enveloppé, généralement sphérique, d'un diamètre allant de 80 à 120 nm environ. Son enveloppe est une bicouche lipidique, issue de la cellule hôte, et fait environ 5 à 7 nm d'épaisseur, au travers de laquelle sont enchâssées des glycoprotéines de 8 à 10 nm de longueur.

Son génome contient trois fragments d'ARN simple brin de polarité négative (ou « transcrits »), organisés sous forme de trois ribonucléoprotéines (RNPs), de structure hélicoïdale et d'apparence circulaire, du fait de la complémentarité entre les extrémités 3' et 5'.

Les 3 segments sont nommés du plus petit au plus grand : S (Short), M (Medium) et L (large), et codent respectivement pour la synthèse de la nucléoprotéine NP de la nucléocapside, des deux glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc et de l'ARN polymérase ARN dépendante (également appelée polymérase L ou RdRp). (39) (figure 19)

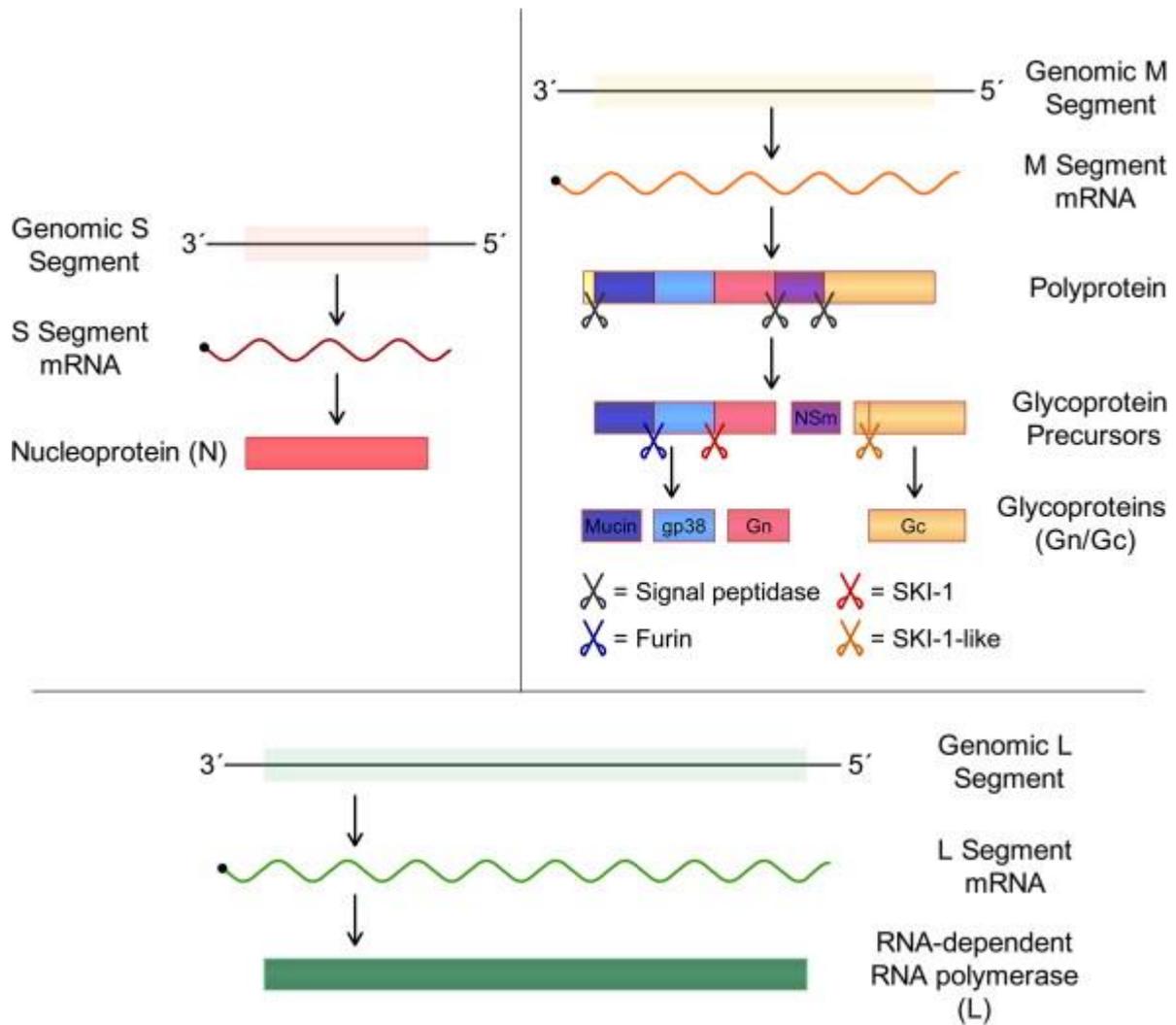


Figure 19 : Le génome viral et sa traduction chez le VFHCC (22)

Au sein de la particule virale, la ribonucléoprotéine est formée par le génome encapsidé par la nucléoprotéine N et associé à la polymérase L.

Les glycoprotéines virales de surface, quant à elles, vont permettre la liaison du virion à la cellule sensible grâce à la reconnaissance des récepteurs de surface présents sur cette dernière. (figure 20)

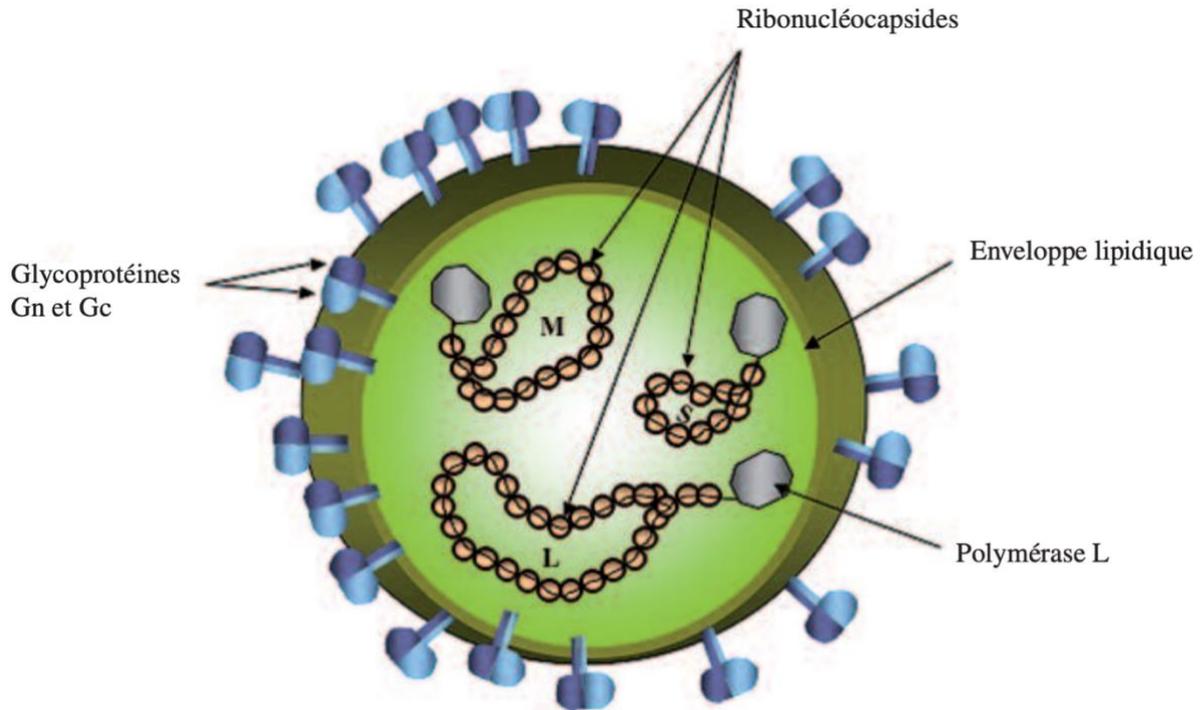


Figure 20 : Représentation schématique structurale du VFHCC (40)

### 2.2.1 Rôle du segment S

Le segment S-ARN code pour la nucléoprotéine NP de la nucléocapside virale. Celle-ci comporte 482 acides aminés, ainsi qu'un composant majeur de la nucléocapside.

Au sein des cellules des mammifères infectés par le VFHCC, cette NP est localisée dans la région périnucléaire, en l'absence de segments d'ARN natifs et de glycoprotéines viralement codées. Ce sont les filaments d'actine qui sont impliqués dans le ciblage de la NP virale vers les régions périnucléaires. De plus, le VFHCC n'est pas exprimé en tant que protéine associée à la membrane de Golgi. (41)

### 2.2.2 Rôle du segment M

Le segment M-ARN code pour une polyprotéine de grande taille (1689 acides aminés) appelée GPC. Après traduction, la GPC est clivée une première fois en pré-glycoprotéines d'enveloppe PreGn de 140kDa et PreGc de 85kDa. S'en suit alors un deuxième épisode de traduction, qui aboutira après un deuxième clivage à la formation des deux glycoprotéines d'enveloppe Gn (37kDa) et Gc (75kDa). (42)

D'après ces informations, des études ont été menées, et les résultats qui en découlent suggèrent fortement que le VFHCC utilise probablement les protéases cellulaires de type subtilase SKI-1 / S1P pour les événements majeurs de clivage des précurseurs de glycoprotéines (43)

### 2.2.3 Rôle du segment L

Le segment L-ARN code pour une protéine de 3944 acides aminés, dans laquelle on trouve à l'extrémité N-terminal un motif de protéase de type tumeur ovarienne (OTU), suivi d'un motif en doigt de zinc et du domaine de l'hélicase. Cette protéase OTU pourrait être impliquée dans des activités de désubiquitination. (24)

Le domaine catalytique de l'ARN polymérase se situe quant à lui en région centrale.

Cette grande protéine sera clivée au cours de la traduction de manière autoprotéolytique. (44)

## 2.3 Cycle de multiplication

L'ensemble du cycle de réplication du virus se déroule dans le cytoplasme de la cellule infectée. Il n'y a aucune étape nucléaire. (22)

Lorsque le virion se trouve à proximité de la cellule, il va se lier, grâce à ses glycoprotéines de surface, aux récepteurs de surface de la cellule (A), puis être internalisé via un processus d'endocytose clathrine-dépendant (B). Il est important de noter que les récepteurs spécifiques, présents sur la cellule infectée, n'ont pas encore été mis en évidence.

Le pH faible de l'endosome permet un changement de conformation des glycoprotéines entraînant ainsi une fusion entre l'enveloppe virale et la membrane endosomiale, et de fait la libération des nucléocapsides dans le cytosol (C).

Après dissociation des nucléocapsides (D), L'ARN-polymérase ARN dépendante (RdRp) interagit avec les segments du génome encapsidé pour générer l'ARN messager (ARNm) et l'ARN complémentaire (ARNc), à brin positif.

L'ARNm est traduit en protéines virales, tandis que l'ARNc est utilisé comme matrice pour la production d'ARN viral (ARNv) (E).

L'ARNv et les protéines alors formées s'associent pour constituer de nouvelles nucléocapsides. Concernant les glycoprotéines, leur traduction se produit dans le réticulum endoplasmique (F), avec l'expression de précurseurs des glycoprotéines (PreGn et PreGc). Après un deuxième épisode de traduction, elles sont transportées vers l'appareil de Golgi (G) où elles subissent des modifications de leur conformation, jusqu'à leur maturation (H).

Les nouveaux virions sont assemblés (I) une fois que la maturation finale des glycoprotéines a eu lieu. Ils sont alors transportés vers la membrane plasmique (J) puis libérés dans le milieu extérieur. (figure 21)

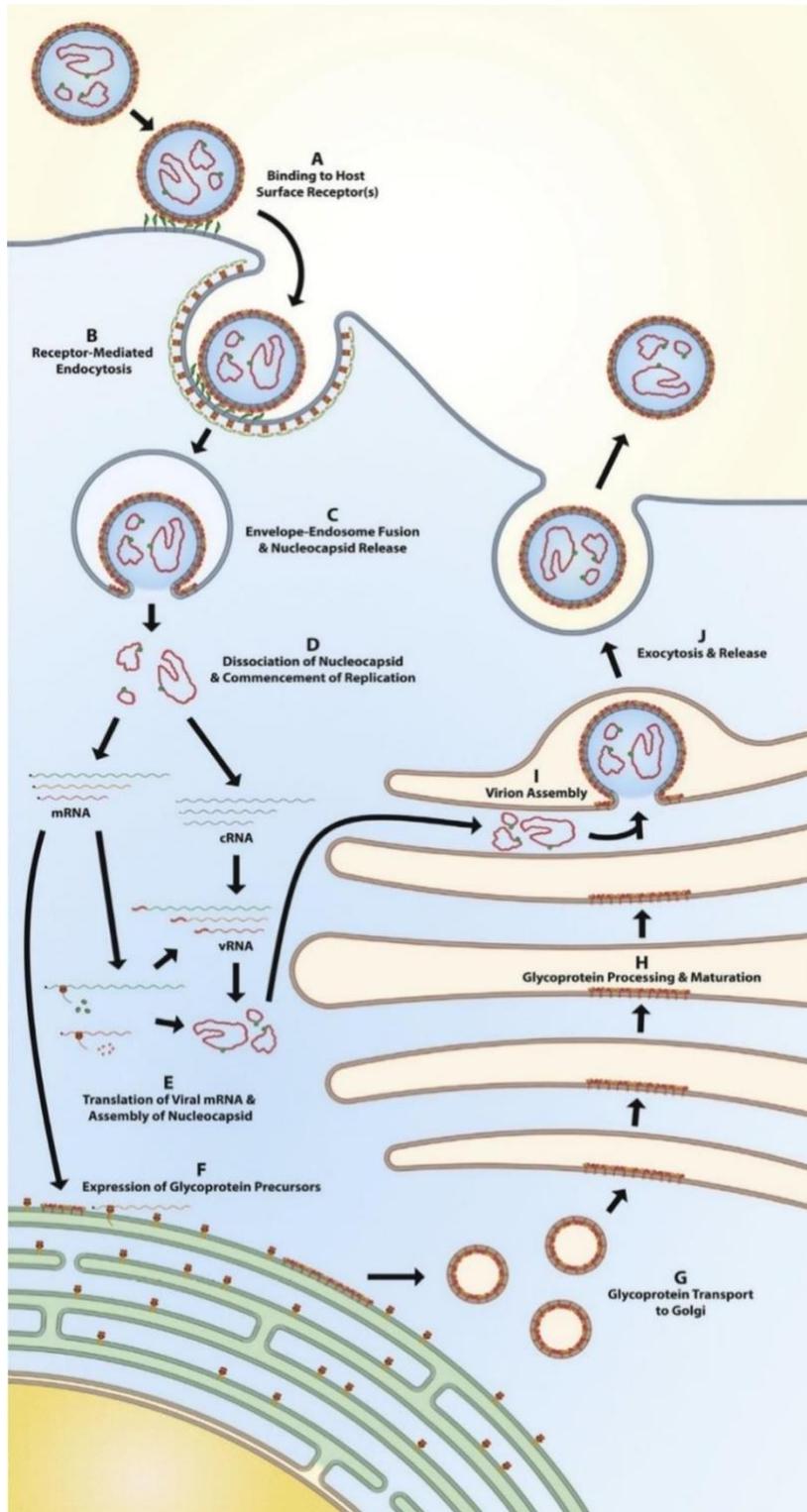


Figure 21 : Cycle de répliation virale intracellulaire chez le VFHCC (22)

## 2.4 Variabilité génomique

D'après de nombreuses analyses phylogénétiques effectuées sur les différents segments du virus, il a été possible de mettre en évidence des divergences assez importantes au niveau de leur séquence génomique, principalement au niveau du segment M. Cela tend à prouver que le VFHCC évolue depuis plusieurs siècles, contribuant ainsi à l'apparition de 7 clades différents. (45)

La répartition de ces différents clades coïnciderait avec la localisation géographique du virus. Il est également possible de voir des réassortiments génétiques chez des tiques ayant pris leur repas sanguin sur des hôtes infectés par deux génotypes différents.

Ainsi, il est possible de classer les différents génotypes du VFHCC. Trois classifications différentes peuvent être utilisées, en fonction de l'analyse partielle ou complète du segment S. (tableau 1) (figure 22) (22)

Pays où la souche de VFHCC a été isolée	Classification selon Caroll et al. (46)	Classification selon Atkinson et al. (47)	Classification selon Mild et al. (48)
Iran, Afrique du Sud, Sénégal, Mauritanie	I	Africa 3	6
Afrique du Sud, Namibie, République Démocratique du Congo, Ouganda	II	Africa 2	5
Afrique du Sud, Emirats Arabes Unis, Sénégal, Mauritanie, Nigeria, Burkina Faso, République Centrafricaine	III	Africa 1	3
Iran, Pakistan, Emirats Arabes Unis, Madagascar, Oman, Irak, Chine, Ouzbékistan, Kazakhstan, Tadjikistan	IV	Asia 1, Asia 2	1,2
Iran, Turquie, Grèce, Russie, Bulgarie, Kosovo, Albanie	V	Europe 1	4
Grèce, Turquie	VI	Europe 2	7

Tableau 1 : Les différents génotypes du VFHCC, selon les classifications existantes

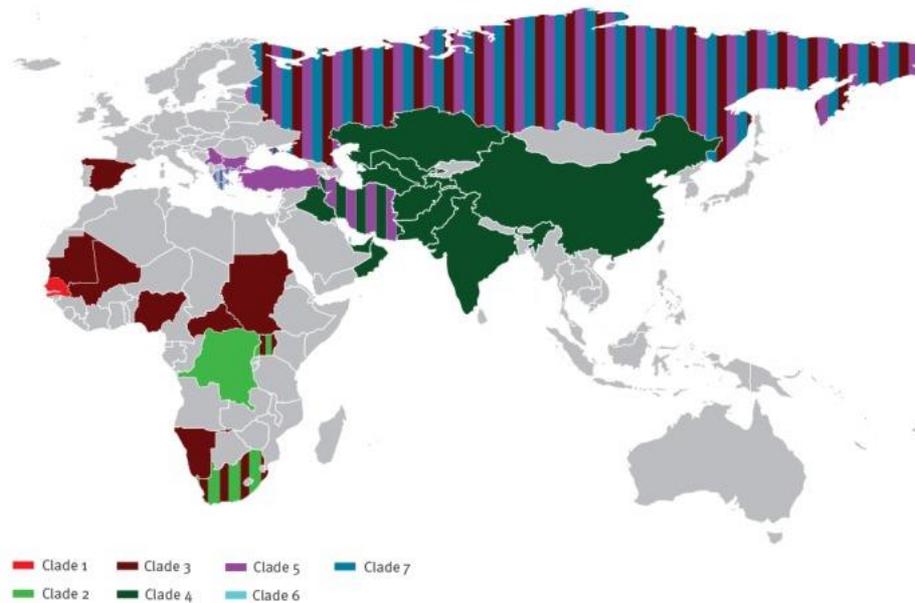


Figure 22 : Carte mondiale de la distribution du VFHCC, d'après la classification de Carroll et al. (49)

Comme en témoigne le tableau précédent, le VFHCC affiche le plus grand degré de diversité de séquence de tous les arbovirus, avec une divergence respective de 20, 31 et 22% entre les segments S, M et L selon les différents virus isolés. Cette diversité génétique permet donc d'expliquer sa répartition géographique très vaste, mais aussi son adaptation à de nombreux hôtes vertébrés différents.

En 2013, une analyse prophylactique, faite par Bente et al. (22), a permis de montrer que la diversité génétique du VFHCC était due à tout un ensemble de facteurs, qui pouvaient interagir entre eux également. Ainsi, il a été permis de construire des arbres phylogénétiques, qui ont permis de démontrer :

- L'accumulation progressive d'erreurs de copies par l'ARN-polymérase ARN-dépendante : on parle ici de dérive génétique.
- L'existence de lignées ou clades discrets du virus qui partagent un ancêtre commun, et dont la plupart ont été isolés dans la même région géographique ;
- La survenue d'un transfert de virus à longue distance, démontré par la présence dans un même clade de virus isolés dans des endroits très éloignés géographiquement ;
- L'apparition d'un réassortiment génétique, comme le montrent les emplacements non homologues des segments S, M et L de certains virus dans leurs arbres phylogénétiques respectifs, indiquant que les segments ont des histoires évolutives différentes ;
- La survenue d'une recombinaison génétique, entraînant des différences plus subtiles dans l'emplacement des virus individuels dans les arbres phylogénétiques, reflétant les discontinuités brusques de séquence trouvées lorsque les segments du génome sont alignés.

