

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
École Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
en
Médecine vétérinaire
THÈME

**Étude épidémiologique de la fièvre hémorragique de
Crimée Congo**

Présenté par :
Melle BOUAGACHE Ferial
Melle KHELIL Sarah

Soutenu publiquement, le 12 juillet 2023 Devant le jury :

Mr KHELAF DJAMEL	PROFESSEUR(ENSV)	Président
Mr BAROUDI DJAMEL	MCA (ENSV)	Examineur
Mme BAAZIZI RATIBA	MCA (ENSV)	Promotrice

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

*Tout d'abord DIEU le tout-puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience
d'accomplir ce modeste travail.*

*À nos parents pour l'éducation qu'ils nous ont prodiguée avec tous les moyens et au prix de tous
les sacrifices qu'ils ont consentis à notre égard, pour le sens du devoir qu'ils nous ont enseigné
depuis notre enfance.*

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre Directrice de mémoire, Docteur
BAAZIZI Ratiba. Nous la remercions de nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.*

*Nos profonds remerciements vont également aux membres du jury, monsieur le président du
jury Professeur KHELAF Djamel et monsieur l'examineur Docteur BAROUDI Djamel, qui
ont accepté d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous les enseignants de l'école vétérinaire,
intervenants tout au long de notre parcours et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs
écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous
rencontrer et répondre à nos questions durant nos recherches.*

*Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous celles et ceux,
qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce
mémoire.*

Sarah, Ferial.

Dédicace

A MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste

travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MA GRAND MERE 'AYI' AZIZEN

La prunelle de mes yeux, qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A MES CHERS ET ADORABLE FRERES ET SŒURS

Melissa, la douce au cœur si grand et Mohamed(moumouh) mon petit frère que j'adore, que j'aime profondément. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde, je vous aime inconditionnellement

A Mes sœurs et frères de cœurs

Rachda, Roumaïssa, Dihia, Nadine, fériel, Sérine,

A mes cher(e)s amie(s)

Mes pispis :Prince Rafik , pitchou, Abdou, kenza d'amour . Ma kiki, ma tinky (khaoula), Mouna .En souvenir de notre amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Un remerciement particulier à mon amie Fériel ('mon binôme' pour son amitié sincère et profonde, son soutien, son aide, ses encouragements, la bonne contribution de ce travail ainsi qu'à sa famille

A Toute la Promotion «2018/2023», En souvenir de nos efforts communs.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé de bonheur et de réussite.

Toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail (lilia,jacobe,kenza Ig,kenza Ach), à tous ceux que j'ai omis de citer.

Sarah

Dédicace

A MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera pour toujours.

Que ce modeste

travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MES CHERS FRÈRES

Mehdi, Amine et mon petit safirou, mes piliers dans la vie que j'aime profondément. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde, je vous aime inconditionnellement

A Ma belle sœur et sa famille

Belle soeur mais aussi grande soeur merci d'être à mes côtés pour me soutenir et m'orienter

A mes cher(e)s amie(s)

En souvenir de notre amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et de mon affection la plus sincère.

Et un remerciement particulier à ma deuxième sœur de cœur ("ma binôme" pour son amitié sincère et profonde, son soutien, son aide, ses encouragements et au moments exceptionnel passer ensemble à réaliser ce travail ainsi qu'à sa famille

A

Toute la Promotion «2018/2023», En souvenir de nos efforts communs.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous souhaite une vie pleine de santé de bonheur et de réussite.

Toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail (lilia,jacobe,kenza Ig,kenza Ach) et à tous ceux que j'ai omis de citer.

Feriel

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Je, soussignée **M^{elle} KHELIL Sarah**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, j'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire de fin d'étude.

Signature

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Je, soussignée **M^{elle} BOUAGACHE feriel**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, j'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire de fin d'étude.

Signature



Tables des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur la maladie de Crimée-Congo.	
1 .1 Maladie de Crimée-Congo	
1.1.1. Définition.....	4
1.1.2. Historique	5
1 .2 Agent pathogène responsable de la maladie	
1.2.1. Taxonomie.....	7
1.2.2. Structure et caractéristiques.....	8
1.2.3. Viabilité et stabilité.....	10
1.2.4. Cycle de réplication du virus.....	11
1 .3 vecteur responsable de la maladie	
1.3.1. Le vecteur	
1.3.1.1. Classification.....	14
1.3.1.2. Morphologie.....	15
1.3.2. Cycle de reproduction.....	17
1.3.3. Biologie	
1.3.3.1. Dynamique.....	20
1.3.3.2. Facteurs influençant la dynamique.....	20
1.3.4. Distribution géographique.....	23
1 .4 Pathogénie.....	25
1 .5 Eléments de suspicion de la maladie de Crimée-Congo	
1.5.1. Symptômes.....	27
1.5.2. Lésions.....	30

Chapitre 2 : Étude épidémiologique de la FHCC.

2.1. Epidémiologie descriptive :

2.1.1. Répartition géographique dans le monde.....	32
2.1.2. Importance de la maladie :	
2.1.2.1. Importance médicale.....	35
2.1.2.2. Importance épidémiologique.....	35
2.1.2.3. Importance hygiénique.....	36
2.1.2.4. Importance économique et sociale.....	36
2.1.3. Espèces et animaux concernés.....	37
2.2. Epidémiologie analytique :	
2.2.1. Mode de transmission.....	39
2.2.2. Source de contagion	43
2.2.3. Facteurs de réceptivité et de sensibilité.....	44
2.3. Diagnostic de la pathologie de Crimée-Congo	
2.3.1. Diagnostic épidémioclinique.....	46
2.3.2. Diagnostic expérimental.....	47
2.3.3. Diagnostic lésionnel.....	52
2.3.4. Diagnostic différentiel.....	52
2.4. Traitement.....	55
2.5. Mesures prophylactiques :	
2.5.1. Sur le plan médical.....	57
2.5.2. Sur le plan sanitaire.....	57
Conclusion.....	60