Tous ces processus ont donc participé à la diversité génétique actuelle du VFHCC.

#### 2.4.1 La dérive génétique

Les erreurs de copies de l'ARN-polymérase ARN-dépendante ont introduit des changements de séquences, permettant ainsi d'augmenter la diversité du VFHCC, et ainsi son adaptation à différents hôtes vertébrés. Cela peut ainsi augmenter la probabilité que les souches introduites dans un nouvel environnement circulent plus facilement chez les tiques et les vertébrés présents au niveau local.

Cette diversité génétique est essentiellement marquée au niveau du segment M du VFHCC, montrant ainsi le rôle majeur des glycoprotéines de surface dans ce processus. En effet, Gn et Gc sont responsables de la liaison du virion aux cellules de l'hôte parasité : une augmentation de diversité génétique à leur niveau entraîne inévitablement une augmentation de la probabilité de toucher des tiques et des vertébrés différents. (50)

A titre de comparaison, le segment L est quant à lui très conservé (90% d'homologie), sauf au niveau des acides aminés 760-810, où l'homologie de séquence n'est que de 40%.

Cette région variable a permis de déterminer que l'ensemble du génome subit environ 2 changements de bases par an.

Enfin, les travaux de Carroll et al. ont permis de déterminer que les différents VFHCC connus actuellement dérivent d'un agent viral ancestral commun, qui existait il y a environ 3000 ans. La dispersion géographique du VFHCC pourrait ainsi être due à l'extension de l'élevage et la propagation au bétail. (46)

#### 2.4.2 L'existence de clades discrets

Comme indiqué plus haut, on dénombre, selon les classifications, entre 6 et 7 clades différents du VFHCC. Ces clades ont pu être classés selon des zones géographiques étendues, éloignées et différentes les unes des autres. Ces zones géographiques diffèrent en effet les unes des autres par leur climat ou encore leur végétation.

L'ensemble de ces différences a ainsi influé sur la faune présente à cet endroit, et a conduit à l'évolution d'espèces différentes de tiques et de vertébrés, et donc la nécessité pour le VFHCC de s'adapter aux hôtes spécifiques de la région donnée.

Ces différences géographiques ont donc conduit à l'émergence de variantes virales au niveau local.

Il est important de prendre en considération ces différentes capacités adaptatives virales à certaines zones géographiques, car cela pourrait potentiellement entraîner des différences dans la virulence et la pathogénicité du virus pour l'Homme.

#### 2.4.3 Le transfert de virus à longue distance

D'après la répartition géographique vue précédemment, et l'existence de différents clades, on peut mettre en évidence que plusieurs clades peuvent contenir des souches de virus issus de régions éloignées les unes des autres.

Ainsi, malgré les séparations topographique et géographique, la présence de virus avec des séquences liées semble indiquer que des zones géographiques différentes ont pu être reliées par un mécanisme de transfert à longue distance de tiques infectées, permettant à une souche de VFHCC de s'adapter à un nouvel environnement, et de rester dans celui-ci.

Un hôte vertébré peut alors risquer d'être piqué et infecté par une tique porteuse d'une souche de virus local, mais également par une tique porteuse d'une souche de virus nouvellement introduit. Cela pourrait alors augmenter, au cours du mécanisme de « co-feeding », la probabilité de recombinaison et réassortiment génétique du VFHCC, et ainsi continuer à faire évoluer celui-ci.

Le transfert à longue distance de VFHCC peut se produire via différents mécanismes (48) :

- Le transport de tiques immatures infectées via des oiseaux migrateurs. (40) (32)
- Le commerce international de bétail, qui entraîne des mouvements d'animaux d'élevage pouvant être infectés. Il augmente ainsi le risque d'introduction de la maladie mais également de tiques potentiellement fixées à l'animal infecté, dans des zones géographiques jusqu'alors considérées comme naïves pour la maladie ou pour une souche du virus. (51) (52)

Ces deux mécanismes diffèrent néanmoins d'un point de vue temporalité : le premier peut être qualifié d'ancestral, car a possiblement lieu depuis des milliers d'années, tandis que le second est relativement récent, et augmente de jour en jour avec la mondialisation.

Ce dernier mode de transfert traduit le caractère dynamique de variabilité génomique du virus.

#### 2.4.4 *Le réassortiment génétique*

Comme indiqué ci-dessus, le mouvement de tiques et/ou de bétail infectés par le VFHCC peut permettre à un hôte vertébré ou une tique d'être infecté par deux souches de virus différentes, issues d'évolution virale distincte.

Le génome étant tri-segmenté, la co-infection par des souches virales différentes peut donc générer de nouveaux virus, avec des combinaisons au niveau des segments S, M et L différentes. Les tiques restant infectées tout au long de leur vie, et sachant qu'elles sont en capacité d'accumuler plusieurs souches de VFHCC lors des co-feeding, la co-infection a plus de chance de se produire chez les tiques que chez les hôtes vertébrés, chez lesquels le temps de réplication est beaucoup plus court.

La reconnaissance d'un réassortiment génétique au sein du VFHCC est plus facile à détecter lorsqu'il a lieu entre deux virus pères génétiquement différents dont les segments sont issus de clades différents, ou lorsque ces virus pères occupent des positions différentes au sein d'un même clade.

Concernant le VFHCC, le rôle joué par le segment M dans le réassortiment génétique semble être le plus important, comparativement aux segments S et L. (52)

Ainsi, l'existence de clades viraux distincts participe à l'important développement du réassortiment génétique comme mécanisme évolutif du virus, grâce aux nouveaux phénotypes potentiels que pourraient présenter les virus issus de la descendance. (figure 23)

Ces nouveaux phénotypes pourraient influencer sur la virulence du virus par exemple, qui peut être réduite ou accrue, ou encore sur la capacité par les tiques infectées à transmettre le virus. (53)



Figure 23 : Réassortiment génétique possible du segment M-ARN entre des régions géographiquement éloignées (54)

#### 2.4.5 La recombinaison génétique

D'après des analyses des segments du génome de différentes souches du VFHCC, il a été révélé des points de discontinuité, preuve d'échanges de brins par recombinaison. (55)

La recombinaison génétique est le plus souvent retrouvée au niveau du segment S. (56)

Néanmoins, ces échanges génétiques restent des événements rares.

### **3 La zoonose : la fièvre hémorragique de Crimée-Congo**

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo est une maladie virale, transmise essentiellement par les tiques *H. marginatum* comme présentée ci-dessus.

C'est l'une des maladies dues à un arbovirus les plus répandues au monde, considérée comme étant « émergente » par certains (57), bien que l'on puisse s'interroger sur cette attribution, étant donné l'ensemble des adaptations virales vues précédemment, mais également par le caractère récent de sa mise en évidence certaine. On peut en effet supposer que cette pathologie existe depuis des millénaires, mais n'a évolué qu'au travers d'apparitions sporadiques et isolées, dans des zones souvent rurales, et sans forcément être associée à des signes cliniques très importants, empêchant ainsi toute détection et recherche à grande échelle.

#### **3.1 Historique de cette zoonose**

Historiquement, la première notion de maladie hémorragique grave suite à la pique d'une tique remonte au XII<sup>ème</sup> siècle. Il a alors été décrit un syndrome hémorragique transmissible par un arthropode parasitant les oiseaux, dans l'encyclopédie du Shah de Khwarazm au Tadjikistan

actuel, avec des saignements au niveau des urines, du rectum, des gencives, et la présence de sang dans les vomissements, la cavité abdominale et dans les expectorations. (58) Ainsi, comme mentionné précédemment, on peut penser que cette zoonose évolue depuis plusieurs siècles, puisqu'elle a par la suite été mentionnée et décrite au sein d'autres régions d'Asie Centrale. (22)

La maladie a été décrite formellement pour la première fois en Crimée en 1944 et a reçu le nom de fièvre hémorragique de Crimée (FHC). Elle a, à ce moment-là, été identifiée comme étant une maladie fébrile aiguë, accompagnée d'hémorragies importantes et de chocs chez des centaines de militaires soviétiques travaillant dans des terres agricoles abandonnées, et entraînant le décès de 10% d'entre eux. (22) Au cours de cette période, il a été admis d'une part que le nombre de tiques avait considérablement augmenté suite notamment à l'augmentation très importante du nombre de lièvres et d'autres hôtes potentiels, et que d'autre part de nombreux patients avaient signalé des morsures de tiques. (23)

Ce n'est que plus tard, dans les années 1960, que Chumakov, microbiologiste et virologue russe, et son équipe, ont réussi à déterminer l'étiologie virale de la FHC, ainsi que le caractère vectoriel de cette zoonose, avec une transmission par les tiques. (52) Pour arriver à cette conclusion, ils ont inoculé à des patients psychiatriques et des volontaires militaires des ultrafiltrats de sérum de patients ou d'extraits de tiques groupées. (22) Il a également pu mettre en évidence que cette pathologie était transmissible.

En 1969, il a été reconnu que l'agent pathogène responsable de la fièvre hémorragique de Crimée qui circulait en Asie et en Russie, était le même que celui responsable d'une maladie identifiée en 1956 au Congo belge, à Kinsangani, chez un patient humain. (52)

Le lien entre les deux noms de lieux a abouti au nom actuel de la maladie et du virus : fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Il s'en est suivi des flambées épidémiques de moindre importance en URSS dans les oblasts d'Astrakan (1953-1968) et de Rostov (1963-1971), mais également en Bulgarie (1953-1973) et au Pakistan en 1976.

### **3.2 Épidémiologie**

La mise en évidence étiologique du VFHCC n'a eu lieu qu'en 1967, lorsque les scientifiques soviétiques ont utilisé la technique d'inoculation à des souris blanches nouveau-nées, pour isoler et étudier le VFHCC. C'est ainsi que les caractéristiques antigéniques, physiochimiques et morphologiques du virus ont pu être mises en évidence. (59)

Un an après, la collaboration entre les experts soviétiques et américains Chumakov et Casal ont permis de démontrer les propriétés équivalentes de souches de virus présentes chez des tiques et des hôtes différents issus de régions géographiques très éloignées (Asie, Europe de l'Est, Afrique).

Ces résultats ont participé au développement d'outils de recherches sérologiques pour la production d'anticorps et d'antigènes identifiables, utilisés au cours d'expérimentations scientifiques et d'enquêtes séro-épidémiologiques. Ces avancées ont également contribué à l'obtention de preuves scientifiques pour l'identification des espèces de vecteurs et leurs modes de vie, et la mise en évidence des réservoirs de virus et de maladies présents dans l'environnement.

La répartition du VFHCC et de la FHCC est en corrélation avec la présence des tiques vectrices. Le virus circule au sein de l'environnement via un cycle zoonotique, qui implique de nombreuses espèces d'hôtes vertébrés notamment.

Dans cette maladie, seul l'homme est symptomatique. En effet, comme nous l'avons indiqué précédemment, les tiques et les autres hôtes vertébrés sont asymptomatiques.

Les modes de contamination sont multiples chez l'homme : piqure de tiques, contact avec des éléments corporels ou animaux contaminés, transmission nosocomiale. Cela nécessite donc une grande prudence de la part des populations exposées.

Cette infection est endémique dans certaines régions, notamment en Europe dans les Balkans, en Afrique et en Asie. Elle est caractérisée par des poussées épidémiques estivales chez l'homme permettant l'identification de foyers de contamination.

### **3.3 Répartition géographique**

#### **3.3.1 La situation actuelle globale**

Comme vu précédemment avec la répartition géographique de la tique *H.marginatum*, l'incidence de la FHCC suit la répartition du parasite. (60)

Ainsi, depuis le début des années 2000, l'incidence et la répartition des cas de FHCC ont considérablement augmenté.

Cependant, la présence de la tique, du fait de l'extension de sa présence géographique, n'entraîne pas forcément une augmentation d'incidence de la FHCC dans ces nouvelles zones colonisées. Par exemple, *Hyalomma marginatum* est présente dans le Sud de la France, sans que la maladie n'ait à ce jour été mise en évidence chez des patients humains. (13)

Par ailleurs, même si cela reste faible, le nombre de signalements de cas de FHCC semble augmenter en Europe de l'Ouest, comme en Espagne, où les deux premiers cas autochtones de la maladie ont été détectés en 2016, tandis que des études réalisées en Castilla y León ont permis de démontrer que certains individus étaient porteurs d'anticorps IgG anti-VFHCC. (61) (62)

Il a également été rapporté des cas importés de FHCC en France, en Grèce, en Allemagne et en Angleterre. (49)

La FHCC est présente sur une large zone géographique, et est ainsi endémique (cas avérés de maladie, ou isolement du virus) en Afrique (République Démocratique du Congo, Nigeria, Mauritanie, Sénégal, Ouganda, Soudan, Afrique du Sud) en Asie (Chine, Kazakhstan, Tadjikistan, Ouzbékistan, Inde, Pakistan, Tadjikistan, Afghanistan), au Moyen-Orient (Iran, Irak, Koweït, Oman, Arabie-Saoudite, Emirats-Arabes Unis, Afghanistan) ainsi qu'en Europe de l'Est (Russie, Bulgarie, Turquie, Grèce, Kosovo) et plus récemment en Europe de l'Ouest (Espagne). (figure 24) (60) (63)

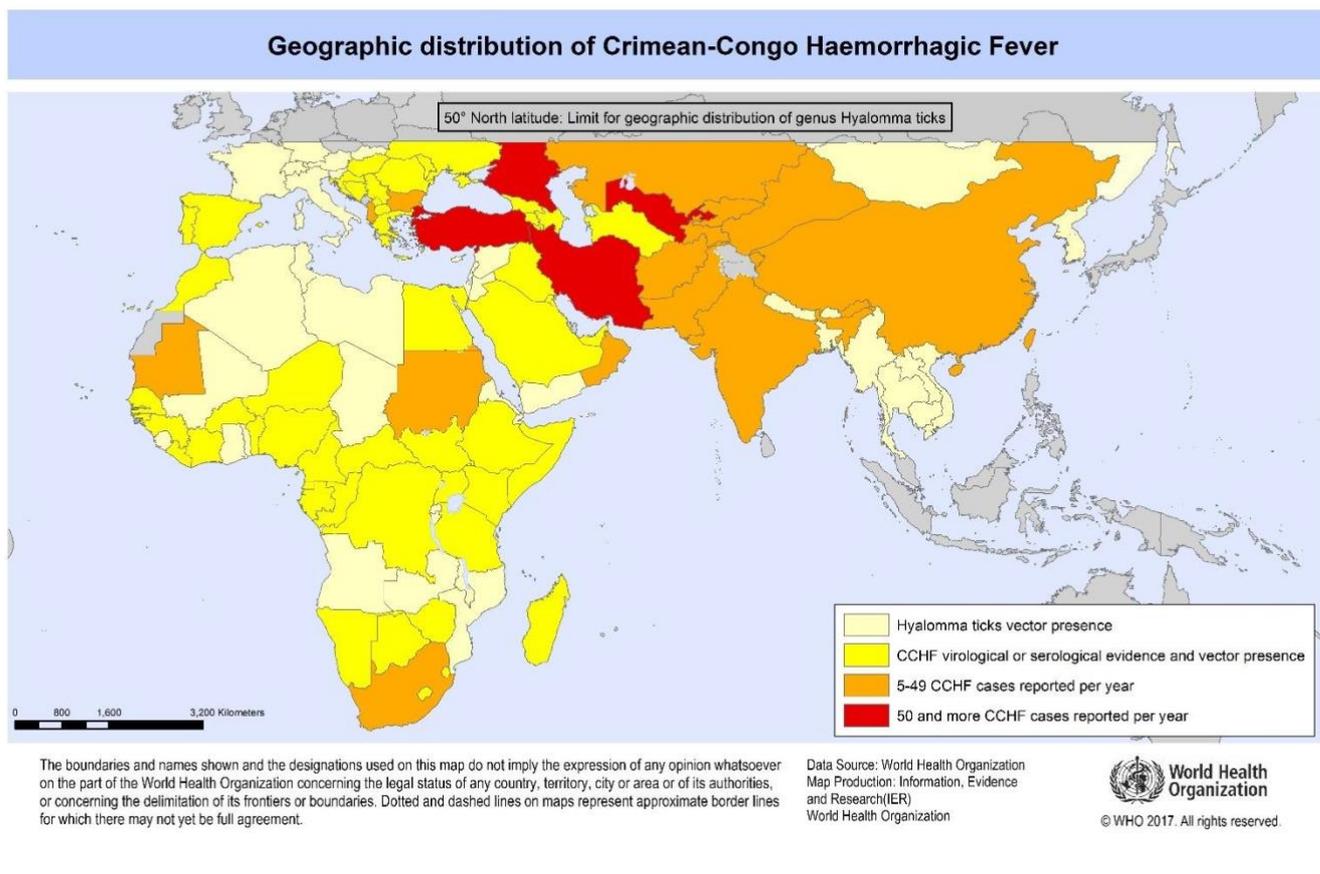


Figure 24 : Répartition des cas et de la présence du virus (2017, d'après l'OMS) (64)

Cependant, il est légitime de souligner que le recensement de tous les cas de FHCC est extrêmement compliqué à être exhaustif. En effet, la notification de la présence de cas et/ou de clusters dépend de la région, du pays. Cette notification évolue ensuite selon les modalités de diagnostic mises en place (ressources suffisantes pour identifier, tester un cas probable), et selon la présence ou non de programmes régionaux ou nationaux d'épidémiologie de la FHCC.

### 3.3.2 En Europe

En Bulgarie, les premiers cas de FHCC ont été détectés en 1952.

Au total, et jusqu'à 2016, on dénombre 1598 cas de FHCC, avec notamment :

- 1101 cas entre 1953 et 1974, dont 487 cas entre 1954 et 1955 (épidémie la plus importante du pays).
  - 271 cas entre 1975 et 1996.
  - Depuis 1997, moins de 10 cas par an (à l'exception d'un cluster de 30 cas en 2008 dans le Sud-Ouest de la Bulgarie, région pourtant considérée comme faiblement à risque).
- (60) (65)

En Albanie, la mise en évidence du premier cas humain remonte à 1986.

Entre 1986 et 1990, 35 cas suspects ou confirmés ont été signalés et 60 (dont 32 cas confirmés) entre 2001 et 2006. (60)

La surveillance épidémiologique reste néanmoins peu précise dans ce pays en raison de l'absence d'une base de données suffisante, bien que la maladie y soit considérée comme endémique.

En Macédoine, un seul historique d'épidémie a été mis en évidence en 1970 avec 13 cas confirmés dont 2 décès. A ce jour, il n'y a pas eu de cas humain décrit depuis, mais le taux de prévalence de l'infection au sein des troupeaux de petits animaux d'élevage est très élevé. (60)

En Grèce, le virus a été découvert pour la première fois en 1975, quand 4 villageois ont été testés positifs. Dans les années 1980, des études sérologiques conduites sur la population ont mis en évidence un taux de séropositivité de 3.5%, pouvant même atteindre 15% chez les personnes les plus exposées (travailleurs en contact avec les animaux d'élevage), sans que des cas humains n'aient été à déplorer. Cela s'explique par la circulation en Grèce de la souche AP-92 (génotype Europe-2) faiblement pathogène.

Le premier cas humain décrit date de 2008, chez une femme piquée par des tiques en région rurale, entraînant le décès de la patiente. (60) (66)

Néanmoins, au vu des différentes études réalisées, la séoprévalence du VFHCC reste très élevée, notamment dans les régions rurales, où l'élevage est très présent.

Au Kosovo, les premiers cas décrits remontent à 1954, et le premier cas confirmé sérologiquement date de 1989.

La FHCC est endémique depuis 1989, et plus de 11 cas sont enregistrés chaque année. 304 cas ont été confirmés au total au Kosovo entre 1954 et fin 2014. (60)

En Turquie, la présence déclarée de la maladie date de 2002, année de découverte du premier cas humain. Depuis, plus de 1000 cas humains sont rapportés chaque année, principalement dans le Centre et à l'Est du pays. Par exemple entre 2002 et 2015, 9700 infections ont été enregistrées, avec un taux de mortalité d'environ 3% à 4%. (60)

En Russie, entre 1998 et 2013, il a été mis en évidence et déclaré au ProMED 891 patients infectés, conduisant à 33 décès. (67)

D'autres études estiment qu'entre 1999 et 2016, on dénombre 2046 cas pour 82 décès. (68) On peut donc supposer que le nombre réel de cas est bien plus important.

En Espagne, on a dénombré en 2016 les deux premiers cas autochtones de FHCC. Il s'agissait d'un homme piqué par une tique dans la région d'Avila, et qui a succombé 9 jours plus tard à la maladie. Le 2<sup>ème</sup> cas est le signe d'une infection nosocomiale, car il s'agit de l'infirmière qui faisait partie de l'équipe de soins du patient, et qui avait été en contact avec le sang de celui-ci. (69)

Un 3<sup>ème</sup> cas humain a été signalé en août 2018, chez un homme de 74 ans décédé des suites de la maladie. Il aurait contracté le virus suite à une partie de chasse.

Un nouveau cas a également été confirmé le 11 juin 2020, dans la province de Salamanque.

En Bulgarie, depuis la 1<sup>ère</sup> détection de la maladie en 1952, plus de 1500 cas ont été mis en évidence. (68)

En Géorgie, depuis la mise en place du système de surveillance de la FHCC en 2009, il a été détecté 54 cas entre 2009 et 2017. (68)

Dans les autres pays, notamment en France, en Allemagne ou encore au Royaume-Uni, seuls des cas importés ont été rapportés à ce jour.

L'augmentation du nombre de cas de FHCC au cours des dernières décennies, notamment en Turquie et dans les Balkans, peut être la conséquence de changements climatiques, auxquels les tiques, vectrices du virus, sont très sensibles, mais surtout aux modifications du paysage par l'homme, qui contribuent au développement des populations de tiques et donc de la maladie.

### 3.3.3 *En Afrique*

Au Soudan, la première flambée de FHCC a été signalée en 2008, chez 10 professionnels d'un hôpital de la région du Kordofan. Des analyses sérologiques supplémentaires ont également mis en évidence l'infection par le VFHCC chez 8 patients hospitalisés. (63)

Au cours d'une enquête épidémiologique faite en Tunisie sur 181 patients fébriles en 2014, cinq d'entre eux présentaient des taux d'IgM spécifiques élevés, suggérant une exposition virale récente. (63)

En Égypte et en Somalie, des IgG spécifiques anti-VFHCC ont été détectées chez les animaux sans qu'il n'y ait eu aucune preuve d'infection virale chez l'homme. (63)

Au Maroc, le virus a été détecté chez des tiques prélevées sur des oiseaux migrateurs. (19)

En Mauritanie, une flambée épidémique s'est produite au cours de l'année 2003, avec 38 cas confirmés, dont 35 dans la seule ville de Nouakchott. Le patient 0 aurait notamment infecté 15 personnes à l'hôpital, et 4 membres de sa famille. Le taux de létalité était alors de 28,6%. (70)

Au Soudan, entre 2008 et 2009, plusieurs souches virales du VFHCC ont circulé, entraînant des cas isolés et des flambées nosocomiales, associés à des taux de létalité très élevés. (71)

En Afrique du Sud, entre 0 et 20 cas sont signalés chaque année depuis 1981. Ces cas surviennent majoritairement dans des régions semi-arides des provinces du Cap Nord et de Free State Province. Un cas a d'ailleurs été confirmé le 8 février 2020 dans le pays. (72)

Dans d'autres pays, comme à Bahreïn, Djibouti, en Libye, dans le territoire palestinien occupé, au Qatar et au Yémen, aucune donnée n'est disponible. (63)

De plus, des études sérologiques effectuées sur du bétail ont également identifié la présence du virus en Égypte.

### 3.3.4 *En Asie*

Des cas humains sporadiques et des flambées de FHCC ont été signalés dans de nombreux pays d'Asie et du Moyen-Orient, notamment en Afghanistan, en Iran, en Iraq, au Koweït, à Oman, au Pakistan, en Arabie saoudite, au Soudan et aux Émirats arabes unis. Dans certains pays, l'incidence de la FHCC a augmenté régulièrement ces dernières années. (figure 25)

La maladie est considérée comme étant endémique en Afghanistan, en Iran et au Pakistan, en particulier dans les régions limitrophes de ces pays où se concentrent les déplacements fréquents de nomades spécialisés dans le commerce de peaux de bêtes avec leurs troupeaux. (63)

En Afghanistan, le premier cas recensé date de 1998. Depuis 2007, la FHCC est répandue et endémique, avec 5 à 50 cas humains signalés chaque année, notamment 478 cas entre 2007 et 2016.

A ce jour, l'épidémie la plus importante de FHCC signalée s'est produite au cours de l'été 2008, dans la ville de Herat, quand 30 cas humains ont été signalés dont 9 décès. (63)

Au cours de l'année 2017, une nouvelle flambée épidémique a eu lieu dans la ville de Herat, avec 63 cas recensés. Cette province semble donc être le foyer endémique de la FFHC en Afghanistan, avec un nombre de cas qui augmente au cours du temps. (73)

En Iran, le premier cas diagnostiqué de FHCC date de 1999, suite au décès d'un patient à cause d'hémorragies gastro-intestinales sévères. 2 autres cas se sont succédés en 1999, et 2 nouveaux en 2001. (74)

Depuis 1999, la FHCC a été signalée dans 26 des 31 provinces de l'Iran, avec le plus grand nombre de cas au Sistan et au Baloutchestan, à Ispahan, au Fars, à Téhéran, au Khorasan et au Khuzestan. Seules cinq provinces (Mazandaran, Ardabil, Ilam, Kohgiluyeh et Boyer-Ahmad et Alborz) n'ont pas signalé d'infections humaines, mais au moins deux d'entre elles ont recensé des bovins et des tiques hébergeant le VFHCC.

Suite à la mise en place d'un programme complet de surveillance de la FHCC pour les humains et les animaux en Iran, un total de 1256 infections humaines confirmées a été signalé entre 1999 et 2017, avec un taux de létalité de 14%. (63) (75)

On dénombre également un nombre important de bétail chez lesquels il a été détecté des IgG anti-VFHCC (35,8% des 5842 sérums étaient positifs). La province du Sistan et du Baloutchistan, qui borde l'Afghanistan et le Pakistan, a affiché le taux d'infection le plus élevé du pays. (76)

Au Pakistan, le premier signalement de FHCC remonte à 1976 à Rawalpindi.

Depuis lors, le Pakistan est un pays endémique où le nombre de cas de FHCC ne cesse d'augmenter. C'est d'ailleurs le quatrième pays présentant le plus grand nombre de cas d'infection par la VFHCC en Asie, après la Turquie, la Russie et l'Iran.

Le Balouchistan, Karachi et Rawalpindi sont les régions les plus touchées, où des flambées nosocomiales se produisent toujours. (63)

Ainsi, entre 1976 et 2017, 429 cas ont été confirmés, dont 94 décès. (75) On estime d'ailleurs que le nombre de cas suspects avoisineraient les 1350 entre 2011 et 2017.

En Irak, l'incidence de la FHCC n'a pas été bien décrite. Le premier signalement date de 1979 (10 cas dont 7 décès), avec des rebonds épidémiques entre 1990 et 2010, en 2013 et en 2015. (63)

Entre 1979 et 2015, on estime à 377 le nombre total de cas confirmés, pour 39 décès. (75)

En Inde, la première flambée de FHCC date de 2011. (77) Depuis, entre 2011 et 2015, on dénombre 47 cas confirmés, pour 19 décès. (75)

A Oman, la première infection par le VFHCC remonte à 1995, lorsque la maladie est survenue chez trois patients sans lien direct. Un 4<sup>ème</sup> cas été détecté en 1996.

Au cours de l'été 2011, le premier cas de FHCC depuis 15 ans a été observé.

En octobre 2014, 18 cas supplémentaires, dont un décès, ont été signalés dans plusieurs gouvernorats d'Oman. En 2015, le pays a signalé 16 infections humaines à FFHCC. (63)

Au total, depuis le premier cas de 1995, on dénombre moins de 40 cas, pour 14 patients décédés. (75)

Aux Emirats Arabes Unis, le premier signalement de FHCC date de 1979, lorsque six cas ont été signalés parmi le personnel d'un hôpital de Dubaï.

Une flambée de FHCC a eu lieu entre 1994 et 1995 avec 35 infections humaines.

Puis entre janvier 1998 et octobre 2013, 5 autres cas et 2 décès ont été signalés. (63)

Au Tadjikistan, les premiers cas confirmés datent de 1968. A ce jour, on estime que le nombre de cas annuel varie entre 1 et 6, bien que des flambées épidémiques restent possibles (26 cas en 2001, 29 en 2007, 37 en 2008 ou encore 29 en 2009). Le taux de létalité dans le pays avoisine cependant les 25%. (78)

En Arabie Saoudite, l'épidémiologie et la distribution de la FHCC sont incertaines.

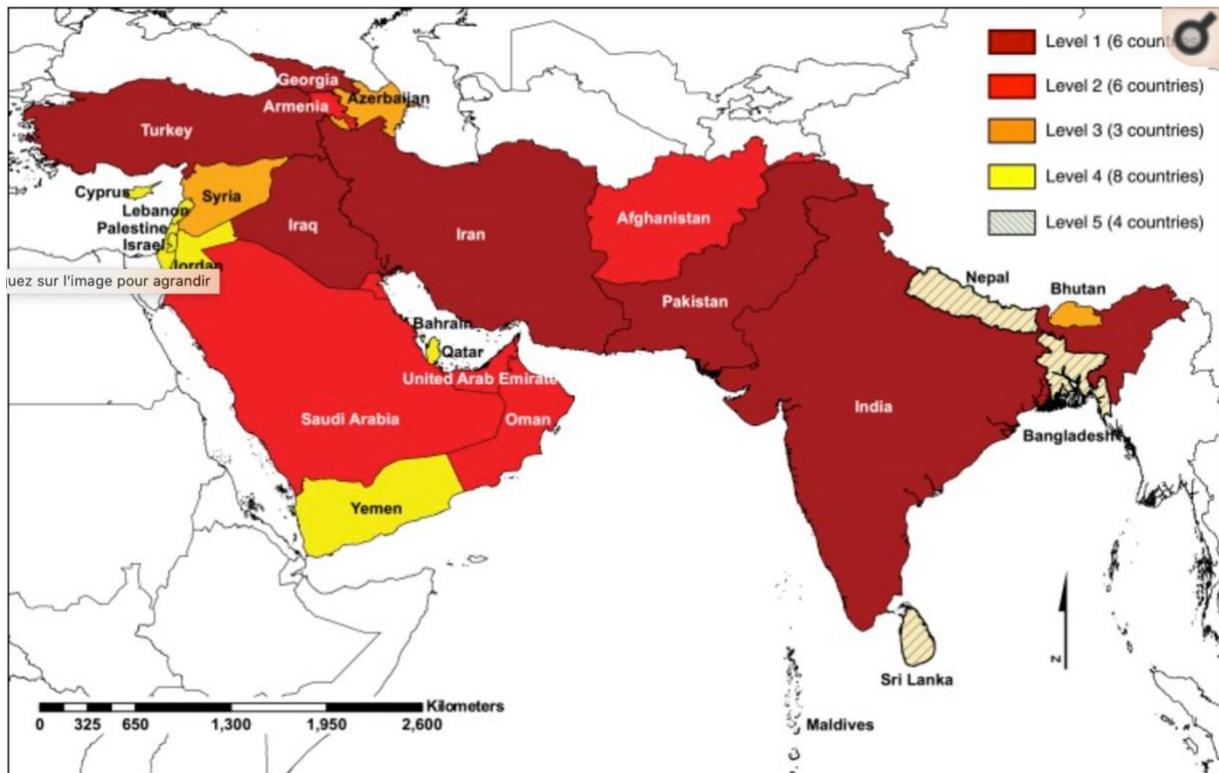
Suite à une enquête épidémiologique entre 1989 et 1990 chez des professionnels à risque dans les abattoirs à la Mecque, il a été découvert 40 cas humains, dont 12 décès. (63)

Au Koweït, 2 cas positifs de FHCC ont été mis en évidence, en 1980 puis en 1982. (75)

Enfin en Arménie, un seul cas a été détecté en 1974. (75)

Il est important de souligner que dans les pays du Moyen-Orient, une saisonnalité de la FHCC a été détectée en relation avec l'Aïd-al-Adha (la fête musulmane du sacrifice).

Ce rassemblement, qui a lieu chaque année pendant le Hajj (le pèlerinage annuel à La Mecque), est une célébration importante de l'Aïd pour les musulmans. Au cours de celui-ci, les musulmans sacrifient et abattent souvent eux-mêmes des animaux tels que des moutons, des chèvres ou des chameaux. Ces pratiques tendent à augmenter le risque de contact avec le VFHCC et de développer la maladie par la suite. (63)



<b>Niveau 1</b>	Pays ayant signalés des cas confirmés de FHCC
<b>Niveau 2</b>	
<b>Niveau 3</b>	Pays ayant signalés des vecteurs de FHCC
<b>Niveau 4</b>	
<b>Niveau 5</b>	Absence de preuve d'endémicité du VFHCC

Figure 25 : Evaluation actuelle de l'endémicité du VFHCC en Asie du Sud et Asie de l'Ouest (75)

### 3.3.5 Les perspectives d'évolution géographique de la maladie

Afin de cartographier la distribution mondiale du risque de présence et d'augmentation de FHCC chez les humains, l'épidémiologiste Messina et son équipe ont développé un outil de modélisation de niches vectrices au niveau des zones déjà endémiques, ou qui pourraient le devenir d'ici quelques années. Cette modélisation a pour objectifs de comprendre ces niches zoonotiques, appréhender et anticiper leurs étendues, et déterminer les risques qu'elles peuvent présenter pour les humains.

Ils ont pour ce faire utilisé des données liées :

- A la présence ou non de FHCC : on parle ici de consensus de preuves. (figure 26)
- Aux emplacements précis et connus de cas de FHCC chez les humains. (figure 27)
- A des variables socio-économiques et environnementales pouvant influencer sur la transmission de la maladie.

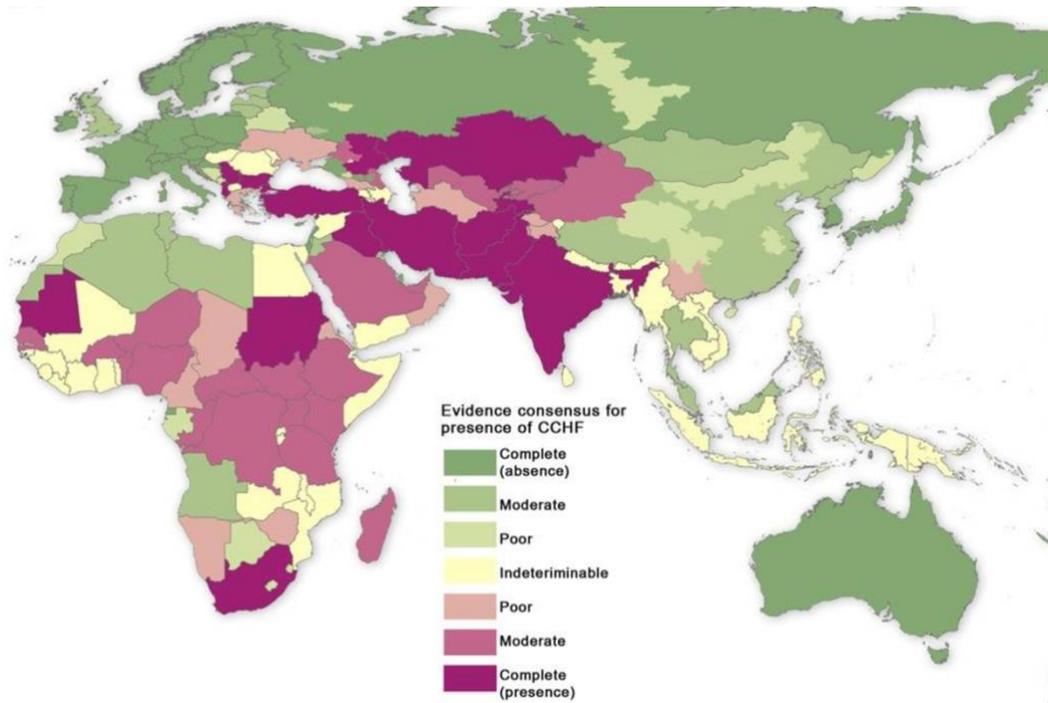
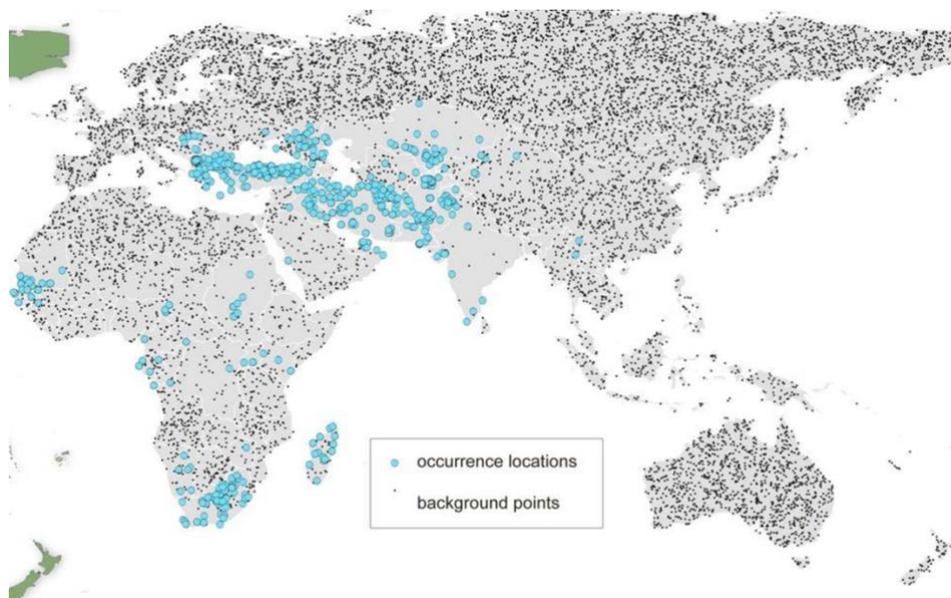


Figure 26 : Carte de consensus de preuves de la présence de la FHCC (57)



● Lieu de l'évènement

Figure 27 : Carte de présences confirmées de cas de FHCC (57)

Au travers de l'ensemble des données collectées, les épidémiologistes ont réussi à dresser une carte géographique de la probabilité d'apparition de la FHCC.

Ainsi, en Europe de l'Est et en Asie, les zones les plus à risque se situent pour la plupart autour de la mer Noire (Turquie, Roumanie, Iran, Moldavie, Ukraine) ou encore dans une partie de la Russie.

Certaines zones d'Asie Centrale sont également concernées par ce risque.