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la classification actuelle du VFHCC.....	7
Figure 2 : Structure du virus.....	8
Figure 3 : Génome du VFHCC.....	9
Figure 4 : Schéma qui représente les différents segments du génome viral et les protéines qu'ils codent.....	10
Figure 5 : Cycle de VFHCC.....	13
Figure 6 : Hyalomma marginatum marginatum partie ventrale et dorsale identifié au laboratoire...	14
Figure 7 : Adultes de Hyalomma marginatum.....	15
Figure 8 : Pièces buccales d'une tique de la famille des Ixodidae.....	16
Figure 9 : Morphologie générale schématique d'une tique Ixodidae.....	17
Figure 10 : Œufs pondus par la femelle H.marginatum.....	18
Figure 11 : Cycle des tiques du genre Hyalomma et son implication dans le cycle épidémiologique du VFHCC.....	19
Figure 12 : Carte de répartition géographique actuelle connue pour Hyalomma marginatum de mars 2023.....	24
Figure 13 : Présence d'ecchymoses sur le corps d'un patient atteint de FHCC.....	28
Figure 14 : Evolution clinique de la FHCC.....	29
Figure 15 : Carte de la répartition mondiale du virus de la fièvre de Crimée-Congo (VFHCC)...	34
Figure 16 : Transmission verticale chez la tique Hyalomma Marginatum.....	40
Figure 17 : Transmission horizontale de l'hôte préalablement infecté vers la tique.	41
Figure 18 : Transmission horizontale de la tique infectée vers l'hôte non virémique.....	41
Figure 19 : Transmission "Co-feeding" chez la tique.....	42
Figure 20 : Le cycle de transmission du VFHCC, Les cases indiquent les voies de transmission...	42
Figure 21 : La présence d'anticorps lors d'infection par le VFHCC.....	50

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Facteurs biologiques prédictifs de mortalité de la FHCC.....	51
<u>Tableau 2</u> : Diagnostic différentiel de la FHCC.....	53

Liste des abréviations

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.

FHCC : Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

LDH : Lactate déshydrogénase

mm : Millimètre

NFS : Numération de la Formule Sanguine

nm : Nanomètre

NP : Nucléoprotéine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RdRp : ARN polymérase ARN dépendante

RNP : Ribonucléoprotéine

VFHCC : Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo

°C : Degré Celsius

Résumé

La documentation initiale de cette maladie s'est produite dans les années 1940 sur la péninsule de Crimée, qui connaissait une épidémie de fièvres hémorragiques intenses. Par la suite, le virus responsable de cette maladie a reçu le nom de virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) d'après le virus du Congo, identifié en 1956 et possédant des antigènes identiques. Ce virus est classé dans le genre Nairovirus de la famille des Bunyaviridae. Il s'agit d'un virus de taille importante avec une structure d'ADN double brin, enfermé dans une enveloppe.

La répartition géographique du virus est étroitement liée à la distribution de ses principales espèces de tiques vectrices. Ces tiques appartiennent principalement au genre *Hyalomma*, mais peuvent également être trouvées dans les genres *Dermacentor* et *Rhipicephalus*. Le virus est répandu en Afrique, en Europe et en Asie occidentale, mais est notamment absent des Amériques. Au sein des populations de tiques, le virus est capable de persister par diverses méthodes de transmission, y compris la transmission transstadiale et transovarienne, ainsi qu'occasionnellement par transmission vénérienne. De plus, des cas de transmission pendant les repas ont été enregistrés.

Il y a peu de données publiées concernant la prévalence du virus chez les tiques, ce qui donne des résultats variables (allant de 0,7 % à 33 %) selon la méthode de détection utilisée et les espèces de tiques examinées. Le virus est connu pour circuler dans la nature à travers un cycle enzootique impliquant de nombreux hôtes vertébrés, dans lequel sa présence ne provoque pas de symptômes ; seuls les humains développent la maladie. Les principaux hôtes vertébrés comprennent les lièvres, les hérissons, les rongeurs, ainsi que les animaux domestiques tels que les bovins, les moutons, les chèvres, les chevaux et les porcs. Les hôtes domestiques sont considérés comme des hôtes amplificateurs du virus, car ils restent virémiques pendant au moins une semaine après avoir été infectés et produisent des anticorps spécifiques, qui peuvent être identifiés par des tests sérologiques.

La transmission se fait principalement par les piqûres de tiques chez l'homme. Cependant, il existe également un risque potentiel d'infection par contact avec les fluides corporels ou les tissus infectés d'animaux virémiques. La CCHF se caractérise par des épidémies saisonnières chez l'homme, ce qui permet d'identifier des zones spécifiques d'infection.

Cette maladie est considérée comme émergente dans la nature. La manifestation clinique de la FHCC se traduit par un début fébrile pouvant évoluer vers un syndrome hémorragique fatal dans 50 % des cas. Dans l'épidémiologie, la Turquie est aujourd'hui devenue un épicode de la maladie, avec environ 1 000 cas signalés chaque année au cours de la dernière décennie. Ce changement est probablement dû à des erreurs de diagnostic antérieures, ainsi qu'à des changements dans les écosystèmes et à la réoccupation de terres agricoles abandonnées.

Abstract:

The initial documentation of this disease occurred in the 1940s on the Crimean peninsula, which was experiencing an epidemic of intense hemorrhagic fevers. Subsequently, the virus responsible for this disease was named Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) after the Congo virus, identified in 1956 and possessing identical antigens. This virus is classified in the Nairovirus genus of the Bunyaviridae family. It is a large virus with a double-stranded DNA structure, enclosed in an envelope.

The geographical distribution of the virus is closely linked to the distribution of its main vector tick species. These ticks mainly belong to the Hyalomma genus, but can also be found in the Dermacentor and Rhipicephalus genera. The virus is widespread in Africa, Europe and Western Asia, but is notably absent from the Americas. Within tick populations, the virus is able to persist through a variety of transmission methods, including transstadial and transovarial transmission, as well as occasional venereal transmission. In addition, cases of transmission during meals have been recorded.

There is little published data on the prevalence of the virus in ticks, yielding variable results (ranging from 0.7% to 33%) depending on the detection method used and the tick species examined. The virus is known to circulate in the wild through an enzootic cycle involving numerous vertebrate hosts, in which its presence causes no symptoms; only humans develop the disease. The main vertebrate hosts include hares, hedgehogs, rodents and domestic animals such as cattle, sheep, goats, horses and pigs. Domestic hosts are considered amplifying hosts for the virus, as they remain viremic for at least a week after infection, and produce specific antibodies that can be identified by serological tests.

Transmission is mainly via tick bites in humans. However, there is also a potential risk of infection through contact with infected body fluids or tissues of viremic animals. CCHF is characterized by seasonal epidemics in humans, making it possible to identify specific areas of infection.

The disease is considered to be emerging in nature. The clinical manifestation of CCHF is a febrile onset that can progress to a fatal hemorrhagic syndrome in 50% of cases. In epidemiology, Turkey has now become an epicenter of the disease, with around 1,000 cases reported annually over the past decade. This change is probably due to earlier misdiagnoses, as well as changes in ecosystems and the reoccupation of abandoned farmland.