En Afrique, l'analyse des données semble être biaisée, en raison de la faible présence de réseaux de surveillance de la FHCC, et donc du faible nombre d'observations d'apparitions de cas isolés ou de clusters de FHCC. Néanmoins, on voit bien qu'avec l'étude des éléments épidémiologiques mis à disposition des scientifiques, les zones les plus concernées sont localisées dans les régions du Sahel et du Cap en Afrique du Sud. (figure 28) (57)

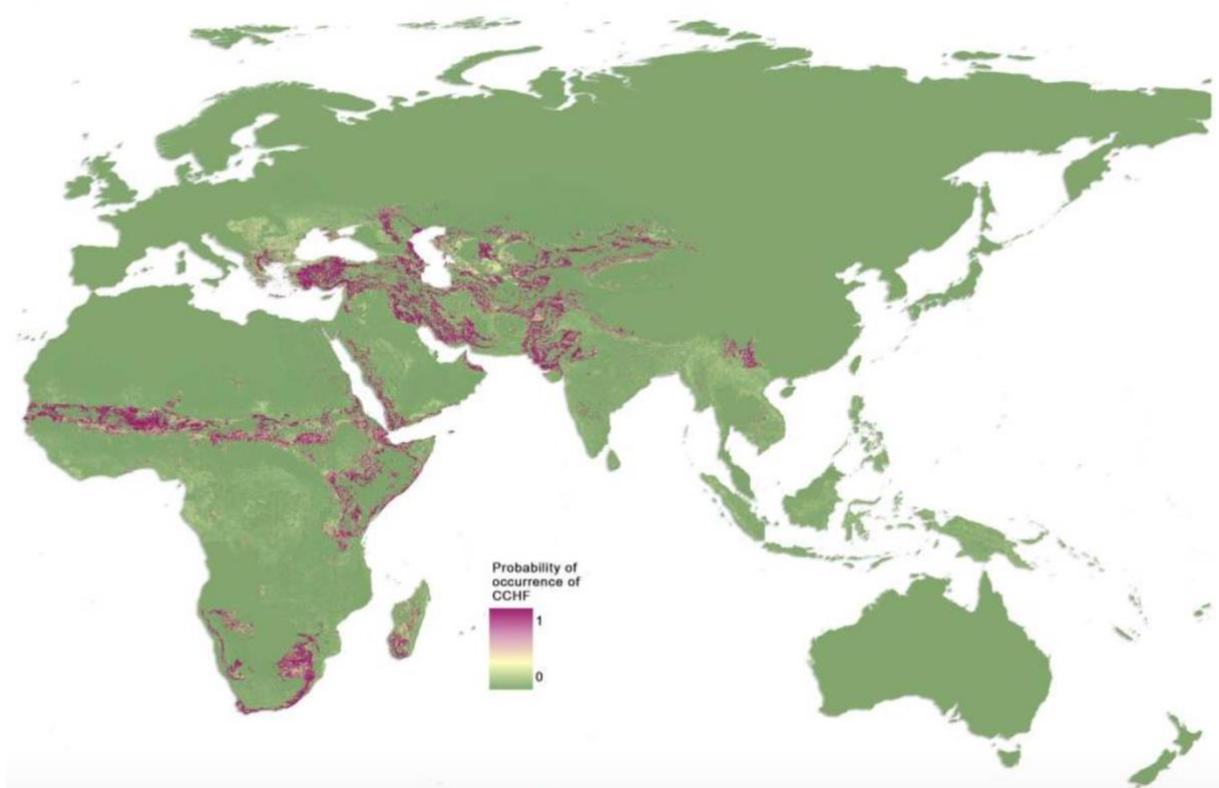


Figure 28 : Probabilité d'apparitions de cas de FHCC (57)

L'analyse de ces cartes a permis de confirmer que la présence de tiques *H.marginatum* augmente lorsque l'environnement est composé d'herbes et d'arbustes.

La température et l'humidité jouent également un rôle très important dans la dynamique des tiques et de la maladie.

Enfin, l'ensemble de ce travail a permis d'éditer une dernière carte, correspondant aux zones nécessitant une surveillance importante, afin de limiter au maximum le développement de la FHCC. Ces zones sont importantes à surveiller, car le modèle de consensus de preuves était indéterminé dans ces régions. (figure 29)

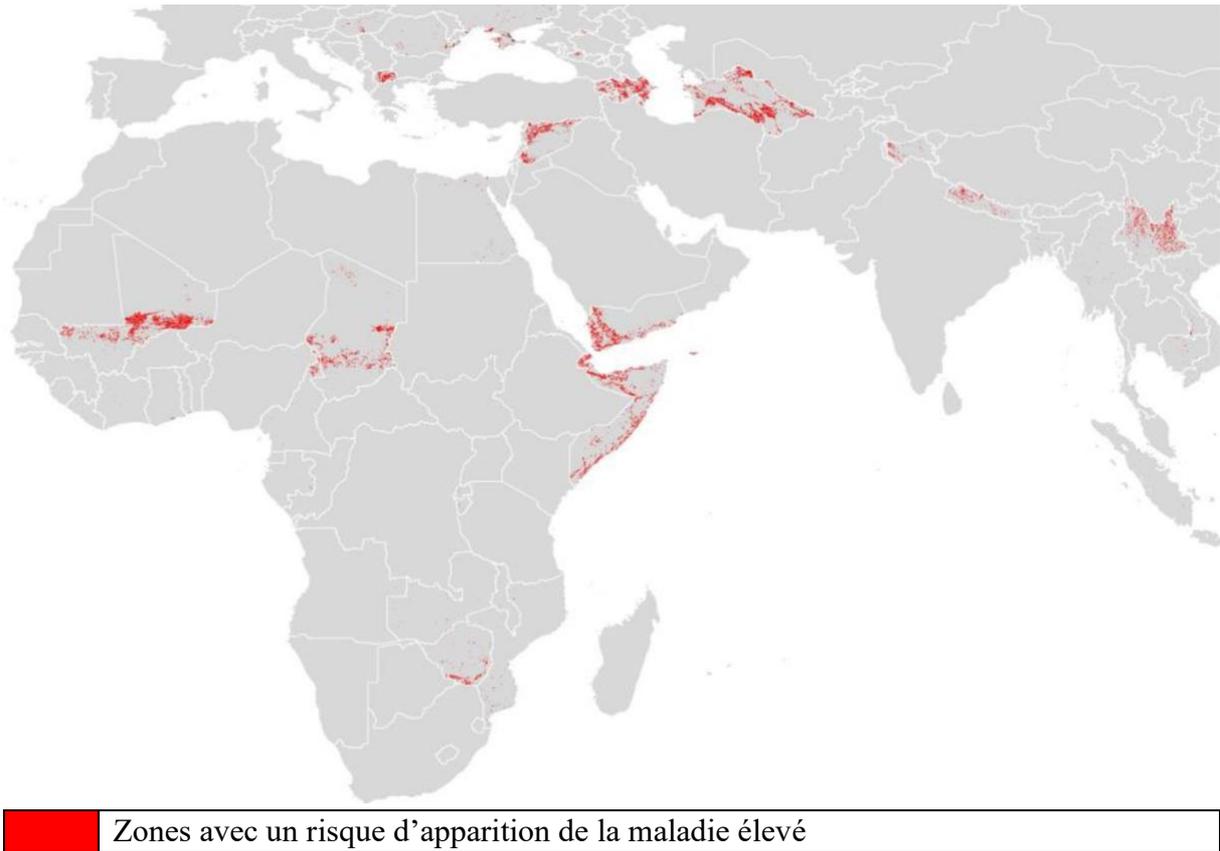


Figure 29 : Zone nécessitant une surveillance du risque d'apparition de FHCC (57)

D'autres méthodes d'évaluation de l'évolution de la maladie peuvent également être utilisées. Cela peut être par exemple l'analyse de l'extension probable des zones géographiques où pourraient être présentes des tiques et donc la maladie, du fait de la migration des oiseaux migrateurs ou du transport de bétail, notamment sur le continent européen. (26) (79)

L'ensemble de ces modèles doit être pris en compte et analysé, pour pouvoir étudier en détail l'épidémiologie du VFHCC et surveiller en permanence sa propagation potentielle.

### 3.4 Physiopathologie

A ce jour, les données restent limitées sur la compréhension du mécanisme d'infection du VFHCC au niveau cellulaire. On suppose néanmoins que le virus interfère avec les mécanismes de défense du patient parasité.

Le virologue Flusin et son équipe ont compilé les différents résultats d'études réalisées sur le VFHCC. On peut ainsi observer :

- Une augmentation du nombre de cellules NK (Natural Killer) dans le sang périphérique ainsi qu'une forte activation des macrophages.
- Une augmentation d'IL-2 chez les patients survivants.
- Un taux sanguin élevé d'IL-6, IL-10, IFN $\alpha$  (qui présente un rôle inhibiteur sur la réplication du VFHCC) et de TNF $\alpha$  chez les patients décédés.

On peut penser que l'augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires, de cytokines régulatrices IL-10 inhibant la réponse immune cellulaire par diminution de production d'IL-12 joue un rôle dans l'apparition des phénomènes d'hémorragies.

De plus, des études ont démontré que les macrophages et les cellules dendritiques (participant à la réponse innée et permettant ainsi de faire le pont entre la réponse immune adaptative précoce et la réponse tardive) sont sensibles au VFHCC, et auraient un rôle prédominant dans la pathogenèse de la FHCC, notamment en début d'infection. La production virale est d'ailleurs plus importante dans les macrophages infectés par le VFHCC, due sans doute à une production augmentée de TNF $\alpha$ .

Quant aux cellules dendritiques, il semblerait que le VFHCC induirait leur maturation partielle. Après morsure de tique, ces cellules présentatrices d'antigènes constitueraient un premier relais de réplication virale participant à une augmentation de la dissémination virale, et donc à l'accroissement de la charge virale sanguine. Ce niveau de charge virale influe ensuite sur l'issue de la maladie et les signes cliniques associés. (39)

Lors de l'infestation du patient, le VFHCC subit des étapes de réplication puis diffuse jusqu'aux organes (principalement le foie) par voie lympho-hématogène.

Comme nous venons de la voir, le virus va infecter les cellules responsables des mécanismes de défense de l'hôte, le protégeant ainsi de la phagocytose et permettant sa propagation. (80)

Un autre aspect de l'infection par le VFHCC est la fragilisation des capillaires sanguins, car au sein de l'endothélium, le VFHCC va entraîner une réaction inflammatoire systémique importante. Cette atteinte entraîne une stimulation de l'agrégation plaquettaire.

D'autre part, le relargage de cytokines pro-inflammatoires, de facteurs de la coagulation et d'autres médiateurs inflammatoires conduit à la formation de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), qui est une activation pathologique de la coagulation, à l'origine de la formation de caillots sanguins. (80)

L'ensemble de ces atteintes aurait pour conséquence une importante thrombocytopénie, à l'origine des phénomènes hémorragiques. (24)

### **3.5 Signes cliniques**

L'homme est le seul hôte vertébré connu (avec les souriceaux) à développer des symptômes cliniques de la maladie. On estime que 20% des patients contractant le VFHCC vont développer des symptômes de la zoonose. (81)

Les signes cliniques évoluent selon 4 phases distinctes : l'incubation, la période pré-hémorragique, la période hémorragique, et enfin la période de convalescence ou selon les atteintes, le décès du patient. (figure 30)

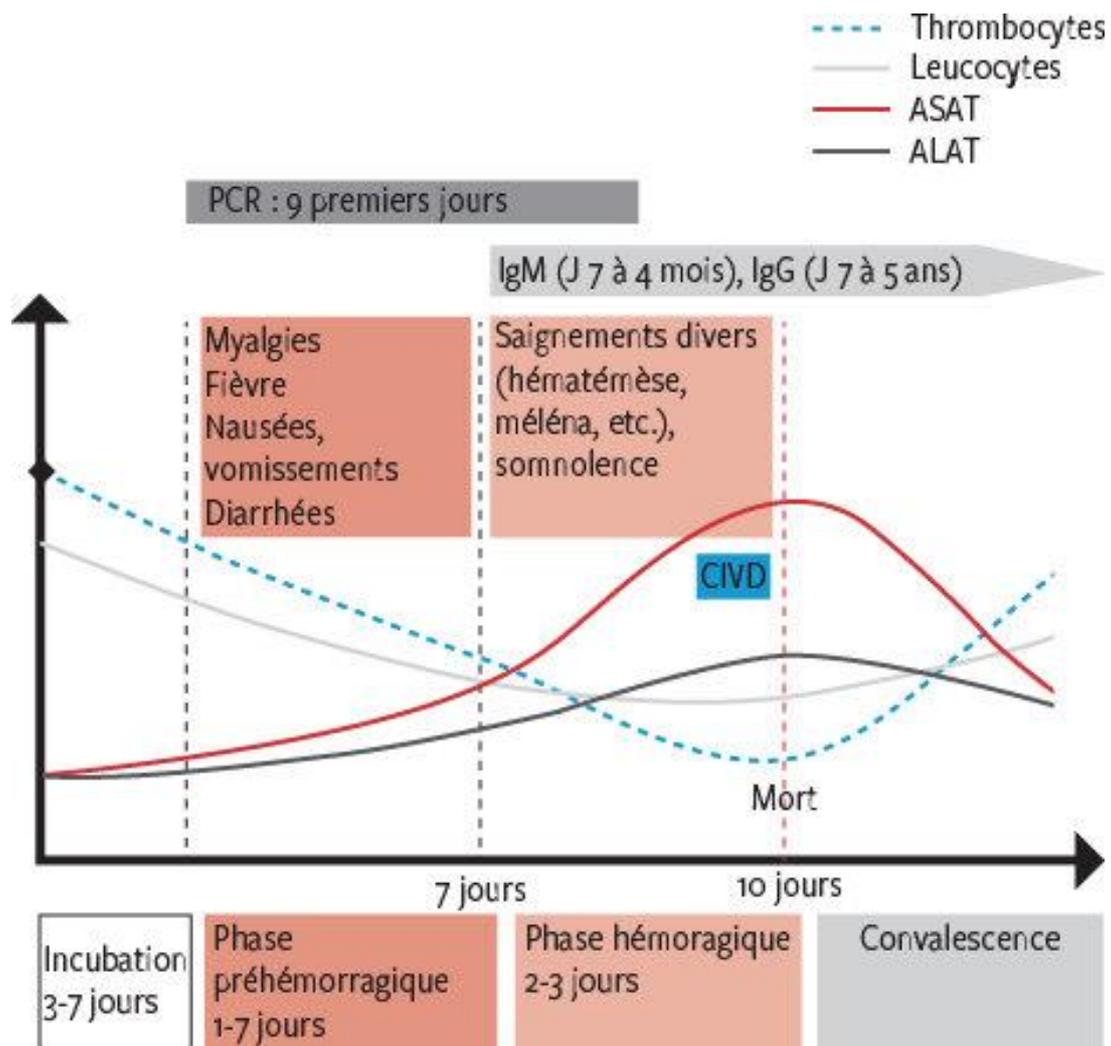


Figure 30 : Evolution clinique de la FHCC (58)

### 3.5.1 La période d'incubation

La période d'incubation suit la piqure par la tique infectée. Elle dure entre 3 et 7 jours, selon la virémie et la voie d'exposition. A titre de comparaison, la période d'incubation est plus courte si la transmission est vectorielle (1 à 3 jours) par rapport à une exposition sanguine (5 à 6 jours). (39)

### 3.5.2 La période pré-hémorragique

La période pré-hémorragique dure en moyenne 3 jours, mais dans certains cas, elle peut être présente entre 1 et 7 jours.

Elle est caractérisée par un début brutal avec des signes cliniques non spécifiques, dont (24) (58) :

- Un syndrome pseudo-grippal : une hyperthermie persistante (entre 39 et 41°C pendant 5 jours), l'apparition soudaine de maux de tête intenses, pouvant entraîner des vertiges, étourdissements et photophobies.
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements et diarrhées, mais également des douleurs dorsales et abdominales.

- Des modifications du comportement ont également été mis en évidence chez certains patients, avec des accès de confusion, d'agressivité voir de violence.
- Une éruption cutanée avec hyperémie au niveau du visage, du cou et de la poitrine.

### 3.5.3 La période hémorragique

La phase hémorragique est généralement courte (de 2 à 3 jours) et de développement rapide.

Les signes cliniques peuvent être faibles ou a contrario très importants (24) (39) (58) :

- Hémorragies sous-cutanées : pétéchies, ecchymoses cutanées et des muqueuses. (figure 31)
- Hémorragies externes : hémoptysies, épistaxis, mélénas, hématémèse, saignements des voies vaginale et urinaire.
- Hémorragies internes : au niveau pulmonaire, cérébral, gastrique, rétropéritonéal...
- Défaillances multiviscérales : insuffisances cardio-pulmonaire et hépatique.



Figure 31 : Présence d'ecchymoses sur le bras d'un patient atteint de FHCC à Ankara (58)

### 3.5.4 La période de convalescence

Suite à cette période hémorragique, l'issue peut être le décès de la personne, ou alors l'évolution vers la période de convalescence.

Le taux de létalité dépend évidemment des pays et des moyens utilisés pour la prise en charge du patient. Selon l'OMS, ce taux se situe ainsi entre 10 et 40%, bien qu'il puisse atteindre 80% dans certaines régions isolées.

La période de convalescence débute environ 10 à 20 jours après le début de l'infection.

Le rétablissement complet du patient peut durer plusieurs mois. On note dans certains cas une fatigue et faiblesse importante, une chute de cheveux, mais également des troubles plus importants, d'ordre cardiaques, neurologiques ou ophtalmologiques. Ceux-ci sont rarement définitifs, mais peuvent durer plusieurs mois. (39)

### 3.6 Signes biologiques

#### 3.6.1 Marqueurs biologiques

Le début de la maladie est caractérisé par des anomalies de la NFS, avec la présence d'une thrombopénie et d'une leucopénie.

S'en suivent alors des troubles hépatiques, avec une cytolyse, une cholestase et l'augmentation des enzymes ALAT et ASAT.

On notera également une augmentation des LDH et CPK, une diminution de l'hémoglobine, et enfin un trouble de la coagulation entraînant une coagulation intravasculaire disséminée. (39)

#### 3.6.2 Facteurs prédictifs de mortalité

Au cours des différentes études concernant les cas de FHCC, il a été mis en évidence des facteurs prédictifs de mortalité cliniques et biologiques.

Concernant les facteurs cliniques, les signes à prendre en compte sont les ecchymoses, les hématoméses, les mélénas et un état léthargique tel qu'une somnolence.

Les facteurs biologiques sont quant à eux résumés ci-dessous : (tableau 2) (39)

Test	Facteurs biologiques	Valeurs de référence	Variation
Tests de routine	Plaquettes/thrombocytes	150-450 G/L	Diminution
	Hémoglobines	130-170 g/L (H)	Diminution
	ASAT	<35 UI/L	Augmentation
	ALAT	<45 UI/L (H)	Augmentation
	LDH	<248 UI/L	Augmentation
	CPK	<171 UI/L (H)	Augmentation
	CRP	<5 mg/L	Augmentation
	TP	70-130%	Allongement
	TPPa	0,8-1,2	Allongement
	Fibrinogène	2-4 g/L	Diminution
Tests spécialisés	Charge virale		Présence
	TNF (cytokine pro-inflammatoire)	<3,9 ng/L	Augmentation
	IL-6 (cytokine pro-inflammatoire)	<4 ng/L	Augmentation
	Acide hyaluronique (marqueurs de lésions endothéliales)	50ng/mL	Augmentation
	ICAM-1 (marqueurs de lésions endothéliales)	NR	Augmentation
	VCAM-1 (marqueurs de lésions endothéliales)	NR	Augmentation
	VEGF-A	NR	Augmentation
	Lymphocytes cytotoxiques CD3+CD8+	0,4-0,8 G/L	Augmentation

Tableau 2 : Facteurs biologiques prédictifs de mortalité de la FHCC (39)

### 3.7 Mise en évidence de la zoonose

#### 3.7.1 Dépistage

Depuis que la FHCC a été reconnue comme maladie humaine, les chercheurs ont mis en évidence les caractéristiques générales de la circulation de son agent causal chez les tiques et les hôtes parasités.

Chez l'homme, il n'existe pas à ce jour de dispositif de dépistage à grande échelle de la maladie. On sait que les vertébrés infectés par le virus ne développent apparemment qu'une virémie transitoire sans maladie apparente. Le dépistage et l'identification des mammifères infestés par le VFHCC ont été largement basé sur la détection d'anticorps spécifiques du virus dans le sérum prélevé sur le bétail ou sur des animaux sauvages.

Des voies de transmission à l'homme ont été identifiées, en analysant les différents cas confirmés et les possibles modes de contamination.

Il faut ainsi, pour se prémunir de l'exposition au virus, adopter les mesures adéquates en l'absence de test de dépistage.

#### 3.7.2 Diagnostic

La FHCC est classée au niveau 4 de biosécurité par le Centre pour le contrôle des maladies (CDC) et l'OMS.

De ce fait, les tests diagnostics sont effectués uniquement dans les laboratoires habilités à travailler sur des échantillons à forte teneur en bio-contaminants. (60)

A ce titre en France, en cas de suspicion de FHCC, le clinicien doit prendre contact avec le Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales, faisant partie de l'Institut Pasteur. Les échantillons sont ensuite conservés dans un tube (pour le sang, plasma et sérum) ou dans du formol (pour les biopsies).