ملخص

الوثائق الأولية لهذا المرض ظهرت في الأربعينيات على شبه جزيرة القرم التي شهدت تفشيًا لحمى شديدة النزف. وبعد ذلك، من الفيروس الكونغو، الذي تم (CCHFV) حصل الفيروس المسبب لهذا المرض على اسم فيروس حمى النزف القرم-الكونغوتحديده في عام 1956 ويحمل مستضدات متطابقة. يصنف هذا الفيروس في جنس النايروفيروس في عائلة البونيافيريديا. إنه فيروس ذو حجم كبير يحمل بنية حمض نووي مزدوجة الشريط محاط بغلاف

يتربط الانتشار الجغرافي للفيروس ارتباطًا وثيقًا بتوزيع انواع القراد الرئيسية التي تنقله. القراض الاساسي ينتمي الى جنس

Hyalomma و يعثر عليها أيضا في أجناس Dermacentor و Rhipicephalus.

ينتشر الفيروس في افريقيا واوروبا وغرب اسيا، ولكنه غائب بصورة خاصة في أميركتين.

داخل مجتمعات القراد يمكن الفيروس ان يستمر بواسطة الطرق النقل مختلفه، بما في ذلك النقل المتبادل والنقل عبر البيض فضلا عن النقل الجنسي في بعض الاحيان. بالإضافة الى ذلك، تم تسجيل حالات النقل اثناء تناول وجبات طعام.

هناك قليل من البيانات المنشورة حول انتشار الفيروس في القراد مما يؤدي الى نتائج متفاوتة (تتراوح بين 0.7% الى 33%) حسب طريقه الكشف المستخدمة وانواع القراض المدروسة، يعرف ان الفيروس يتداول في الطبيعة من خلال دوره حياه تضم العديد من الاحياء الفقارية، حيث لا يسبب وجوده اعراض. ان البشر هم فقط الذين يظهرون العدوى بالمرض.

تشمل الاحياء الفقارية الرئيسية الارانب والقنفذ والقوارض فضلا عن الحيوانات المنزلية مثل الماشية والاعنام والماعز والخيول والخنازير. تعتبر الحيوانات المنزلية مضخمات للفيروس حيث يظل لديها نشاط فيروسي في الدم لمدة اسبوع على الاقل بعد الإصابة وتنتج اجسام مضادة خاصة يمكن تحديدها وجودها من خلال الاختبارات المصلية.

يتم نقل المرض بشكل رئيسي الى الانسان عن طريق لدغات القيراد. ومع ذلك, يوجد ايضا خطر امكانيه الإصابة عن طريق التلامس مع سوائل الجسم او الأنسجة المصابة للحيوانات المصابة بالفيروس. يتميز بالتفشي السنوي عند البشر, مما يساعد على تحديد المناطق المعنية بالعدوى لمرض CCHF.

يُعتبر هذا المرض ظاهرةً طارئةً في الطبيعة. يتم تجليه السريري لـ FHCC عن طريق بدء حمى يمكن أن تتطور إلى متلازمة نزفية قاتلة في 50٪ من الحالات. من الناحية الوبائية، أصبحت تركيا اليوم مركزاً للمرض، حيث تم الإبلاغ عن حوالي 1000 حالة سنويًا خلال العقد الماضي. يُرجح أن هذا التغيير يرجع إلى أخطاء التشخيص السابقة، بالإضافة إلى التغيرات في البيئات واستعادة الأراضي الزراعية المهجورة.

Introduction

De nombreux virus sont susceptibles d'être transmis à l'Homme ou aux animaux par des tiques. La plupart appartiennent à trois familles virales transmises par des tiques Ixodes: les Bunyaviridae, les Flaviviridae et les Reoviridae. Les virus les plus importants en médecine humaine et vétérinaire sont : le virus de l'encéphalite à tiques (TBEV) endémique en Europe centrale et de l'Est, le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF), fièvre de la Vallée du Rift et fièvre hémorragique de Hantaan, le virus de la peste porcine africaine (ASF), fièvre hémorragique d'Omsk et fièvre de la forêt de Kyasanur.

Parmi ces maladies ; une a particulièrement suscité l'intérêt des chercheurs et des professionnels de la santé publique à travers le monde, de par son impact significatif sur la santé publique tant au niveau local que mondial, mais également politique, car le virus responsable appartient, selon l'ECDC, à la catégorie C de la liste des possibles agents utilisables dans le bioterrorisme, il s'agit de : la Fièvre hémorragique de crimée congo.

Cette fièvre tire son nom de la péninsule de Crimée où elle a été pour la première fois identifiée, et de la République du Congo où elle a été également observée, c'est une pathologie zoonotique intertropicale et intercontinentale, potentiellement mortelle ,causée par un virus (Nairovirus)appartenant à famille des Bunyaviridae transmise essentiellement par la tique *hyalomma marginatum*, 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, aux produits qui en sont issus (par exemple la viande, le lait, les œufs, etc.) et/ou à son environnement. »

Comme son nom l'indique, fièvre hémorragique, il s'agit d'une maladie grave, qui peut entraîner des symptômes sévères ; dont le plus notable est l'hémorragie.

Face à la propagation croissante de la FHCC et à son impact sur la santé humaine, **quels sont les principaux facteurs de risque et les modèles de propagation de la fièvre hémorragique de**

Crimée-Congo (CCHF) et comment ces éléments peuvent-ils informer les stratégies de prévention et de contrôle ? Il est impératif de mener des études épidémiologiques approfondies pour mieux comprendre les différents aspects de cette maladie.

Dans le cadre de ce mémoire, notre objectif principal sera d'explorer les caractéristiques épidémiologiques de la FHCC, notamment comment, où et quand elle se propage, ainsi que les populations les plus à risque.

Chapitre 1

1.1. Définition

FHCC est une maladie infectieuse, contagieuse et inoculable, considérée comme émergente à potentiel épidémique et l'une des menaces les plus importantes pour la santé publique à cause de son aspect zoonotique. Elle a été classée comme maladie à déclaration obligatoire par l'organisation mondiale de la santé.

C'est une arbovirose due à un virus connu sous le nom de virus de la FHCC qui selon l'ECDC est dans la catégorie C de la liste des possibles agents utilisables dans le bioterrorisme. Il est maintenu par transmission verticale et horizontale dans plusieurs genres de tiques (ixodidés) qui transmettent ce virus à divers mammifères sauvages et domestiques, ces derniers sont des réservoirs présentant une forme inapparente de la maladie, ce qui expose les préposés aux animaux, les travailleurs des abattoirs et les ouvriers agricoles aux risques les plus élevés, leurs provoquant un syndrome fébrile hémorragique parfois mortel.

Ce virus est également à l'origine d'infections à fort potentiel nosocomial faisant couramment des victimes chez le personnel soignant et il s'agit de la seule fièvre hémorragique arbovirale nosocomiale.

Le taux de mortalité de cette maladie pour laquelle il n'existe à ce jour ni traitement spécifique ni vaccin peut varier de 5% à 40%. (OMS., 2022)

1.1.2. Historique

Cette maladie hémorragique grave résultant de piqûres de tiques a été enregistrée pour la première fois au 12^e siècle. L'encyclopédie du Shah de Khwarezm détaillent un syndrome hémorragique transmis par des parasites arthropodes et des oiseaux, qui provoquait des saignements dans diverses parties du corps telles que le rectum, les gencives et leur présence dans l'urine et les vomissements. Au fil du temps, cette zoonose a été observée et enregistrée dans différentes régions d'Asie centrale, suggérant qu'elle évolue depuis des siècles.

Au cours de l'été 1944, la Crimée a été l'endroit où le premier cas enregistré de la maladie est apparu. Appelée fièvre hémorragique de Crimée, cette maladie fébrile aiguë, accompagnée d'hémorragies sévères et de chocs, a coûté la vie à 10 % des militaires soviétiques, tandis que des centaines d'autres sont tombés malades alors qu'ils travaillaient sur des terres agricoles désertes.

Au cours de cette période, d'une part, reconnaissant que le nombre de tiques augmentait de manière significative avec le nombre de lièvres et autres hôtes potentiels, d'autres parts de nombreux patients ont déclaré avoir été piqués par des tiques.

Ce n'est que plus tard, qu'en 1967 que le virus a été identifié lorsque Chumakov microbiologiste et virologue russe l'a isolé chez un patient en Ouzbékistan. Et ont réussi à déterminer l'étiologie virale de la FHCC, et la nature vectorielle de cette maladie zoonotique, transmise par les tiques.

Pour parvenir à cette conclusion, ils ont inoculé à des patients psychiatriques et à des volontaires militaires des ultrafiltrats de sérums de patients ou des suspensions filtrées de tiques. En 1968, la collaboration entre les experts soviétiques et américains M. P. Chumakov et Jordi Casals ont démontré les propriétés sérologiquement identiques des souches de virus provenant de patients humains atteints de FHCC et de cadavres, de mammifères et de tiques des régions, ces résultats ont pu démontrer que cette pathologie est transmissible.

En 1969, il a été reconnu que l'agent causal de la fièvre hémorragique de Crimée, endémique en Asie et en Russie, était identique à une maladie découverte en 1956 chez un patient à Sangani, au Congo belge. Le lien entre ces deux toponymes a conduit au nom actuel de la maladie et du virus: fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Des flambées épidémiques mineures ont suivi dans les oblasts d'Astrakhan (1953-1968) et de Rostov (1963-1971) en URSS, en Bulgarie (1953-1973) et au Pakistan en 1976.

Depuis la fin des années 1970, un grand nombre de cas a été notifié en arabie, au emirates arabes unis, en Irak, Oman, et au Pakistan. Ces dernières années, des cas de fièvre hémorragique ont été signalés en Afghanistan(2008/2012) en République islamique d'Iran(2003/2012) en Irak(1979/2010), au Pakistan(1976/2000 et 2012) et au Soudan(2010).

1.2. L'agent pathogène:

1.2.1. Taxonomie :

L'ordre Bunyvirales comprend plus de 500 espèces de virus qui causent des infections et des maladies chez de nombreux hôtes comprenant les plantes, les animaux et les humains. Actuellement, cet ordre est divisé en 12 familles : Arenaviridae, Hantaviridae, Nairoviridae, Peribunyaviridae et Phenuiviridae. Il convient de noter que la famille des Nairoviridae comprend des virus à ARN à trois segments, enveloppés et transmis par des tiques.

Elle est divisée en trois genres, dont le genre *Orthonairovirus*, qui contient plus de 40 virus répartis en 15 espèces. Les virus du genre *Orthonairovirus* infectent un large éventail d'hôtes, y compris les humains. En particulier, le VFHCC est le virus procaryote le plus pathogène connu de l'homme à ce jour.

Le virus de la FHCC est un virus de la famille des Bunyaviridae et appartient au genre *Nairovirus*. Ce genre regroupe 34 virus transmis par des tiques. Ils sont classés en 7 sérogroupes, dont les plus importants sont le groupe FHCC qui comprend le VFHCC et le virus Hazara ainsi que le groupe Nairobi Sheep Disease (NSD) ; et trois sont connus pour être pathogènes pour l'Homme: le VHFCC, ainsi que le Virus de Dugbe et le NSD (Nairobi Sheep Disease). (Whitehouse.,2004)

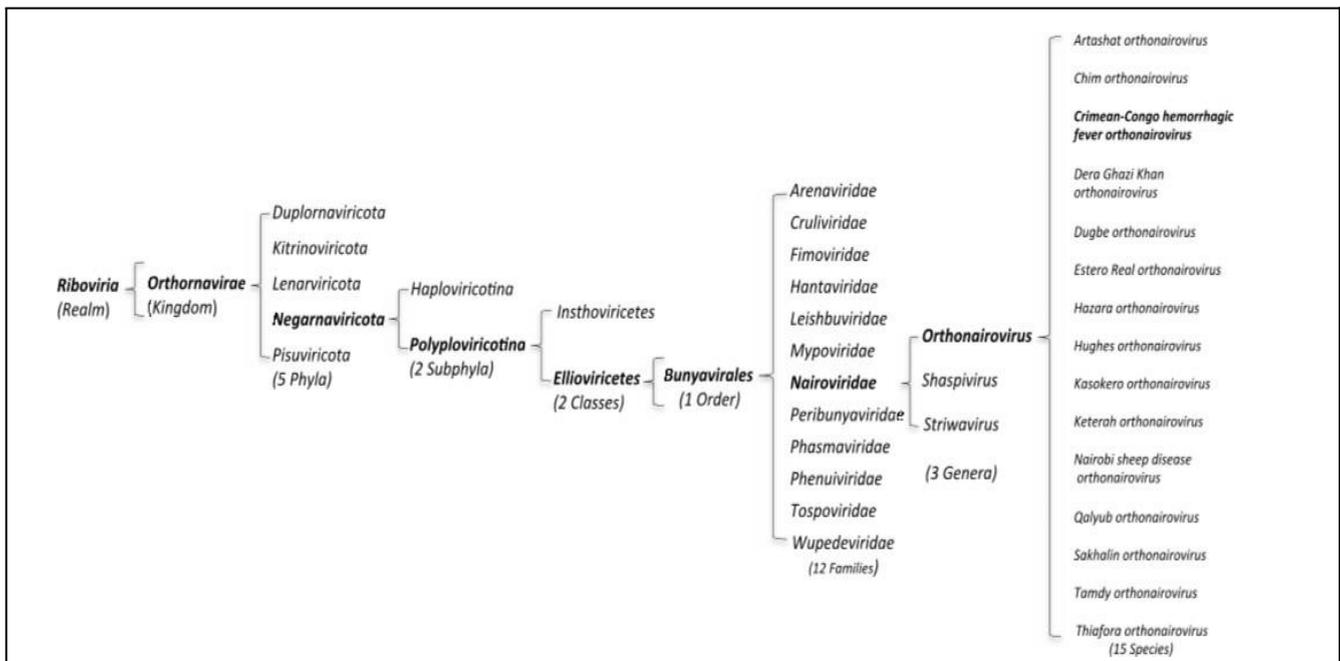


Figure 1: Représentation schématique de la classification actuelle du VFHCC. (ICTV.,2018)

1.2.2. Structure et caractéristiques :

Le virion du FHCC est une particule enveloppée, de forme sphérique, d'un diamètre d'environ 80-120 nm. Son enveloppe est une bicouche lipidique, dérivée de la cellule hôte, d'environ 5 à 7 nm d'épaisseur, dans laquelle sont enchâssées des glycoprotéines de 8 à 10 nm de longueur.