A cet échantillon est jointe une fiche de renseignements, pour tracer l'échantillon, et l'ensemble est acheminé au laboratoire de sécurité biologique de niveau 4 (BSL-4) via la réglementation IATA (International Air Transport Association) ou ADR (Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route) selon le mode de transport utilisé. (39)

Un diagnostic précoce est nécessaire, autant pour le patient et la prise en charge qui en découle, que pour l'entourage et les soignants, afin d'éviter un risque de transmission de la maladie. (24)

La prise en charge complète d'un patient malade nécessite une confirmation du diagnostic par des examens virologiques et sérologiques, associés obligatoirement à des mesures d'isolement strict, d'information et d'éducation des collègues et du personnel soignant, et de protection des professionnels de santé.

Le diagnostic de la FHCC repose sur plusieurs critères (80) :

- L'interrogatoire du patient et la recherche de signes cliniques
- Le diagnostic différentiel avec d'autres maladies
- Le diagnostic biologique de certitude par la mise en évidence du virus ou la détection d'anticorps.

### 3.7.2.1 Preuves épidémiolo-cliniques

Afin d'obtenir des preuves épidémiolo-cliniques de la maladie, il faut procéder à un interrogatoire le plus complet possible du patient (80) :

- Antécédents de voyage dans des zones endémiques ?
- Antécédents de piqûres de tiques ?
- Antécédents d'exposition à des liquides biologiques, des patients potentiellement malades ?
- Présence de signes cliniques évocateurs de la maladie : état fébrile, myalgies, saignements ?

Un patient sera considéré comme suspect si à ces preuves épidémiolo-cliniques s'ajoutent des modifications de ses constantes biologiques, avec une thrombopénie, une cytolysé hépatique et une augmentation des CPK et des LDH. (58)

### 3.7.2.2 Diagnostic différentiel

Devant un patient suspecté d'être atteint par la FHCC, il faut faire un diagnostic différentiel, afin d'éliminer d'autres causes pouvant possiblement entraîner les atteintes cliniques en présence.

Le diagnostic différentiel de la FHCC est répertorié ci-dessous. Il est intéressant de noter qu'il diffère en fonction de la zone géographique dans laquelle le cas a été détecté. (tableau 3)

Maladie	Zone géographique	Transmission	Diagnostic différentiel avec la FHCC
<b>Causes infectieuses</b>			
Brucellose	Monde entier	Bétail	Pancytopenie, agglutination de Wright
Fièvre Q	Monde entier	Tique	Sérologie
Rickettsiose	Monde entier	Tique	Test de Weil-Felix
Ehrlichiose	Amérique, Europe, Moyen-Orient, Asie du Sud-Est	Tique	Sérologie
Maladie de Lyme	Monde entier	Tique	Sérologie
Leptospirose	Monde entier	Rongeurs	Test d'agglutination
Salmonellose	Monde entier	Aliment souillé	Test de Widal
Encéphalite à tiques	Hémisphère nord	Tique	ELISA
Paludisme	Monde entier	Moustique	Frottis sanguin
Fièvre hémorragique d'Amérique du Sud	Argentine, Bolivie, Brésil, Venezuela	Interhumain	Symptômes neurologiques

Fièvre de Lassa	Afrique de l'Ouest	Interhumain	Pharyngite, protéinurie, atteinte du SNC
Fièvre de la vallée du Rift	Afrique subsaharienne	Moustique	Hépatite, vascularite rétinienne, encéphalite
Fièvre Hanta avec syndrome rénal	Monde entier	Rongeur	Résultats rénaux, sérologie, PCR
Syndrome pulmonaire à Hantavirus	Amérique	Interhumain	Résultats pulmonaires, sérologie, PCR
Marburg et Ebola	Afrique, Philippines	Interhumain	Perte de poids, prostration, hépatite, uvéite, arthralgie
Fièvre Jaune	Afrique, Amérique du Sud	Moustique	Jaunisse
Dengue	Monde entier	Moustique	Eruption maculaire
Maladie de la forêt de Kyasanur	Inde	Tique	Œdème pulmonaire hémorragique, insuffisance rénale, troubles neurologiques
Fièvre hémorragique d'Omsk	Sibérie occidentale	Tique	Séquelles neuro-psychiatriques
<b>Causes non infectieuses</b>			
Carence en Vit B12	Monde entier		Pancytopenie, taux de VitB12 dans le sérum
Neutropénie fébrile	Monde entier		Affection sous-jacente

Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la FHCC à investiguer devant un cas suspect (58)

### 3.7.2.3 Mise en évidence du VFHCC

La mise en évidence du VFHCC et d'antigène viraux peut être faite via plusieurs méthodes : la culture cellulaire, la RT-PCR ou PCR en temps réel, ou la méthode ELISA (mais qui est moins sensible : on ne l'utilise que pour le diagnostic du stade aigu de la FHCC, si les laboratoires ne sont pas équipés de test RT-PCR). (80)

#### 3.7.2.3.1 Culture cellulaire

La culture permet de détecter la virémie, qui est élevée dès le début de la maladie.

A partir de prélèvements sanguins effectués dans les 5 premiers jours de la maladie, le VFHCC peut être isolé en infectant différentes lignées cellulaires : VeroE6, BHK-21, SW13, LLC-MK2. Cette technique est simple, précise, mais peu rapide (de 2 à 5 jours) et peu sensible, car le virus produit peu si ce n'est aucun effet cytopathique. L'identification virale nécessite ensuite une technique d'immunofluorescence couplée à des Ac monoclonaux spécifiques. Cette méthode n'est donc pas adaptée à un diagnostic rapide, d'autant plus qu'elle nécessite l'accès à un BSL-4. (58)

### 3.7.2.3.2 *Biologie moléculaire*

Ici, la méthode de choix utilisée est la RT-PCR. Cette technique est très spécifique, très sensible, et permet un diagnostic rapide d'une infection par le VFHCC. On l'utilise souvent comme outil de première ligne dans le diagnostic de la FHCC.

Ce test va donc permettre de détecter le matériel génétique viral, sans nécessité de cultiver le virus. On peut ainsi détecter le virus jusqu'au 16<sup>ème</sup> jour de la maladie.

Cette méthode participe également à l'épidémiologie moléculaire : il est possible de séquencer l'ADN complémentaire viral amplifié, et de le soumettre à une analyse phylogénétique.

De plus, sont utilisés maintenant des tests PCR en temps réel, beaucoup plus pratiques car le risque de contamination est diminué. Ils présentent également une sensibilité et une spécificité augmentées, sont plus rapides, et permettent de quantifier la charge virale. (24)

### 3.7.2.4 *Détection d'anticorps anti-FHCC*

La détection des anticorps anti-VFHCC se fait un stade plus développé de la maladie, en étudiant la présence d'IgM et IgG dirigés contre la nucléoprotéine virale. Cette présence d'anticorps est surtout observée chez les patients qui survivent à la maladie.

Afin de mettre en évidence une infection récente, il faut détecter :

- La présence d'IgM spécifiques.
- La présence d'une séroconversion.
- Une augmentation massive (plus de 4 fois) de la présence d'anticorps spécifiques entre deux échantillons sanguins d'affilée.

#### 3.7.2.4.1 *Immunofluorescence indirecte (IFA)*

Cette technique va permettre la détection d'IgM et IgG environ 7 jours après le début des symptômes.

Les IgM sont les marqueurs précoces de la maladie, avec un taux maximal aux alentours du début de la 3<sup>ème</sup> semaine, et une disparition au cours du 4<sup>ème</sup> mois.

Les IgG quant à eux restent détectables pendant 5 ans. (82)

Néanmoins, cette technique reste moins sensible que la méthode ELISA.

#### 3.7.2.4.2 *Méthode ELISA*

La méthode ELISA est la technique la plus utilisée, car plus spécifique, plus sensible, plus facile d'utilisation, et peu onéreuse. (80) Elle permet également la détection des IgG et IgM, qui viennent se fixer aux antigènes spécifiques utilisés.

On l'utilise notamment pour réaliser des enquêtes épidémiologiques.

Plus récemment, de nouvelles techniques ont été développées.

L'une d'elles utilise notamment des nucléoprotéines recombinantes du VFHCC comme antigène dans les tests ELISA pour détecter les IgM et les IgG spécifiques du virus. (83)

Une autre technique consiste en l'utilisation de la méthode ELISA sandwich à double antigène, pour permettre la détection indépendante de l'espèce d'Ac spécifique du VFHCC. (84)

### 3.7.2.5 *Perspectives d'amélioration des tests diagnostics*

Aujourd'hui, les principales craintes proviennent de la grande diversité génétique du VFHCC. Afin d'améliorer la préparation, le travail et les résultats des laboratoires agréés face au VFHCC, des mesures devraient être mises en place, permettant (49) :

- L'amélioration des tests moléculaires pour pallier au manque de sensibilité dû à la forte variabilité du génome du VFHCC ;
- La mise à disposition d'un panneau de contrôle positif pour le diagnostic moléculaire, incluant les différents génotypes de VFHCC (y compris pour les tests sérologiques) afin de permettre l'amélioration des capacités de diagnostic des laboratoires cliniques ;
- L'inclusion régulière des laboratoires de diagnostic désignés pour le diagnostic de la VFHCC dans les programmes d'évaluation externe de qualité (EEQ) ;
- L'amélioration des algorithmes de diagnostic en s'appuyant sur les expériences cliniques ;
- La validation de procédures pour désactiver l'infectiosité des échantillons cliniques ;
- La mise en place d'un référentiel biologique international pour la collecte et le stockage d'échantillons cliniques, dans le but de valider de nouveaux tests de diagnostic et soutenir les études de pathogénicité.

### 3.7.3 *Suivi du patient infecté et de l'entourage*

A ce jour, aucune rechute de la maladie n'a été mise en évidence chez un patient. Il n'est donc pas nécessaire de faire un suivi spécifique de la maladie.

Un suivi plus général doit néanmoins être mis en place, notamment si le patient présente des symptômes suite à cette zoonose.

Si des professionnels de santé et l'entourage ont été exposés au virus, un suivi complet est nécessaire pendant 14 jours, avec analyse des constantes biochimiques et de la NFS. (58)

## 3.8 **Prise en charge thérapeutique**

### 3.8.1 *Traitement symptomatique*

La plupart des infections au VFHCC sont asymptomatiques, ou ne nécessitent pas une hospitalisation.

Pour les patients présentant des signes cliniques plus graves, une hospitalisation est nécessaire. Dans un premier temps, c'est principalement et essentiellement un traitement de soutien qui est mis en place, non spécifique de la maladie. (80)

Cette thérapie passe par la perfusion et l'administration de thrombocytes, de plasma frais congelé pour améliorer l'hémostase et de préparations érythrocytaires.

Une assistance respiratoire peut également être envisagée selon les symptômes cliniques du patient, tout comme un remplacement de volume par voie intraveineuse en cas d'hypotension artérielle et de diminution de perfusion des organes. (22)

A cette thérapie de soutien s'ajoutent des mesures de surveillance journalière : surveillance de la NFS une à deux fois par jour, de l'équilibre hydrique et électrolytique. (58)

A contrario, des thérapies facilitant les saignements sont à éviter absolument telles que l'ensemble des traitements anticoagulants (aspirine, etc...) et certains gestes invasifs (injection intramusculaire, etc...).

### 3.8.2 Traitement curatif

A ce jour, il n'existe pas de thérapie antivirale spécifique de la VFHCC.

Néanmoins, l'OMS préconise l'utilisation de la Ribavirine, par voie orale ou intraveineuse, bien qu'il n'existe pas de preuves issues d'essais cliniques randomisés pour l'utilisation de ce traitement. (58)

La Ribavirine est un antiviral, analogue nucléosidique de synthèse, qui semble inhiber l'activité virale du VFHCC. Il est également utilisé dans la prise en charge de l'hépatite C.

Son efficacité augmente avec une mise en place précoce du traitement. (85)

Par voie intraveineuse, l'OMS préconise un schéma sur 10 jours, avec (39) :

- Dose de charge : 30mg/kg
- Pendant 4 jours : 15mg/kg toutes les 6 heures
- Pendant 6 jours : 7,5mg/kg toutes les 8 heures

Son utilisation est néanmoins déconseillée chez les femmes enceintes.

Des chercheurs ont confronté des études d'observation, des comparaisons historiques, des essais cliniques randomisés et non randomisés et des études cas-témoins pour analyser l'utilisation de ce traitement.

Avec l'évolution des connaissances, il semble que la Ribavirine influe moins sur le développement de la maladie par rapport à des patients non traités, comparativement à ce que les premiers rapports d'utilisation semblaient décrire.

Néanmoins, au vu de l'utilisation de ce traitement dans les pays endémiques, et en l'absence d'autre thérapeutique connue, ils préconisent de poursuivre son administration jusqu'à ce que son efficacité soit définitivement prouvée. (86)

D'autres thérapies ont également été envisagées, comme l'utilisation d'immunoglobuline anti-VFHCC par voie intramusculaire (87) ou par voie intraveineuse. (88) Mais aucune des études n'a prouvé l'efficacité de l'utilisation d'une immunoglobuline spécifique contre le VFHCC en prophylaxie ou en traitement post-exposition. (86)

### 3.9 Recherches en stratégies de lutte innovantes

L'augmentation croissante de l'incidence du VFHCC et l'absence de traitement spécifique constituent un risque pour la santé publique. A ce titre, la mise au point d'un vaccin assurerait une protection contre le VFHCC, afin de protéger les populations à risque. Il est également possible de réfléchir à un vaccin vétérinaire, afin de réduire le risque de transmission et le pool de tiques porteuses du virus, et de contrôler l'infection chez le bétail.

### 3.9.1 *Vaccin existant*

L'un des premiers vaccins utilisés a été développé dans les années 1970, et autorisé en Bulgarie, avant d'être utilisé sur des militaires, des travailleurs médicaux et des agriculteurs. C'est un vaccin de type inactivé. Malgré les résultats obtenus, il semble que la diminution des cas ne soit pas due au vaccin, mais plutôt aux mesures de protection vis-à-vis de l'exposition aux tiques. (89) En effet, des études ont montré que des taux élevés d'anticorps contre le VFHCC avait été observés suite à la première dose, mais que des doses répétées étaient nécessaires pour obtenir réellement des anticorps neutralisants anti-VFHCC. Après analyse, il est apparu que l'activité neutralisante des anticorps produits était faible. (90)

### 3.9.2 *Perspectives de développement*

Les perspectives de développement d'un vaccin sont nombreuses, mais se heurtent souvent à des inconvénients majeurs, ou encore à l'absence de modèles animaux compétents pour démontrer l'efficacité à la place de l'Homme.

La connaissance des liens moléculaires entre tiques, hôtes vertébrés et agents pathogènes, associée à l'utilisation des systèmes biologiques et aux méthodes de vaccinomique (intégrant l'immunogénomique, le séquençage, la bio-informatique et la biologie systémique), doivent permettre d'identifier des protéines cibles, dotées de fonctions biologiques pertinentes pour le développement et la transmission d'agents pathogènes par les tiques.

Il faudrait ainsi adapter ces méthodes à la mise en évidence d'antigènes protecteurs permettant d'entrer dans la composition de vaccins. (91)

Avec l'augmentation de la mise à disposition des données de séquençage, plusieurs rapports ont identifié des épitopes potentiels pour le VFHCC qui pourraient aider au développement de vaccins. Par exemple, l'un d'eux a permis de déterminer que malgré la diversité génétique dans le segment M du VFHCC, les épitopes neutralisants se sont avérés être conservés parmi toutes les souches testées. (92)

Par conséquent, les vaccins codant pour une GPC (précurseur de glycoprotéines) de segment M standard pourraient potentiellement conférer une protection contre les différents types de virus sans autre modification de l'antigène d'insertion.

Le développement d'un vaccin épitopique pourrait alors conférer des réponses immunitaires efficaces et contrôlées, réduisant donc les effets de la vaccination vivante. L'inconvénient est qu'il doit prendre en compte la liaison des épitopes avec l'antigène leucocytaire humain (HLA), sauf que le polymorphisme du HLA est très élevé, rendant ainsi son efficacité très incertaine. (89)

Une approche consistant à développer des vaccins vivants atténués contre le VFHCC peut être envisagée, bien que semblant compliquée à mettre en place, notamment à cause de la classification du virus dans le groupe 4 de biosécurité.

En effet, on pense que les régions contenant le domaine de la tumeur ovarienne (OTU) sur le virus peuvent avoir une activité d'enzyme de désubiquitination (DUB), qui participe à la suppression de la réponse immunitaire innée pendant l'infection.

L'idée serait d'inactiver sélectivement la fonction DUB pour permettre le développement de virus atténués pouvant être utilisés à des fins de vaccination.

Le second inconvénient associé à ce type de vaccin est la difficulté à tester des vaccins atténués sur la population humaine. (89)

Enfin, la perspective d'un vaccin anti-tiques à double effet peut être étudié, pour lutter contre l'infestation par les tiques, mais également contre la transmission d'agents pathogènes. Ce vaccin pourrait participer à la diminution des infestations et à la limitation de la capacité vectorielle des tiques chez l'homme et les hôtes vertébrés réservoirs. (91)

## **4 Conseils aux voyageurs, prévention et précautions anti-tiques**

Pour les tiques, l'homme est un hôte accidentel qui sera piqué lorsqu'il fréquentera leur biotope. La limitation du contact avec l'ectoparasite est alors mise en place soit par de la prévention, soit par une modification de l'environnement afin de réduire les populations de tiques.

### **4.1 Principes de surveillance de maladies transmises par les tiques**

#### **4.1.1 Notions générales de lutte épidémiologique**

De nos jours, la surveillance épidémiologique des maladies est devenue un enjeu sanitaire central. En effet, la mondialisation, les échanges commerciaux d'animaux (vivants ou produits alimentaires d'origine animale) ou touristiques, les changements climatiques, les modifications anthropiques des territoires ont une forte influence sur la circulation des maladies. En effet, l'ensemble de ces récents bouleversements à l'échelle mondiale modifient les dynamiques de circulation des agents pathogènes et favorisent ainsi l'émergence ou la réémergence de maladies. Ces maladies zoonotiques peuvent donc constituer une menace pour la santé animale, la santé publique, mais également pour l'économie d'un pays. Il est donc nécessaire, pour définir des politiques de santé animale et prendre les décisions sanitaires nécessaires, de connaître la situation épidémiologique des maladies infectieuses. (93)

Le Ministère français de l'Agriculture et de l'Alimentation définit en 2015 la surveillance épidémiologique en santé animale (ou épidémiosurveillance en santé animale) comme une méthode d'observation fondée sur des enregistrements en continu permettant « *de déceler l'apparition d'une maladie émergente, d'évaluer son impact sanitaire et ses conséquences économiques, de prioriser les différentes actions de lutte et d'apprécier l'efficacité des mesures mises en œuvre* ». (94)

Ainsi, l'épidémiosurveillance possède quatre objectifs principaux (95) :

- Détecter l'apparition d'un processus pathologique nouveau dans une région donnée, ou suivre l'évolution d'une situation épidémiologique déjà présente sur un territoire.
- Evaluer l'importance réelle de cette maladie (impacts sanitaires, risques zoonotiques et économiques).
- Hiérarchiser l'importance des maladies afin de prendre des mesures de gestion individuelle ou collective.
- Évaluer les résultats des plans de lutte.

Ces objectifs contribuent à la protection des populations animales et humaines contre ces maladies émergentes, mais également au développement et à l'évaluation des programmes de lutte voire d'éradication de ces maladies. (25)

Ces actions sont menées à bien en appliquant plusieurs modalités de surveillance, qui diffèrent selon le mode de recueil des données utilisé.

La première, nommée surveillance « passive » ou « événementielle », utilise les données récoltées lors de suspicions cliniques par les acteurs présents sur le terrain : observations réalisées au fur et à mesure des visites des vétérinaires et complétées par les prélèvements et les analyses de laboratoire. Cette surveillance, qui présente donc un coût réduit, peut concerner l'ensemble du territoire si tous les praticiens sont impliqués, ou une zone réduite dans le cas d'intervention de vétérinaires volontaires.

L'épidémiosurveillance peut également être « active » ou « planifiée ». Cette méthode consiste en l'instauration d'actions programmées pour le recueil des données. Elle est néanmoins plus coûteuse que la précédente et ne permet pas la détection précoce d'une maladie exotique, car les études sont réalisées annuellement dans la majorité des cas.

La surveillance peut également être qualifiée de « spécifique » ou « générale », selon la recherche ou non d'un agent pathogène ou de symptômes caractéristiques. (95) (96)

Il est à noter que certaines maladies font l'objet d'une surveillance impliquant plusieurs de ces modalités. (96)

L'organisation des réseaux d'épidémiosurveillance implique de nombreux acteurs, tant au niveau local que national et international.

Un réseau est « *un ensemble de personnes ou d'organismes structurés pour assurer la surveillance sur un territoire donné d'une ou plusieurs entités pathologiques* ». Cette notion nécessite une organisation formalisée, mais également une bonne concertation entre les différents acteurs concernés, avec un échange d'informations non seulement vertical mais aussi transversal, l'ensemble étant lié par une formalisation de l'organisation et des procédures de surveillance.

Ainsi, une surveillance épidémiologique efficace nécessite (95) :

- Un engagement total de l'ensemble des acteurs présents dans ce système de surveillance ;
- La réalisation de tests jusqu'à l'obtention des résultats ;
- Le recueil et la gestion des données issues des résultats des tests effectués ;
- L'analyse des données ;
- La diffusion des informations obtenues ;
- Le suivi et l'évaluation du système mis en place ;

L'un des organismes majeurs de recueil des données et de mise en place et évaluation des systèmes est l'OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale).

#### 4.1.2 Surveillance des maladies vectorisées

Les maladies vectorisées ont des cycles épidémiologiques parfois complexes, faisant intervenir un ou plusieurs d'hôtes ainsi qu'un ou plusieurs vecteurs. La surveillance de ces maladies peut

faire intervenir plusieurs entités, et nécessite de s'intéresser aux différents acteurs du cycle : les espèces réservoirs, les espèces hôtes sensibles et les vecteurs. (96)

Certaines espèces ou groupes d'individus, appelés « sentinelles », font l'objet d'un contrôle programmé afin de détecter précocement l'apparition de l'agent pathogène ou de la maladie dans une zone définie.

La surveillance des vecteurs, et en particulier des tiques, repose sur la collecte (ou parfois le piégeage) et l'identification des parasites recueillis, et sur la mise en évidence et l'identification des agents pathogènes potentiellement présents chez ces vecteurs. (96)

La collecte des tiques dures peut se faire de plusieurs manières :

- La méthode dite « au drapeau » consistant à passer une pièce de tissu (généralement de couleur claire d'1m<sup>2</sup>) sur une surface de 10m<sup>2</sup>. Ce drap fait office d'appât pour les tiques, qui le confondent avec un hôte potentiel. Le drap est ensuite récupéré, et les tiques sont alors capturées, comptées, identifiées et analysées. Cette méthode est la plus couramment utilisée.
- La méthode dite « en marchant » par laquelle les tiques sont récupérées sur des étoffes fixées sur la jambe d'un opérateur.
- La méthode dite du « puit de carbone » utilise un piège rempli de glace carbonique qui va diffuser du CO<sub>2</sub>, attirant les tiques sur un ruban adhésif et permettant leur dénombrement et leur analyse. (97)

L'efficacité des différentes méthodes va néanmoins varier selon l'espèce de tique ciblée, la saison au cours de laquelle l'étude est réalisée, mais également en fonction du type de végétation.

La multiplicité des méthodes de surveillance de ces maladies vectorielles permet de choisir la plus adaptée, et la multiplication des moyens mis en place permet d'obtenir une meilleure sensibilité au niveau de la détection et un meilleur suivi.

Néanmoins, la mise en œuvre de plusieurs méthodes (représentant un coût plus élevé), la difficulté de coordination des différents acteurs de la surveillance, et l'évolution des vecteurs en fonction des changements climatiques et de l'évolution des biotopes, rend cette épidémiosurveillance plus compliquée. (96)

De plus en plus, les maladies à transmission vectorielle sont concernées par la mise en place de réseaux de surveillance transnationaux. Cela illustre la préoccupation internationale et notamment européenne vis-à-vis de ces maladies. Le projet de recherche EDENext (7<sup>ème</sup> PCRDT), impliquant 46 partenaires issus de 22 pays entre 2011 et 2014, a été créé dans le but de surveiller l'effet des changements environnementaux, et leurs liens avec l'émergence de maladies vectorisées. Il était financé par la Commission Européenne, à hauteur de 12,5 millions d'euros. (98)

Ce projet, qui s'inscrivait dans la continuité du projet EDEN (2004-2010) a permis d'augmenter les connaissances et la compréhension des mécanismes biologiques, écologiques, épidémiologiques, sociaux et économiques des maladies vectorisées, pour anticiper l'introduction ou l'émergence de ces maladies et développer de nouveaux outils de prévention et de lutte chez les populations exposées. (99)

#### 4.1.3 Surveillance de la maladie FHCC

La surveillance de la FHCC nécessite une coordination internationale. En ce sens, une deuxième édition du RSI (Règlement Sanitaire International) a été dictée en 2005 avant d'entrer en vigueur le 15 juin 2007.

Ce texte, à destination des 194 pays membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a pour objectif de « *prévenir la propagation internationale des maladies, à s'en protéger, à la maîtriser et à y réagir par une action de santé publique proportionnée et limitée aux risques qu'elle présente pour la santé publique, en évitant de créer des entraves inutiles au trafic et commerces internationaux* ». (100)

Ce texte ne dresse pas de liste exhaustive des maladies qu'elle encadre, mais la FHCC, au titre de fièvre hémorragique virale, est désormais concernée par ce règlement, contrairement au RSI de 1969 qui était plus restreint. Ainsi, tous les états membres sont tenus de déclarer à l'OMS les événements pouvant constituer une USPP (Urgence de Santé Publique de Portée Internationale), mais également d'alerter s'ils possèdent des preuves de risque pour la santé publique hors de leur territoire, susceptibles de provoquer des propagations de maladies à grande échelle. (101)

Les cas observés de FHCC sont évidemment concernés, et il est nécessaire de les évaluer et de les notifier à l'OMS dès lors que l'évènement répond à deux des quatre critères suivants (101) :

- L'impact de l'épidémie et/ou des différents cas observés a-t-il de graves répercussions sur la santé publique ? (Par exemple, un taux de létalité élevé)
- L'évènement est-il inhabituel ou inattendu ?
- L'évènement présente-t-il un risque de propagation internationale ?
- L'évènement présente-t-il un risque de restriction aux voyages internationaux et au commerce international ?

L'OMS, en avril 2000, a notamment mis en place un réseau, le GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network). (101) C'est un dispositif technique de collaboration entre des institutions et des réseaux, afin de mettre en commun l'ensemble de leurs ressources pour identifier et confirmer rapidement les épidémies de portée internationale, et y répondre dans les meilleurs délais. (102) C'est pourquoi 110 réseaux de surveillance nationaux et internationaux sont en relation, afin de coordonner les informations et les actions. Certains de ces réseaux peuvent d'ailleurs être uniquement dédiés à la compilation d'informations sur une maladie donnée.

Des organisations internationales œuvrant pour la santé animale, comme la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), l'OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale), et l'UICN (Union Mondiale pour la Conservation de la Nature) ; ainsi que des organisations non gouvernementales comme MSF (Médecins Sans Frontière), ECOFAC (Ecosystèmes Forestiers d'Afrique Centrale) et la WCS (Wildlife Conservation Society) participent fortement aux efforts de surveillance, récupération des données et lutte contre le VFHCC. (101)

La collaboration internationale entre santé animale et humaine s'est alors vérifiée avec la création en 2006 de la GLEWS (Global Early Warning System for Major Animal Diseases

Including Zoonosis). Ce système, mis en place conjointement par la FAO, l'OMS et l'OIE, a pour objectif d'améliorer le partage des données, et l'évaluation des risques concernant les menaces de maladies animales. (103) La FHCC a été classée dans la liste des maladies prioritaires pour le système GLEWS. (104)

En Europe, l'organisme qui assure la surveillance de la FHCC est l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), via des informations communiquées par le système TESSy (The European Epidemiology Surveillance System). Ce système permet de collecter, d'analyser et diffuser à l'ECDC des informations récoltées par les pays européens sur les maladies, afin que celui-ci émette un rapport épidémiologique annuel sur la FHCC. (105)

En France, la FHCC est inscrite sur la liste des agents potentiellement utilisables dans le bioterrorisme, en raison de sa forte contagiosité, sa létalité élevée, et la quasi-absence de traitement spécifique.

Ainsi, en cas d'acte de bioterrorisme, la prise en charge de cas suspects ou confirmés serait effectuée par les services de maladies infectieuses référents définis par le plan Biotox. (106)

Le plan Biotox, mis en place en 2001 avant d'être remanié en 2003 et 2005, décrit un ensemble de mesures sanitaires associées aux procédures correspondantes qui doivent être prises en réponse à une menace biologique. Ces mesures concernent la prévention (sécurisation de lieux sensibles, continuité de l'approvisionnement en produit de première nécessité comme l'eau potable par exemple), la surveillance qui conditionne la détection, l'alerte, la protection de la population et la prise en charge des victimes. Parmi ces mesures spécifiques, la surveillance et l'alerte relèvent des missions de l'InVS.

Dans le cas de la FHCC, la prise en charge se traduit par : isolement, confirmation ou infirmation du diagnostic, information et éducation de l'entourage et du personnel soignant, et déclenchement sans tarder après confirmation de la maladie d'un traitement par Ribavirine.

Une des pistes à explorer pour la surveillance de la maladie pourrait être la création de cartes interactives en temps réel de risque d'apparition de la maladie. Ces cartes pourraient recevoir des informations via des systèmes mondiaux d'informations et de télédétections via des satellites, tout en prenant en compte différents facteurs climatiques et environnementaux pour surveiller la maladie et prendre, en cas de nécessité, des mesures de prévention en cas d'apparition de nouveaux cas ou foyers de contamination.

Enfin, on peut également imaginer la mise au point de modèles mathématiques, qui pourraient simuler l'apparition d'épidémies de FHCC, et donc anticiper la mise en place d'actions de luttes ciblées dans une région donnée. (101)

#### ***4.2 Stratégies de lutte anti-vectorielle dans l'environnement***

Un des premiers moyens de lutte contre le parasite est de s'attaquer directement à lui, via différents procédés, ou d'en contrôler la population. Ce contrôle est rendu difficile par la faible quantité de prédateurs naturels de ces acariens, par la complexité de leurs cycles de vie, par le nombre et la diversité de leurs hôtes et par leur grande capacité de reproduction. (91)

Cette nécessité de lutter contre la tique dans l'environnement concerne notamment les animaux domestiques. En effet, la demande de produits alimentaires à base de protéines animales (viande, produits lactés) ne cesse d'augmenter. Les tiques sont un obstacle important à ce marché, via les différentes maladies qu'elles peuvent provoquer (dans notre cas la FHCC), engendrant de lourdes pertes économiques commerciales. Il existe donc différents moyens de lutte pour essayer de diminuer le risque de contamination.

#### 4.2.1 Lutte chimique

L'une des principales méthodes pour mettre en application la lutte anti-tique est l'utilisation d'acaricides. (107) Les différentes molécules employées appartiennent à des familles variées (108) :

- Les organochlorés (aujourd'hui toutes les spécialités ont été retirées du marché),
- Les organophosphorés, qui agissent via la liaison avec l'acétylcholinestérase, et inhibent la conduction nerveuse chez les tiques, provoquant ainsi leur décès,
- Les carbamates, qui ont une action anticholinestérasique réversible,
- La roténone (elle aussi retirée du marché),
- Les pyréthriinoïdes, qui sont des insecticides et acaricides naturels d'origine végétale, et qui via leur activité de ralentissement de fermeture des canaux  $\text{Na}^+$  et leur inhibition de la transmission GABA-ergique, vont entraîner une hyperactivité du parasite, puis le décès de celui-ci par paralysie,
- Les formamidines, qui agissent par inhibition de la mono-amine oxydase,
- Les lactones macrocycliques, via leur action GABA-mimétique provoquant un flux entrant d'ions dans le canal  $\text{Cl}^-$ , une hyperpolarisation des neurones post-synaptiques et la mort des parasites par paralysie,
- Les phénylpyrazoles (Fipronil), qui agissent par inhibition non-compétitive du GABA et bloque le fonctionnement du canal  $\text{Cl}^-$ . Le neurone ne pourra plus être au repos, et la tique meurt par hyperexcitation.

Cette lutte chimique peut se faire au niveau des mammifères, hôtes potentiels des tiques, ou à grande échelle dans l'environnement.

Les formes utilisées sur les mammifères sont également variées : lotion et bain dans des cuves, collier, shampoing, aérosol et spray, poudre, pour-on et spot-on.

L'utilisation de l'ensemble de ces moyens chimiques nécessite la protection du manipulateur, à l'aide de gants, de masques, de combinaison...

Pour traiter la faune sauvage, il est également possible de concevoir des pièges attirant ces animaux grâce à de la nourriture leur transmettant automatiquement de l'acaricide. (109)

En revanche, comme tout produit sanitaire, l'utilisation de moyens chimiques pour lutter contre les tiques présente des désavantages. En effet, on peut dans un premier temps s'interroger sur la présence de résidus chimiques issus des molécules utilisées dans les aliments issus d'animaux destinés à la consommation humaine (viande, lait), ce risque variant en fonction des molécules utilisées. Dans un deuxième temps, l'utilisation massive d'acaricides entraîne la sélection de tiques résistantes vis-à-vis des molécules utilisées mises en place successivement sur le marché, et cette méthode n'est pas efficace à long terme. (110)

Depuis de nombreuses années, d'autres moyens visant à réduire l'utilisation de ces produits chimiques, en raison de leurs inconvénients, sont donc explorés. (111)

#### 4.2.2 Lutte biologique

La lutte biologique utilisant des organismes entomopathogènes est également une méthode à l'étude. En effet, il existe des prédateurs, des parasitoïdes, des pathogènes (bactéries, champignons et nématodes) qui permettent de lutter contre les tiques. Néanmoins, la validité de cette méthode ayant été démontrée en laboratoire, elle reste très peu utilisée, car trop peu efficace en conditions réelles. (110)

De plus, l'utilisation à grande échelle de ces agents est limitée, car ils peuvent également être pathogènes pour d'autres arthropodes.

#### 4.2.3 Lutte mécanique

Cette stratégie de lutte a été développée suite aux observations concernant la biologie et l'écologie des tiques.

##### 4.2.3.1 Contrôle des zones infestées

La lutte mécanique contre les ectoparasites repose sur le contrôle des zones à risque, permettant de ce fait de limiter les niches environnementales favorables à leur prolifération (élimination de la litière des feuilles, écobuage contrôlé, tonte des pelouses).

Le contrôle de la forêt permet également de lutter contre les tiques : élimination du bois mort et contrôle de la végétation, installation de clôtures afin de réduire l'accès des cervidés et des promeneurs dans ces zones à risque.

L'intérêt principal de cette lutte mécanique consiste donc à réduire au maximum le risque de rencontre entre les tiques et l'hôte vertébré.

##### 4.2.3.2 Utilisation de pièges

Les pièges peuvent être utilisés de deux manières : la première est la technique dite de piégeage, qui utilise des particules émises par l'hôte vertébré (par exemple le CO<sub>2</sub>), qui vont être reconnues par les tiques et qui vont donc les attirer. (111) Ce type de piège peut avoir différents buts : tuer les tiques, ou modifier le comportement sexuel des tiques et diminuer leur reproduction. (112)

La seconde est l'utilisation de phéromones. Ces produits chimiques sont des messagers, utilisés par les tiques pour moduler leur mouvement et leur accouplement. Dans cette technique, il est utilisé un dispositif imprégné de phéromones couplées à de l'acaricide, afin d'attirer et tuer les tiques. (113)

#### 4.2.4 Protection des animaux

La protection des animaux repose sur la combinaison des différentes luttes citées précédemment :

- L'utilisation des acaricides (lutte chimique)

- La modification de la végétation des pâtures afin de rendre celles-ci peu propices au développement des populations de tiques, l'utilisation de clôtures entourant et délimitant les zones de pâturage des zones forestières, ou encore la rotation des pâtures (lutte mécanique)

Cela va permettre de diminuer le risque de contact du bétail avec les tiques, mais également avec les espèces sauvages, et réduire de la sorte l'exposition aux tiques transportées par ces dernières, et donc l'exposition aux agents pathogènes dans les cas où la faune sauvage a un rôle de réservoir.

Néanmoins, cette stratégie de lutte anti-vectorielle est rendue difficile par l'ensemble des changements globaux, et par l'absence de vaccin existant contre le VFHCC. Ces changements globaux, que sont les changements climatiques et environnementaux, perturbent la stabilité des écosystèmes, et rendent parfois inefficaces les différentes stratégies utilisées. Néanmoins, d'autres pratiques nuisent à cette stratégie de lutte : l'utilisation et l'expansion des terres agricoles, l'augmentation du nombre d'humains et d'animaux dans les régions où les tiques sont endémiques, le déplacement des hommes et des animaux, la migration des oiseaux, les nombreux échanges économiques et commerciaux. Tous ces changements contribuent à une moindre efficacité de la lutte anti-vectorielle, et interrogent donc sur la nécessité de développer de nouveaux outils de lutte, ou de repenser toutes nos activités humaines, afin de se prémunir contre ce risque de contamination.

Malgré l'utilisation de l'ensemble de ces moyens de lutte (traitements médicaux et vétérinaires modernes, utilisation d'acaricides, développement de nouvelles méthodes d'élimination), les tentatives visant sur le long terme à limiter la prolifération et l'expansion géographique des tiques dans des zones spécifiques ont été remarquablement infructueuses. Leur formidable capacité de reproduction, qui permet à une femelle mature complètement engorgée de produire entre 5 000 et 10 000 œufs, permet aux populations de rebondir rapidement, et d'échapper ainsi à l'ensemble des moyens mis en œuvre pour limiter l'augmentation de leur population. (91)

A ce jour, la lutte contre la maladie passe par la tentative de contrôle des populations de tiques dans les élevages, et par les protections individuelles. En plus des mesures communes utilisées face aux autres maladies pouvant être transmises par les tiques (port de tenue adaptée en cas d'exposition aux milieux de vie des tiques, limitation de ces expositions), des précautions particulières doivent être prises pour le personnel pouvant être exposé au VFHCC (professionnels médicaux, professionnels au contact d'animaux exposés), en raison du caractère infectieux du sang et des fluides corporels des individus infectés. (114)

### **4.3 Prévention et protections individuelles chez les populations à risques**

Parallèlement aux différentes stratégies de lutte contre le parasite, les mesures sanitaires et de protection individuelle vont permettre aux individus de diminuer au maximum le risque de contamination.

Le virus de la FHCC se transmet à l'homme de différentes manières (figure 32) :

- Par contact avec du sang ou des tissus d'animaux infectés,
- Par contact avec des fluides corporels issus d'un patient infecté,

- Par des piqûres de tiques infectées, notamment chez les personnes vivant dans des zones endémiques où se trouvent possiblement des tiques *Hyalomma marginatum*.

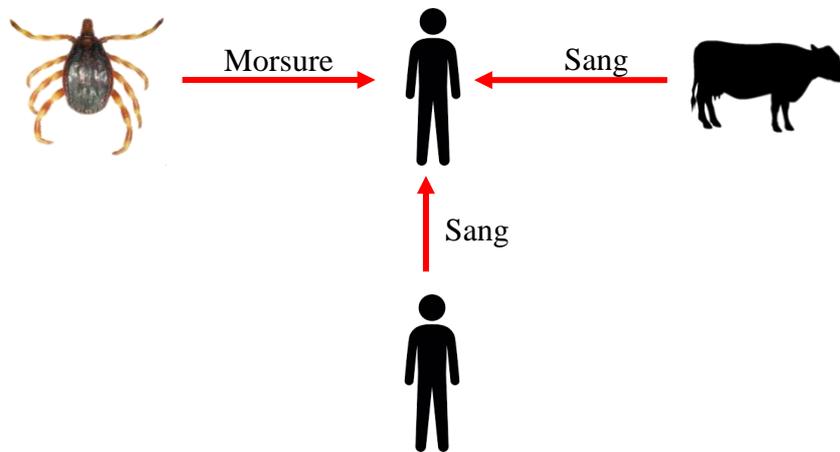


Figure 32 : Les différents modes de transmission du virus VFHCC à l'homme

#### 4.3.1 Professionnels en relation avec les animaux d'élevage

C'est dans les abattoirs que la transmission entre animaux infectés et professionnels est la plus à risque. Les travailleurs sont en contact direct avec du sang ou des tissus d'animaux qui peuvent être infectés, et contracter de ce fait eux aussi le virus. (115)

D'autres professionnels peuvent également être à risque : les agriculteurs ou les vétérinaires, tous deux pouvant être exposés au sang mais également directement aux tiques qui peuvent être présentes sur les animaux.