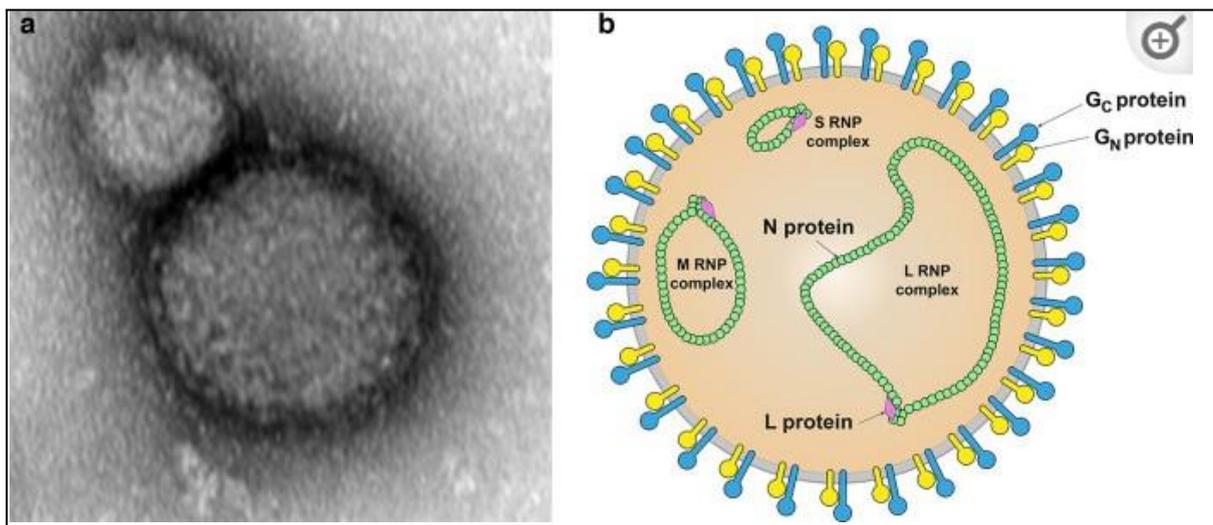


Figure 2 : Structure du virus (Garrison et al., 2020)

a) micrographie électronique à transmission d'une particule du virus de la FHCC.

b) illustration schématique d'une particule de Norovirus.

Son génome est constitué de trois brins d'ARN simple brin de polarité négative, organisés en trois ribonucléoprotéines (RNPs) circulaire à structure hélicoïdale du fait de la complémentarité des extrémités 5' et 3'.

Les 3 segments sont nommés dans l'ordre du plus petit au plus grand :(S), (M), (L).

Le petit segment (S) mesure environ 1,7 Kb code pour une nucléoprotéine *NP* de polarité négative, et sa fonction principale est la formation de RNP virales en encapsulant le génome viral, par une liaison de la *NP* avec l'ARN viral. De plus, en polarité positive, sur un cadre ouvert de lecture chevauchant celui de la *NP*, ce fragment code également une protéine non structurale appelée *NSs*.

Ce segment participe à la transcription et à la réplication virale.

Le segment milieu (M) mesure environ 5,3 Kb de long et code pour une polyprotéine GPC, dont la maturation est complexe, elle est clivée en deux glycoprotéines d'enveloppe Gn et Gc et une protéine hypervariable d'environ 250 acides aminés appelée domaine de type mucine et des protéines non structurales GP38, GP85, GP160 et NSm.

Dans la famille des Bunyaviridae, le Nairovirus possède le segment M qui est 30 à 50% plus grand.

Il joue un rôle essentiel pour l'immunité et la pathogénicité ainsi que pour le développement de vaccins.

Le grand segment (L) à une longueur d'environ 12,1 Kb et code pour une seule protéine L, ayant notamment le rôle d'ARN polymérase dépendante de l'ARN. Ce segment a pour rôle d'éliminer l'ubiquitine des protéines cellulaires, ce qui peut être utilisé pour contrecarrer le mécanisme antiviral de la cellule hôte.

Tous les fragments contiennent de courtes régions 5' et 3' non traduites de 55 à 170 bases, permettant une pseudo-circularisation du génome, et flanquant les régions codant les protéines virales.

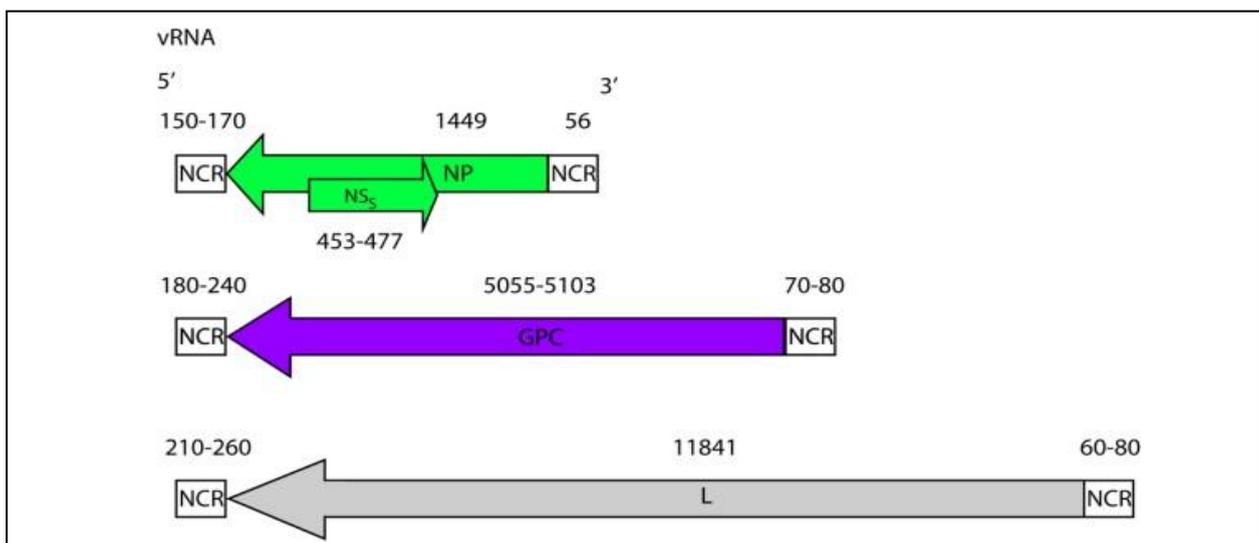


Figure 3 : Génome du VFHCC (Zivcec et al., 2016)

Le VFHCC possède un génome d'ARN monocaténaire tri-segmenté, de polarité négative. Le segment S (en vert, d'environ 1,6 kb) code la NP ; le segment M (en violet, d'environ 5,4 kb) code le GPC, et le segment L (en gris, d'environ 12,1 kb) code la protéine L. Le segment S code

également en sens positif une protéine non structurale, NSs. Les régions codantes sont flanquées de régions non codantes (NCR).