Les situations les plus à risque sont le dépeçage, le contact lors de la mise-bas, les interventions vétérinaires ou encore l'élimination des carcasses ou des fœtus.

C'est pourquoi il faut insister sur l'utilisation d'une tenue adaptée, afin de limiter au maximum les risques liés à cette exposition.

Il est également possible de mettre les animaux en quarantaine ou de leur faire subir un traitement chimique à base de pesticides deux semaines avant l'entrée en abattoir. (116)

#### 4.3.2 Personnels soignants et hospitaliers

La transmission interhumaine peut survenir à la suite d'un contact direct avec des éléments corporels souillés (du sang, des sécrétions, des organes ou des liquides biologiques) de personnes infectées. Comme dans toutes maladies virales, des infections nosocomiales peuvent également se produire, suite à une erreur de diagnostic, entraînant des gestes médicaux qui favoriseraient la transmission de la maladie, au défaut de stérilisation du matériel médical, à la réutilisation d'aiguilles souillées ou à la contamination des fournitures. Cette transmission, de personne à personne, se produit lorsqu'un contact survient avec des éléments corporels infectés contenant le virus d'un patient au cours des 7 à 10 premiers jours de la maladie. (22)

Il a été démontré que le risque principal était l'exposition percutanée, entraînant un taux de transmission nosocomiale plus élevé. On retrouve également comme risque majeur les

interventions chirurgicales pour hémorragies gastro-intestinales, les interventions chirurgicales d'urgence ou encore les réanimations bouche-à-bouche. (117)

Néanmoins, et depuis l'utilisation des méthodes barrières standards de protection pour le personnel soignant (118), il a été montré que ces gestes suffisaient à prévenir la transmission du VFHCC des patients contaminés aux soignants. (119)

#### 4.3.3 Voyageurs, touristes et promeneurs : le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine aura pour rôle d'avertir le patient concerné du risque de pique : on parle de prévention primaire. Cette prévention consiste ainsi à dispenser ces conseils simples : identifier les zones à risque de présence de tiques et éviter dans la mesure du possible de s'y aventurer, porter des vêtements longs de couleurs claires (aident à visualiser les tiques présentes sur les vêtements) et des chaussures fermées, laisser le bas du pantalon rentré dans les chaussettes, et contrôler au retour de la zone infestée l'ensemble du corps (sans oublier le cuir chevelu, les organes génitaux, l'intérieur des cavités nasales et auriculaires ou encore le nombril). (120)

Il est également possible d'utiliser des substances répulsives. En Europe, l'utilisation de ce type de produits chimiques est encore faible, comparativement aux Etats-Unis par exemple, où là-bas l'utilisation du DEET (N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide) est beaucoup plus répandue.

On peut noter l'utilisation de molécules chimiques plus récentes, qui semblent moins toxiques que le DEET. Ces deux molécules sont l'IR35/35® (N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) et le KBR 3023 (ou picaridine), dont l'utilisation a été confirmée par l'OMS, et est fortement recommandée pour la lutte anti-vectorielle. (110)

Enfin, de plus en plus de patients se tournent aujourd'hui vers des moyens de prévention ou des thérapies naturels. Dans ce cas, il sera possible de les orienter vers le citriodiol (P-menthane-3,8-diol ou PMD), qui est un extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora*. (121) Ces répulsifs sont à application externe (ici cutanée) et perturbent le système olfactif des parasites.

Il faut néanmoins être prudent avec ces produits, et respecter certaines règles :

- Ne pas appliquer au niveau des muqueuses, des yeux, des zones préalablement lésées.
- Ne pas appliquer en cas d'antécédent allergique connu.
- Prudence d'utilisation chez les populations à risque (enfants en bas âge, femmes enceintes, etc).

Enfin, il existe également des répulsifs vestimentaires, qui sont une alternative à l'utilisation des répulsifs cutanés. Le mode d'utilisation est par imprégnation du vêtement ou par pulvérisation directe. Le produit reste actif pendant plusieurs semaines, tout en résistant à 4 à 6 lavages. (122)

En France, la seule molécule utilisée dans la lutte anti-vectorielle par imprégnation vestimentaire est la Perméthrine. Mais son utilisation doit être raisonnée car elle peut provoquer des effets toxiques sur l'environnement et les organismes vivants.

## 4.4 Que faire en cas de piquêre de tiques ?

### 4.4.1 Gestes conseillés

En cas de piquêre, l'extraction de la tique consiste en une mesure de prévention secondaire. Cette extraction mécanique, à l'aide d'un Tire-tique de préférence (de petite taille pour les tiques nymphes et de plus grande taille pour les tiques adultes) ou d'une pince à épiler doit être effectuée le plus rapidement possible. (123)

Le mode d'utilisation du tire-tique est le suivant (124) (figure 33) :

- Agripper délicatement le parasite au plus près de la peau et tirer sur celui-ci doucement mais fermement.
- Pour ne pas casser l'appareil buccal (le rostre), faire un mouvement circulaire. Ce mouvement de traction-rotation, réalisé perpendiculairement à la peau, permet de retirer la (ou les) tique(s) sans leur arracher la tête.

Si l'intégralité de la tête et du rostre de tique n'a pas été retiré du premier coup, il ne faut pas réitérer le geste d'extraction. Une petite grosseur pourra persister pendant plusieurs semaines mais elle finira par disparaître. Il faudra néanmoins être vigilant et surveiller la zone où la tique a piqué pendant plusieurs jours.

Une fois les tiques retirées, désinfecter soigneusement la peau avec par exemple de l'alcool modifié ou un antiseptique à base de chlorhexidine, d'hexamidine ou de povidone iodée.

Il est également possible de signaler la piquêre de tique via l'application « Citique/signalement-tique » (125), mais aussi d'envoyer des photographies de morsures de tiques, sur le site « ephytia.inra.fr » (126), pour documenter l'évolution de la morsure, et participer à l'épidémiologie des maladies liées aux tiques (dans le cas de cette thèse).

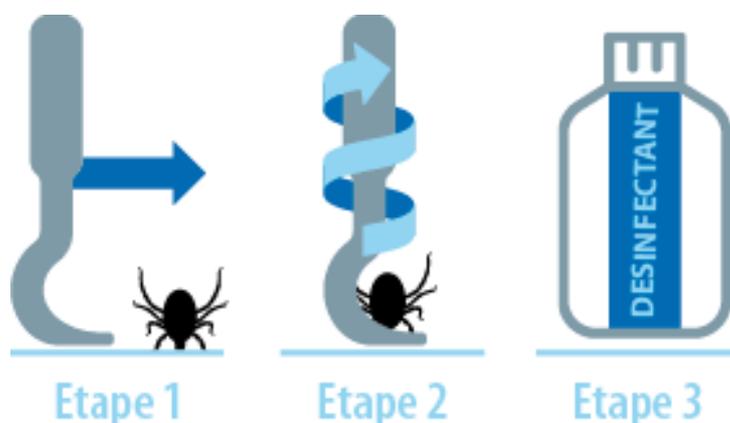


Figure 33 : Représentation schématique de l'utilisation d'un tire-tique manuel (127)

Il faut également noter que récemment ont été développés et mis sur le marché des tire-tiques électriques. Ces appareils se présentent sous la forme de stylo possédant une mâchoire à une de leur extrémité.

L'utilisation de l'appareil repose sur le positionnement de la tique dans les mâchoires de l'appareil, de pression sur un bouton libérant une décharge électrique. Le parasite désorienté sera plus facilement retirable et éliminable.

Ce nouvel appareil permet ainsi d'augmenter le pourcentage de réussite de retirer l'intégralité de la tique dès la première utilisation, mais également de minimiser le risque de transmission de maladies virales ou bactériennes.

#### 4.4.2 Gestes déconseillés

Si une tique est présente sur la peau d'un vertébré ou d'un humain, certains gestes sont à proscrire (figure 34) :

- Tirer brusquement, tordre, piquer, appuyer ou écraser la tique.
- Utiliser des produits comme de l'éther, de l'alcool, de l'huile d'amande douce.

L'ensemble de ces actions pourrait en effet faire régurgiter la tique, et le virus, présent dans la salive de *H.marginatum*, serait alors libéré et infecterait l'hôte parasite.

#### Removal of a Tick

Using a pair of tweezers, find where the tick's mouthparts have entered the skin. Place the ends of the tweezers around the base of the mouthparts and while applying gentle pressure pull the tick up slowly and steadily until it releases its hold. Dispose of the tick in a sealable plastic bag in the trash *outside* your home.

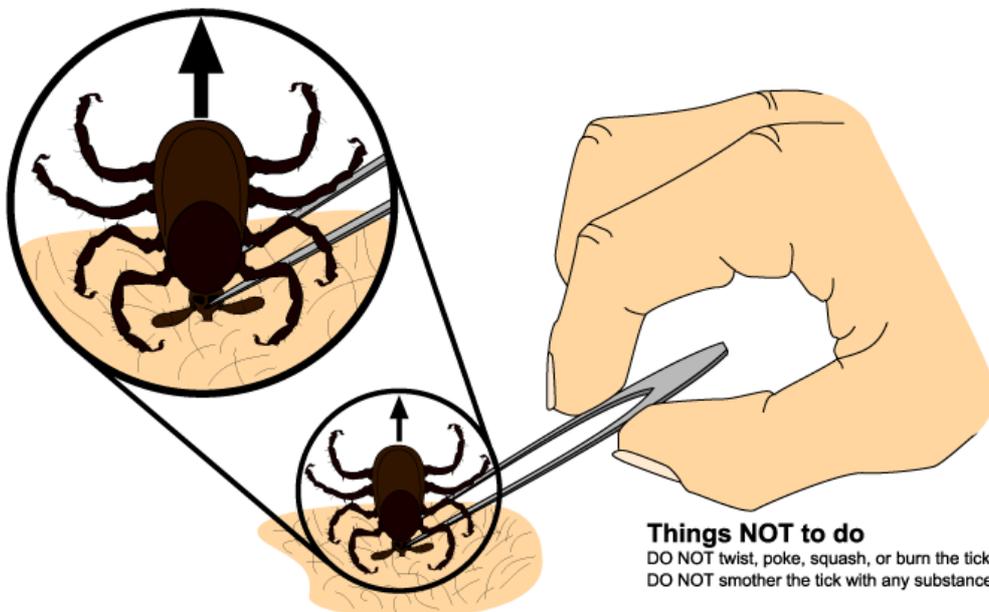


Figure 34 : Procédure recommandée pour retirer une tique attachée, ainsi que les gestes à éviter, d'après l'OMS (64) (128)

## CONCLUSION

La FHCC est donc une maladie passionnante mais complexe, et dont bien des aspects restent à découvrir et à investiguer.

En effet, nous avons essentiellement parlé de *H.marginatum*, mais d'autres espèces de tiques sont porteuses du virus parmi ces genres : *Amblyomma* (1 espèce), *Dermacentor* (1 espèce), *Hyalomma* (15 espèces), *Haemaphysalis* (3 espèces), *Ixodes* (1 espèce), *Rhipicephalus* (10 espèces) et Argasidae (3 espèces). (129)

La connaissance biologique des tiques, de leur répartition géographique, de leur cycle épidémiologique mais également des agents pathogènes qu'elles transmettent est primordiale pour anticiper des épidémies virales et surveiller la FHCC.

L'augmentation croissante du nombre de cas et du nombre de zones géographiques dans lesquelles sont retrouvés les parasites dépend de nombreux mécanismes : les changements climatiques, la modification des paysages ruraux et forestiers, les migrations animales, le transport international de marchandises. Tous ces facteurs contribuent à la dissémination des tiques dans des régions nouvelles et à l'accélération de l'incidence de la maladie.

Pour l'homme, la notion d'hôte amplificateur concernant le bétail doit inciter les professionnels du secteur à la plus grande prudence, pour minimiser les risques de transport de tiques et/ou de bétail infectés et les risques de transmission de la maladie.

L'augmentation de la présence de tiques dans de nouvelles zones géographiques montre l'importance de la surveillance passive et active de la maladie, via le diagnostic sérologique de patients et de bétail, la surveillance des vecteurs, et la mise en place de programmes nationaux, européens et internationaux de surveillance à grande échelle permettant de croiser les informations obtenues.

Cette surveillance permet ainsi d'identifier et confirmer rapidement les épidémies de portée internationale afin d'agir le plus précocement possible pour prévenir l'impact que peut avoir cette zoonose sur les politiques sanitaires (santé humaine, animale) mais également économiques d'un pays.

A l'heure actuelle, cette surveillance reste trop peu développée, notamment dans certains pays, empêchant une réelle collaboration globale et un recensement exhaustif de l'ensemble des cas liés à cette maladie, entraînant une sous-estimation et un sous-diagnostic de la FHCC.

Les enjeux futurs de la FHCC impliquent une coopération internationale pour développer des moyens de surveillance de la maladie chez l'ensemble des populations humaines et animales, de lutte anti-vectorielle, de traitements spécifiques et préventifs novateurs et efficaces et de mise à disposition de tests diagnostics à grande échelle dans les zones endémiques.

Cela impose donc à tout un chacun la plus grande attention. L'importance grandissante de cette zoonose en santé publique montre qu'il s'agit d'un enjeu sanitaire majeur, pour les pays touchés comme pour les pays qui pourraient le devenir.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. OMS | Zoonoses et environnement [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/zoonose/fr/](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/zoonose/fr/)
2. OMS. OMS | Fièvres hémorragiques virales [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: [http://www.who.int/topics/haemorrhagic\\_fever\\_viral/fr/](http://www.who.int/topics/haemorrhagic_fever_viral/fr/)
3. Ergonul O, Zeller H, Celikbas A, Dokuzoguz B. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 1 févr 2007;11:48-51.
4. Lecointre G, Le Guyader H. Classification phylogénétique du vivant.
5. Trilar T. *Hyalomma marginatum* adult [Internet]. 2017 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: [http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN\\_Media-00043](http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN_Media-00043)
6. ECDC. *Hyalomma marginatum* - current known distribution: May 2020 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hyalomma-marginatum-current-known-distribution-may-2020>
7. Wall RL, Shearer D. *Veterinary Ectoparasites: Biology, Pathology and Control* [Internet]. Wiley; 2001. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=ZuuFuAAACAAJ>
8. Drouin A. Actualités en France et en Europe sur les maladies vectorisées par les tiques impliquant les animaux de production : vraies ou fausses émergences ? [Internet] [Thèse de doctorat vétérinaire]. [Créteil]: Faculté de médecine de Créteil; 2018 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=2280>
9. Mediannikov O, Fenollar F, Socolovschi C, Diatta G, Bassene H, Molez J-F, et al. *Coxiella burnetii* in Humans and Ticks in Rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*. 6 avr 2010;4:e654.
10. ECDC. *Hyalomma marginatum* - Factsheet for experts [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/tick-factsheets/hyalomma-marginatum>
11. Santos-Silva MM, Vatansever Z. *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 (Figs. 139–141). In: Estrada-Peña A, Mihalca AD, Petney TN, éditeurs. *Ticks of Europe and North Africa: A Guide to Species Identification* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 16 oct 2020]. p. 349-54. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-63760-0\\_66](https://doi.org/10.1007/978-3-319-63760-0_66)
12. Trilar T. *H. marginatum* female laying eggs [Internet]. 2000 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: [http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN\\_Media-00043](http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN_Media-00043)
13. Stachurski F, Vial L. Installation de la tique *Hyalomma marginatum*, vectrice du virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, en France continentale | *Bulletin épidémiologique*. 29 juin 2018;(n°84):37-41.
14. Estrada-Peña A, Avilés MM, Reoyo MJM. A Population Model to Describe the Distribution and Seasonal Dynamics of the Tick *Hyalomma marginatum* in the Mediterranean Basin. *Transbound Emerg Dis*. 2011;58(3):213-23.
15. Kahl O, Alidousti I. Bodies of liquid water as a source of water gain for *Ixodes ricinus*

ticks (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol.* 1 déc 1997;21(12):731-46.

16. Estrada-Peña A. Climate, niche, ticks, and models: what they are and how we should interpret them. *Parasitol Res.* déc 2008;103 Suppl 1:S87-95.
17. McCoy KD, Boulanger N, éditeurs. *Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie* [Internet]. Marseille: IRD; 2015 [cité 19 oct 2020]. (Didactiques). Disponible sur: <http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010066505>
18. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 22 mai 1979;15(4):307-417.
19. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez P, Mazuelas D, Arizaga J, Crespo A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks from Migratory Birds, Morocco. *Emerg Infect Dis.* févr 2013;19(2):260-3.
20. Trilar T. Two copulating pairs on the cow [Internet]. 2002 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: [http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN\\_Media-00043](http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN_Media-00043)
21. Trilar T. Engorged female *Hyalomma marginatum* [Internet]. 2000 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: [http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN\\_Media-00043](http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN_Media-00043)
22. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* oct 2013;100(1):159-89.
23. Spengler JR, Estrada-Peña A, Garrison AR, Schmaljohn C, Spiropoulou CF, Bergeron É, et al. A chronological review of experimental infection studies of the role of wild animals and livestock in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res.* nov 2016;135:31-47.
24. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 1 déc 2004;64(3):145-60.
25. Trilar T. Massive infestation of cows [Internet]. 2002 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: [http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN\\_Media-00043](http://anthrenus.pms-lj.si/animalia/galerija.php?id=PMSL-PZFN_Media-00043)
26. Gale P, Stephenson B, Brouwer A, Martinez M, de la Torre A, Bosch J, et al. Impact of climate change on risk of incursion of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in livestock in Europe through migratory birds. *J Appl Microbiol.* févr 2012;112(2):246-57.
27. Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 22 juin 2017 [cité 16 oct 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479950/>
28. Jablonka W, Kotsyfakis M, Mizurini DM, Monteiro RQ, Lukszo J, Drake SK, et al. Identification and Mechanistic Analysis of a Novel Tick-Derived Inhibitor of Thrombin. *PLoS ONE* [Internet]. 5 août 2015 [cité 18 oct 2020];10(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526366/>
29. Dickson DL, Turell MJ. Replication and tissue tropisms of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in experimentally infected adult *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* sept 1992;29(5):767-73.
30. Nuttall PA, Jones LD, Labuda M, Kaufman WR. Adaptations of arboviruses to ticks. *J Med Entomol.* janv 1994;31(1):1-9.