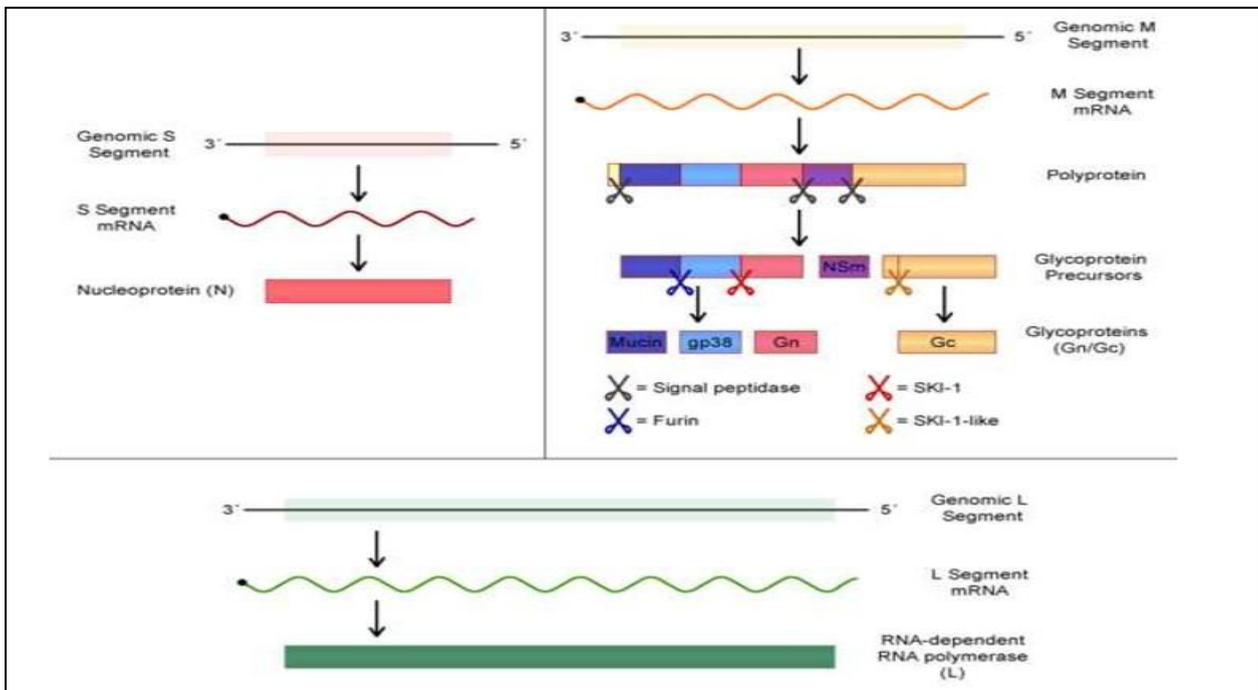


Figure 4 : Schéma qui représente les différents segments du génome viral et les protéines qu'ils codent.(Bente et al.,2013)

L'analyse des séquences génomiques du VFHCC a montré que les différentes souches virales isolées dans diverses régions du monde et au cours de plusieurs épidémies, présentaient une grande variabilité génétique.

1.2.3. Viabilité et stabilité :

SENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS : Sensible à la ribavirine in vitro.(Watts et al.,1989)

SENSIBILITÉ AUX DÉSINFECTANTS : Comme pour tous les virus à enveloppe lipidique, le VFHCC peut être inactivé par des fixateurs courants tels que le glutaraldéhyde, le formaldéhyde et le paraformaldéhyde, par des désinfectants à base de chlore tels que l'hypochlorite de sodium à 1 %, ainsi que par l'alcool à 70 %, le peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique et les composés iodoformes.(Heymann.,2004)

Les lieux et les objets qui ont été en contact avec des virus de la fièvre hémorragique peuvent généralement être désinfectés avec une dilution au 1/100 de solution d'hypochlorite de sodium.(Update.,1996)

Virus sensibles aux désinfectants couramment utilisés tels que l'eau de javel, glutaraldéhyde, formaldéhyde...

INACTIVATION PHYSIQUE : Il résiste à une congélation prolongée sur glace carbonique, mais devient inactif aux températures élevées (56°C pendant 30 minutes ou 60°C pendant 15 minutes), aux rayons ultraviolets (1200-3000 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$) et aux faibles pH (<6)(Krauss et al 2003).. Le virus ne peut pas survivre dans la viande vieillie(à cause du faible pH)(Zoonoses control.1996). Le virus peut également être inactivé dans de l'éthanol à 40 % durant 2 minutes.(Hardestam et al 2007)

SURVIE À L'EXTÉRIEUR DE L'HÔTE : Le virus est stable dans des conditions humides à 37°C pendant 7 heures, 20°C pendant 11 jours et 4°C durant 15 jours.(Hardestam et al 2007) Dans des conditions sèches, le virus est stable pendant au moins 90 minutes, mais moins de 24 heures.

1.2.4. Cycle de réplication du virus :

L'ensemble du cycle de réplication du virus se produit dans le cytoplasme infecté. Il n'y a pas de stade nucléaire.

1-Entré cellulaire :

Les glycoprotéines de surface Gn et Gc sont impliquées dans l'adhésion du virus aux récepteurs de surface cellulaire, son internalisation et sa fusion à la membrane endosomale.

À la surface de la cellule, la glycoprotéine Gc favoriserait l'entrée du VFHCC par une interaction avec la nucléoline, une protéine située principalement dans les nucléoles.

Le virus FHCC est ensuite englouti via un processus endocytaire dépendant de la clathrine. Il convient de mentionner que les récepteurs particuliers trouvés sur les cellules infectées n'ont pas encore été établis.

Lorsque le pH de l'endosome baisse, les glycoprotéines subissent des changements structurels, permettant aux membranes virales et endosomales de fusionner. La fusion qui s'ensuit libère le génome viral dans le cytosol.

2-Transcription, traduction et réplication :

Après le clivage de la nucléocapside (**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. En traduisant l'ARNm, des protéines virales sont générées, tandis que l'ARNc est utilisé comme modèle pour la production d'ARN viral (ARNv)(**E**). L'ARNv et les protéines qui se forment se combinent alors pour former de nouvelles nucléocapsides. Quant aux glycoprotéines, leur traduction se produit dans le réticulum endoplasmique (**F**), avec l'expression de précurseurs des glycoprotéines (PreGn et PreGc).

Les ARN viraux génomiques possèdent une particularité selon laquelle leur extrémité est monophosphorylée. Cet attribut a pour but d'échapper à la réponse immunitaire innée.

3-Maturation des glycoprotéines :

Après un second épisode traductionnel, les glycoprotéines traversent l'appareil de Golgi (G) pour subir des changements conformationnels conduisant à leur maturation (H).

4-Assemblage viral et sortie :

À l'heure actuelle, le processus d'assemblage des composants VFHCC et sa libération ne sont pas bien compris. Néanmoins, les nouveaux virions sont assemblés (I) une fois que la maturation des glycoprotéines est terminée, avant d'être acheminées vers la membrane plasmique (J). Enfin, ils sont libérés dans le milieu extérieur.

Ce schéma représente le cycle intracellulaire du VFHCC. Les différentes étapes du cycle sont décrites ci-dessous

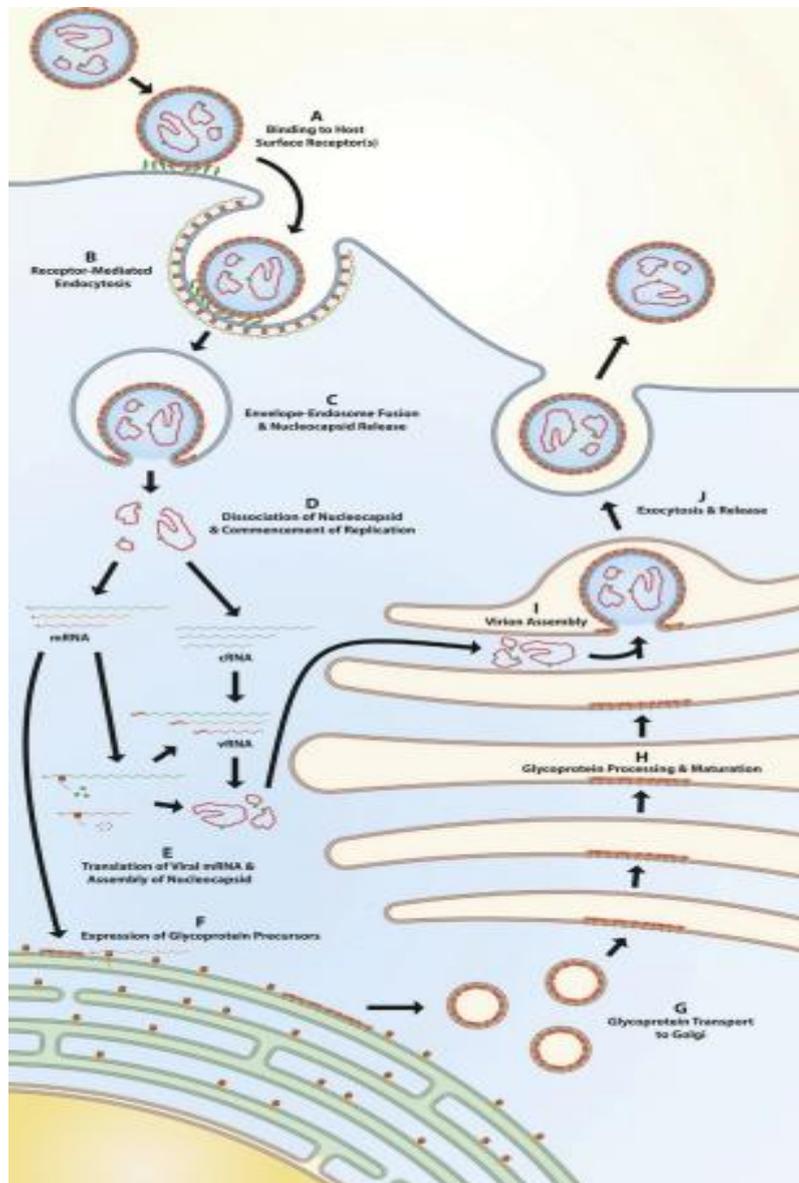


Figure 5 : Cycle de VFHCC (Bente et al.,2013)

(A) Attachement du virion au récepteur cellulaire.(B) Internalisation dépendante de la clathrine. (C)Fusion des membranes virale et endosomale permettant le relargage des RNP dans le cytosol. (D)Réplication des RNP et génération d'ARNm. (E) Traduction des ARNm en protéines virales. (F)Traduction du GPC au niveau du réticulum endoplasmique et maturation des glycoprotéines. (G)Transport des glycoprotéines dans l'appareil de Golgi. (H) Maturation des glycoprotéines. (I) Assemblage de nouveaux virions. (J) Exocytose et relargage des nouveaux virions.

1.3.1. Vecteur :

1.3.1.1. Classification :

L'établissement d'un foyer naturel permanent du VFHCC dans de nouvelles zones dépend de nombreuses variables complexes, notamment la présence et les densités de tiques.

Le VFHCC a été détectée chez de nombreux genres de tiques dures (Ixodidae) ,dont le mode de transmission à l'être humain se fait par piquûre. C'est un parasite du règne animal.Le virus VFHCC a été isolé majoritairement à partir de différentes tiques appartenant principalement au genre Hyalomma (plus communément la « tique à pattes rayées »), mais également sur des tiques du genre Amblyomma, Rhipicephalus (et ssp boophilus), Ixodes, Haemaphysalis ou Dermacentor .Les Hyalomma sont considérées comme les principales vectrices de ce virus,qui comprend 30 espèces.



Figure 6 :Tique Hyalomma marginatum adulte (Trilar.,2020)

Sa classe taxonomique entière se décompose en (Lecointe,Le Guyader.,2016) :

- Clade : Métazoaire
- Embranchement : Arthropode
- Sous-embranchement : Chélicérates
- Classe : Arachnide
- Sous-classe : Acarien

-Super ordre: Anactinatrichoïda

-Ordre : Ixodidés

-Sous ordre: Ixodina

-Famille : Ixodidae

-Genre : Hyalomma

- Espèce : Marginatum

1.3.1.2. Morphologie:

La tique *Hyalomma marginatum* est un parasite hématoophage macroscopique, identifiable par son long rostre et ses pattes bicolores (anneaux blanc aux niveau articulations), Les adultes non nourris mesurent environ 5 mm de long, la femelle gorgée, dont la cuticule est de couleur chamois avec des lignes blanchâtres bien visibles , mesure près de 2 cm et pèse 1 à 1,5 gramme.