31. Life\_cycle\_of\_ticks\_family\_ixodidae.PNG: Petaholmes Derivative work: Tbom824. Transovarial and transstadial transmission of the Ixodes tick. [Internet]. 2012. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Transovarian\\_and\\_Transstadial\\_Transmission.jpg?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Transovarian_and_Transstadial_Transmission.jpg?uselang=fr)
32. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to Hyalomma marginatum rufipes ticks. *Am J Trop Med Hyg.* juin 1994;50(6):676-81.
33. Shepherd AJ, Swanepoel R, Shepherd SP, Leman PA, Mathee O. Viraemic transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus to ticks. *Epidemiol Infect.* avr 1991;106(2):373-82.
34. Shepherd AJ, Leman PA, Swanepoel R. Viremia and antibody response of small African and laboratory animals to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* mai 1989;40(5):541-7.
35. Jones LD, Davies CR, Steele GM, Nuttall PA. A novel mode of arbovirus transmission involving a nonviremic host. *Science.* 14 août 1987;237(4816):775-7.
36. Nuttall PA, Labuda M. Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. *Adv Virus Res.* 2003;60:233-72.
37. Nuttall PA, Labuda M. Tick-host interactions: saliva-activated transmission. *Parasitology.* 2004;129 Suppl:S177-189.
38. Gordon SW, Linthicum KJ, Moulton JR. Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in two species of Hyalomma ticks from infected adults to cofeeding immature forms. *Am J Trop Med Hyg.* avr 1993;48(4):576-80.
39. Flusin O, Iseni F, Rodrigues R, Paranhos-Baccalà G, Crance J, Marianneau P, et al. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo: l'essentiel pour le praticien [Internet]. semanticscholar.org. 2010 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: /paper/La-fi%C3%A8vre-h%C3%A9morrhagique-de-Crim%C3%A9e-Congo%3A-l%27essentiel-Flusin-Iseni/d438416202c3a59c9981b31274e12e6438f718b5
40. Flusin O, Iseni F, Rodrigues R, Paranhos-Baccalà G, Crance J, Marianneau P, et al. Représentation schématique du virus VFHCC [Internet]. 2010 [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2010/70.5-6/429-438%20La%20fi%C3%A8vre%20h%C3%A9morrhagique%20de%20Crim%C3%A9e-Congo%20l%E2%80%99essentiel%20pour%20le%20praticien%20\(Flusin\).pdf](https://www.jle.com/fr/MedSanteTrop/2010/70.5-6/429-438%20La%20fi%C3%A8vre%20h%C3%A9morrhagique%20de%20Crim%C3%A9e-Congo%20l%E2%80%99essentiel%20pour%20le%20praticien%20(Flusin).pdf)
41. Andersson I, Simon M, Lundkvist A, Nilsson M, Holmström A, Elgh F, et al. Role of actin filaments in targeting of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. *J Med Virol.* janv 2004;72(1):83-93.
42. Sanchez AJ, Vincent MJ, Erickson BR, Nichol ST. Crimean-congo hemorrhagic fever virus glycoprotein precursor is cleaved by Furin-like and SKI-1 proteases to generate a novel 38-kilodalton glycoprotein. *J Virol.* janv 2006;80(1):514-25.
43. Sanchez AJ, Vincent MJ, Nichol ST. Characterization of the glycoproteins of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Virol.* juill 2002;76(14):7263-75.
44. Honig JE, Osborne JC, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome L RNA segment and encoded protein. *Virology.* 30 mars 2004;321(1):29-35.
45. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1 sept 2007;30(5):375-89.

46. Carroll SA, Bird BH, Rollin PE, Nichol ST. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Mol Phylogenet Evol.* 1 juin 2010;55(3):1103-10.
47. Atkinson B, Chamberlain J, Logue CH, Cook N, Bruce C, Dowall SD, et al. Development of a real-time RT-PCR assay for the detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* sept 2012;12(9):786-93.
48. Mild M, Simon M, Albert J, Mirazimi A. Towards an understanding of the migration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* janv 2010;91(Pt 1):199-207.
49. Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, Avšič T, Bino S, Christova I, et al. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Eurosurveillance [Internet].* 31 janv 2019 [cité 13 nov 2020];24(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386216/>
50. Deyde VM, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J Virol.* sept 2006;80(17):8834-42.
51. Vorou R, Pierroutsakos IN, Maltezou HC. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis.* oct 2007;20(5):495-500.
52. Chamberlain J, Cook N, Lloyd G, Mioulet V, Tolley H, Hewson R. Co-evolutionary patterns of variation in small and large RNA segments of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* déc 2005;86(Pt 12):3337-41.
53. Burt FJ, Paweska JT, Ashkettle B, Swanepoel R. Genetic relationship in southern African Crimean-Congo haemorrhagic fever virus isolates: evidence for occurrence of reassortment. *Epidemiol Infect.* sept 2009;137(9):1302-8.
54. Morikawa S, Saijo M, Kurane I. Réassortiment génétique possible du segment M-ARN entre des régions géographiquement éloignées [Internet]. 2007 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147957107000641?via%3Dihub>
55. Chare ER, Gould EA, Holmes EC. Phylogenetic analysis reveals a low rate of homologous recombination in negative-sense RNA viruses. *J Gen Virol.* 2003;84(10):2691-703.
56. Hewson R, Chamberlain J, Mioulet V, Lloyd G, Jamil B, Hasan R, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide. *Virus Res.* 15 juin 2004;102(2):185-9.
57. Messina JP, Pigott DM, Golding N, Duda KA, Brownstein JS, Weiss DJ, et al. The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* août 2015;109(8):503-13.
58. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* avr 2006;6(4):203-14.
59. Hoogstraal H. Review Article: The Epidemiology of Tick-Borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 22 mai 1979;15(4):307-417.
60. Dreshaj S, Ahmeti S, Ramadani N, Dreshaj G, Humolli I, Dedushaj I. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southeastern Europe and neighboring countries: a public health risk for the European Union? *Travel Med Infect Dis.* avr 2016;14(2):81-91.
61. Monsalve Arteaga L, Muñoz Bellido JL, Vieira Lista MC, Vicente Santiago MB, Fernández Soto P, Bas I, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus-specific antibody detection in blood donors, Castile-León, Spain, summer 2017 and 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2020;25(10).

62. Mercier A, Vial L, Stachurski F, Cauchard J. Déclaration de deux cas humains de fièvre hémorragique de Crimée-Congo en Espagne - point de situation 2016-01 au 05 septembre 2016 [Internet]. Plateforme ESA - Epidemiosurveillance en santé animale. 2016 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.plateforme-esa.fr/article/declaration-de-deux-cas-humains-de-fievre-hemorragique-de-crimee-congo-en-espagne-point-de>
63. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. *Int J Infect Dis.* mai 2017;58:82-9.
64. OMS. Crimean-Congo haemorrhagic fever [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/crimean-congo-haemorrhagic-fever>
65. Christova I, Gladnishka T, Taseva E, Kalvatchev N, Tsergouli K, Papa A. Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Bulgaria. *Emerg Infect Dis.* janv 2013;19(1):177-9.
66. Papa A, Sidira P, Larichev V, Gavrilova L, Kuzmina K, Mousavi-Jazi M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Greece. *Emerg Infect Dis.* févr 2014;20(2):288-90.
67. Ince Y, Yasa C, Metin M, Sonmez M, Meram E, Benkli B, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infections reported by ProMED. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* sept 2014;26:44-6.
68. Spengler JR, Bente DA, Bray M, Burt F, Hewson R, Korukluoglu G, et al. Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res.* févr 2018;150:137-47.
69. Negrodo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, et al. Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *N Engl J Med.* 13 2017;377(2):154-61.
70. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IOM, Niang M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis.* déc 2004;10(12):2143-9.
71. Aradaib IE, Erickson BR, Karsany MS, Khristova ML, Elageb RM, Mohamed MEH, et al. Multiple Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains Are Associated with Disease Outbreaks in Sudan, 2008–2009. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 31 mai 2011 [cité 16 nov 2020];5(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104971/>
72. Morvan J. Un cas humain de fièvre hémorragique de Crimée-Congo est signalé en Afrique du Sud [Internet]. Un cas humain de fièvre hémorragique de Crimée-Congo est signalé en Afrique du Sud. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/15201-un-cas-humain-de-fievre-hemorragique-de-crimee-congo-est-signale-en-afrique-du-sud>
73. Niazi A-U-R, Jawad MJ, Amirnadjad A, Durr PA, Williams DT. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Herat Province, Afghanistan, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(8):1596-8.
74. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M, Ataie B, Adibi P. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran. *Am J Trop Med Hyg.* oct 2009;81(4):675-8.
75. Blair PW, Kuhn JH, Pecor DB, Apanaskevich DA, Kortepeter MG, Cardile AP, et al. An Emerging Biothreat: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Southern and Western Asia. *Am J Trop Med Hyg.* janv 2019;100(1):16-23.
76. Mostafavi E, Haghdoost A, Khakifirouz S, Chinikar S. Spatial analysis of Crimean

- Congo hemorrhagic fever in Iran. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2013;89(6):1135-41.
77. Patel AK, Patel KK, Mehta M, Parikh TM, Toshniwal H, Patel K. First Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in India. *J Assoc Physicians India.* sept 2011;59:585-9.
  78. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* sept 2012;12(9):722-6.
  79. De Liberato C, Frontoso R, Magliano A, Montemaggiori A, Autorino GL, Sala M, et al. Monitoring for the possible introduction of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Italy based on tick sampling on migratory birds and serological survey of sheep flocks. *Prev Vet Med.* 1 janv 2018;149:47-52.
  80. Öncü S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An overview. *Virol Sin.* 1 août 2013;28(4):193-201.
  81. Goldfarb LG, Chumakov MP, Myskin AA, Kondratenko VF, Reznikova OY. An epidemiological model of Crimean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg.* mars 1980;29(2):260-4.
  82. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* juin 1989;11 Suppl 4:S801-806.
  83. Emmerich P, Mika A, von Possel R, Rackow A, Liu Y, Schmitz H, et al. Sensitive and specific detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV)-Specific IgM and IgG antibodies in human sera using recombinant CCHFV nucleoprotein as antigen in  $\mu$ -capture and IgG immune complex (IC) ELISA tests. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):e0006366.
  84. Sas MA, Comtet L, Donnet F, Mertens M, Vatansever Z, Tordo N, et al. A novel double-antigen sandwich ELISA for the species-independent detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-specific antibodies. *Antiviral Res.* 2018;151:24-6.
  85. Cherenov IV, Galimzianov KM, Sologub TV, Romantsov MG, Lokteva OM, Kovalenko AL. [Efficacy of antiviral agents in the treatment of Crimean hemorrhagic fever]. *Klin Med (Mosk).* 2012;90(4):59-62.
  86. Keshtkar-Jahromi M, Kuhn JH, Christova I, Bradfute SB, Jahrling PB, Bavari S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* mai 2011;90(2):85-92.
  87. Van Eeden PJ, Van Eeden SF, Joubert JR, King JB, Van de Wal BW, Michell WL. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients. 1985 [cité 16 nov 2020]; Disponible sur: <https://scholar.sun.ac.za:443/handle/10019.1/7499>
  88. Vassilenko SvjatoslavM, Vassilev TchavdarL, Bozadjiev LudmilG, Bineva IlinaL, Kazarov GavrilZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *The Lancet.* 31 mars 1990;335(8692):791-2.
  89. Dowall SD, Carroll MW, Hewson R. Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Vaccine.* 20 oct 2017;35(44):6015-23.
  90. Mousavi-Jazi M, Karlberg H, Papa A, Christova I, Mirazimi A. Healthy individuals' immune response to the Bulgarian Crimean-Congo hemorrhagic fever virus vaccine. *Vaccine.* 28 sept 2012;30(44):6225-9.
  91. De La Fuente J, Kocan KM, Contreras M. Prevention and control strategies for ticks and pathogen transmission. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* avr 2015;34(1):249-64.

92. Ahmed AA, McFalls JM, Hoffmann C, Filone CM, Stewart SM, Paragas J, et al. Presence of broadly reactive and group-specific neutralizing epitopes on newly described isolates of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol.* déc 2005;86(Pt 12):3327-36.
93. Dufour B, Audigé L. A proposed classification of veterinary epidemiosurveillance networks. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* déc 1997;16(3):746-58.
94. Lucas N, Lapôtre O. L'épidemiosurveillance en santé animale [Internet]. 2015 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/lepidemiosurveillance-en-sante-animale>
95. Lucas N, Lapôtre O. La surveillance en santé animale [Internet]. 2015 juin [cité 19 oct 2020] p. 76. Report No.: 14067. Disponible sur: [https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/cgaaer\\_14067\\_2015\\_rapport.pdf](https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/cgaaer_14067_2015_rapport.pdf)
96. Dufour B, Hendrikx P, Leblond A. Surveillance des maladies vectorielles : méthodes, avantages et limites. *Bull Académie Vét Fr.* 2015;(1):43.
97. Boyard C. Facteurs environnementaux de variation de l'abondance des tiques *Ixodes ricinus* dans des zones d'étude modèles en Auvergne [Internet] [phdthesis]. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II; 2007 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00930307>
98. EDENext / Projets - UMR ASTRE [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://umr-astre.cirad.fr/recherche/projets/edenext>
99. Lancelot R. EDENext: haro sur les tiques, insectes, rongeurs, autres vecteurs et réservoirs de maladies émergentes - CIRAD [Internet]. 2011 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cirad.fr/actualites/toutes-les-actualites/communiqués-de-presse/2011/maladies-emergentes>
100. OMS. OMS | Règlement sanitaire international (2005) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/ihr/9789241596664/fr/>
101. Formenty DVM P, Schnepf G, Gonzalez-Martin F, Bi Z. International Surveillance and Control of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outbreaks. In: Ergonul O, Whitehouse CA, éditeurs. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [cité 19 oct 2020]. p. 295-303. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6\\_22](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_22)
102. OMS. OMS | Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/outbreaknetwork/fr/>
103. OMS. WHO | Global Early Warning System for Major Animal Diseases, including Zoonoses (GLEWS) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/zoonoses/outbreaks/glews/en/>
104. OMS, INFOSAN, FAO. Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments (INFOSAN) - Note d'information INFOSAN numero 6/2007 [Internet]. 2007 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_06\\_GLEWS\\_Sept07\\_fr.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_06_GLEWS_Sept07_fr.pdf)
105. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control Crimean-Congo haemorrhagic fever. Stockholm: ECDC; 2019 p. 3. (ECDC).
106. Rigaudeau Sophie, Bricaire François, Bossi Philippe Philippe. Fièvres hémorragiques virales, possibilité d'utilisation bioterroriste. *Presse Médicale.* 1 janv 2005;34(2, Part 2):169-76.

107. Willadsen P. Tick control: thoughts on a research agenda. *Vet Parasitol.* 31 mai 2006;138(1-2):161-8.
108. Zenner L, Drevon E. Contrôle et lutte chimique contre les tiques. *Le Point Vétérinaire.* 1 janv 2003;(235).
109. Pound JM, Miller JA, George JE, Lemeilleur CA. The « 4-poster » passive topical treatment device to apply acaricide for controlling ticks (Acari: Ixodidae) feeding on white-tailed deer. *J Med Entomol.* juill 2000;37(4):588-94.
110. Boulanger N, Stachurski F. 9. Contrôle des populations de tiques et prévention : aspects vétérinaires et humains. In: McCoy KD, éditeur. *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie* [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 18 oct 2020]. p. 259-78. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9060>
111. Cuisance D, Barre N, De Deken R. Ectoparasites des animaux : méthodes de lutte écologique, biologique, génétique et mécanique: -EN- -FR- -ES-. *Rev Sci Tech OIE.* 1 déc 1994;13(4):1305-56.
112. Sonenshine DE. Pheromones and other semiochemicals of ticks and their use in tick control. *Parasitology.* 2004;129 Suppl:S405-425.
113. Whitehouse CA. Risk Groups and Control Measures for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, éditeurs. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2007 [cité 19 oct 2020]. p. 273-80. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_20)
114. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksali I, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* sept 2012;12(9):805-11.
115. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA, Shepherd SP. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (Nairovirus, family Bunyaviridae) infection in birds. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(6):1004-7.
116. OMS. Crimean-Congo haemorrhagic fever [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever>
117. Maltezou HC, Maltezos E, Papa A. Contact tracing and serosurvey among healthcare workers exposed to Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11-12):877-80.
118. OMS. OMS | Mesures de Base contre les infections associées aux soins [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/resources/publications/standardprecautions/fr/>
119. Gozel MG, Dokmetas I, Oztop AY, Engin A, Elaldi N, Bakir M. Recommended precaution procedures protect healthcare workers from Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2013;17(11):e1046-1050.
120. Camus D, Chidiac C. BEH: Bulletin épidémiologique hebdomadaire - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2020 (à l'attention des professionnels de santé). 19 mai 2020;Hors-série.
121. Elmhalli FH, K P, J O, Tg J. Acaricidal effects of *Corymbia citriodora* oil containing para-menthane-3,8-diol against nymphs of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol.* 24 janv 2009;48(3):251-62.
122. Onyett H. Preventing mosquito and tick bites: A Canadian update. *Paediatr Child*

Health. 2014;19(6):326-8.

123. Morsure de tique et prévention de la maladie de Lyme : que faire ? [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/morsures-griffures-piqures/morsure-tique-maladie-de-lyme-que-faire>

124. HAS. Prévention des maladies vectorielles à tiques. 2018.

125. Signalement tique | Citique [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.citique.fr/signalement-tique/>

126. Accueil Ephytia [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/Home/index>

127. ARS N-A. Représentation schématique de l'utilisation d'un tire-tique manuel [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://images.app.goo.gl/11Dr7C8Gx3j5Egeq5>

128. Charlesworth S. Removal of a Tick [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://extension.entm.purdue.edu/publichealth/images/downloads/remove-a-tick.jpg>

129. Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies. *Antiviral Res.* août 2017;144:93-119.

## **RESUME**

**TITRE :** ASPECTS VECTORIELS, CLINIQUES, EPIDEMIOLOGIQUES ET PREVENTIFS D'UNE PATHOLOGIE ZOONOTIQUE : LA FIEVRE HEMORRAGIQUE DE CRIMEE-CONGO

### **RESUME :**

Parmi toutes les fièvres hémorragiques virales recensées, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo est l'une des plus importantes, mais également l'une des plus préoccupantes.

Cette zoonose, due au Virus de la fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (VFHCC), est principalement transmise par une tique : *Hyalomma marginatum*. Encore méconnue en France, elle est reconnaissable par sa grande taille et l'aspect rayé de ses pattes. Ces tiques présentent des cycles biologiques complexes, et leur expansion est croissante, favorisée par le rôle joué par les hôtes animaux.

Apparue au cours de la Seconde Guerre Mondiale et pouvant être mortelle, l'incidence croissante de cette pathologie s'inscrit dans un contexte de mondialisation et de changements climatiques, favorisant la circulation des parasites dans de nouvelles aires de répartition et le développement de la maladie dans de nouvelles régions du monde.

La variabilité du VFHCC, la difficulté de dépistage à grande échelle, et l'absence de traitement thérapeutique et de vaccin préventif constituent actuellement un risque pour la santé publique.

A ce jour, la surveillance nationale, européenne et mondiale à l'aide d'outils collaboratifs entre les états permet de faire remonter de nombreuses informations et d'anticiper de futurs foyers de maladie. Mais ce suivi est loin d'être exhaustif, en raison de l'inégalité des moyens mis en œuvre dans ces outils de surveillance.

Le pharmacien d'officine est donc un acteur indispensable dans la prévention et la délivrance de conseils appropriés.

A l'avenir, il est donc primordial d'accroître la coopération internationale pour développer des moyens de surveillance de la maladie chez les hommes et les animaux, de lutte anti-vectorielle, de traitements spécifiques et préventifs novateurs et efficaces et peut mettre à disposition des tests diagnostic à grande échelle dans les zones endémiques afin de répondre aux risques de développement de cette pathologie.

### **MOTS CLEFS :**

Zoonose ; fièvre hémorragique virale ; fièvre hémorragique de Crimée-Congo ; *Hyalomma marginatum* ; pharmacien d'officine ; santé publique.

---

**TITLE :** VECTORIAL, CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND PREVENTIVE ASPECTS OF A ZOONOTIC DISEASE: CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER

### **ABSTRACT :**

Of all the viral hemorrhagic fevers recorded, Crimean-Congo hemorrhagic fever is one of the most important, but also one of the most worrying.

This zoonosis, caused by the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (VFHCC), is mainly transmitted by a tick : *Hyalomma marginatum*. Still unknown in France, it is recognizable by its large size and the striped appearance of its legs. These ticks have complex biological cycles, and their expansion is increasing, favored by the role played by animal hosts.

Appeared during the Second World War and which can be fatal, the increasing incidence of this pathology is part of a context of globalization and climate change, favoring the circulation of parasites in new areas of distribution and the development of the disease. in new parts of the world.

The variability of VFHCC, the difficulty of large-scale screening, and the lack of therapeutic treatment and preventive vaccine currently pose a risk to public health.

To date, national, European and global surveillance using collaborative tools between states has made it possible to bring back a lot of information and to anticipate future outbreaks of disease. But this monitoring is far from being exhaustive, due to the inequality of the means implemented in these monitoring tools.

The dispensary pharmacist is therefore an essential player in prevention and in providing appropriate advice.

In the future, it is therefore essential to increase international cooperation to develop means of disease surveillance in humans and animals, of vector control, of specific and preventive innovative and effective treatments and to make available large-scale diagnostic tests in endemic areas in order to respond to the risk of developing this pathology.

### **KEYWORDS :**

Zoonosis ; viral hemorrhagic fever ; Crimean-Congo hemorrhagic fever ; *Hyalomma marginatum* ; pharmacist ; public health.