Figure 7: Adultes de *Hyalomma marginatum*. De gauche à droite: femelle à jeun, femelle gorgée, mâle à jeun (Bulletin epidemiologique.,2018)

Selon la classification taxonomique ci-dessus, la tique *Hyalomma marginatum* possède un exosquelette et un corps segmenté avec des appendices bilatéralement symétriques et articulés : elle possède ainsi quatre paires de pattes symétriques.

Les tiques adultes ont leurs corps divisés en deux tagmes :

- Le gnathosome (ou capitulum ou prosome), constitue la partie antérieure terminale du corps, dont l'élément le plus important est le basis capituli. C'est celui-ci qui porte le rostre antérieur terminal, constitué de deux chélicères dorsaux, engainées se terminant en pseudopinces

intervenant dans la lésion de fixation par dilacération des tissus pendant la pénétration du rostre. C'est dans cette gaine que peuvent se rétracter les pseudopinces des chélicères. Au niveau ventral, on retrouve les pédipalpes latéraux 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.

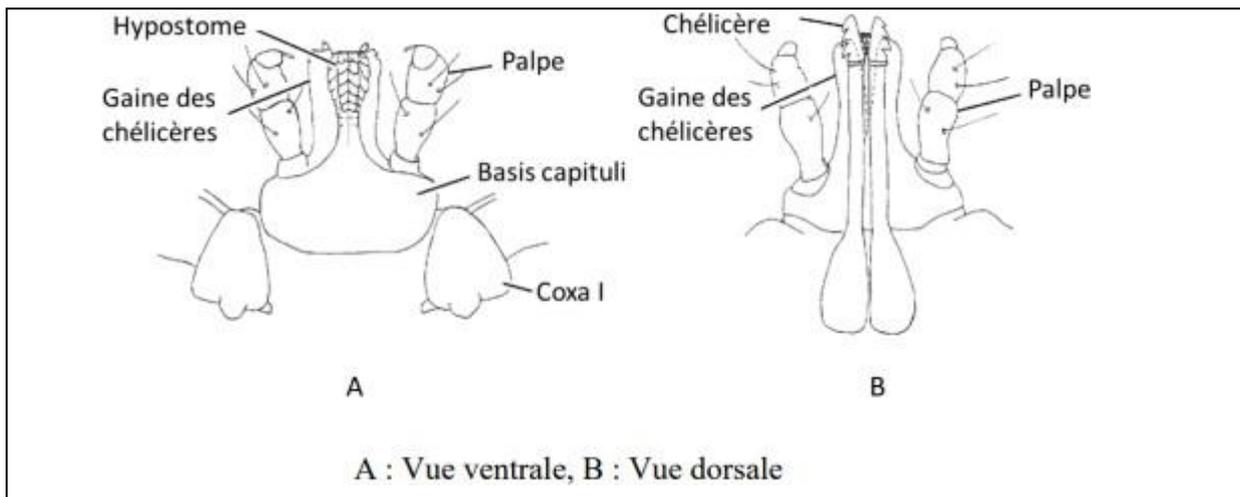


Figure 8 : Pièces buccales d'une tique de la famille des Ixodidae.(Drouin.,2018;Wall et al.,2001)

- L'idiosome correspond à la partie postérieure du corps, 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 est à l'origine du sens olfactif du parasite et permet ainsi le repérage de l'hôte (Drouin.,2018).

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 recouvre l'intégralité de l'idiosome dorsal chez les tiques mâles, tandis qu'il n'est présent que sur une partie du corps chez les femelles.

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.

La différenciation morphologique d'avec les autres espèces de Hyalomma nécessite un examen à la loupe binoculaire (Apanaskevich et Horak, 2008).

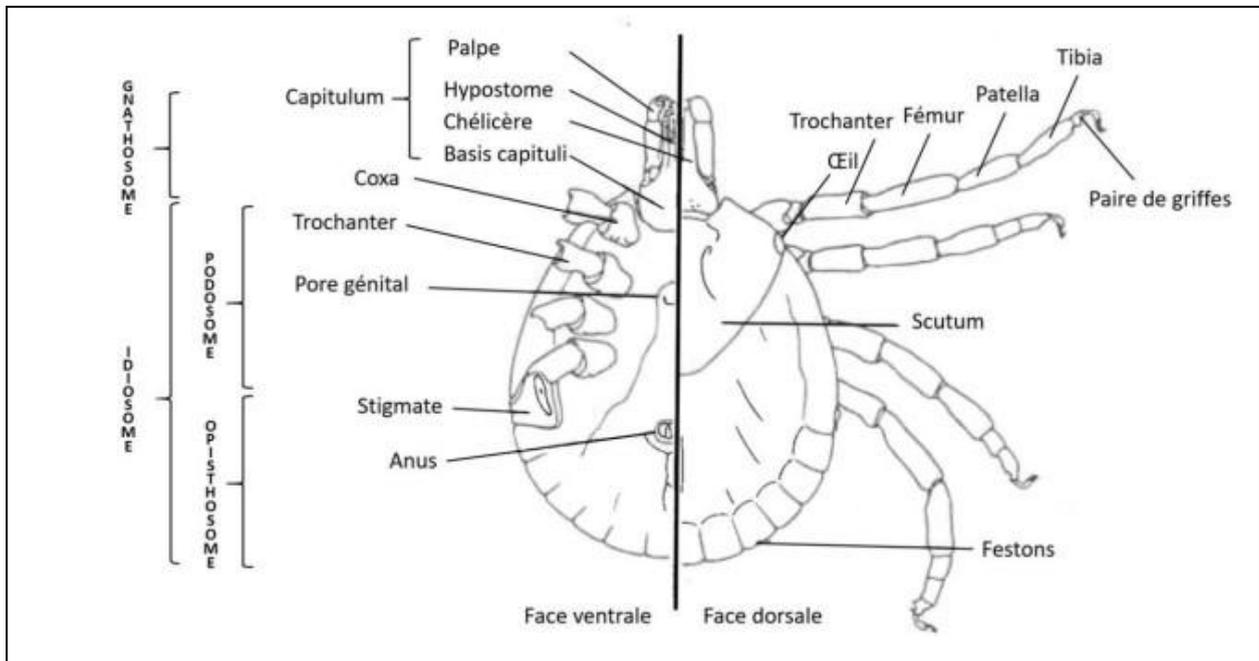


Figure 9 : Morphologie générale schématique d'une tique Ixodidae.(Drouin.,2018)

1.3.2.Cycle de reproduction:

Les tiques de la famille Ixodidae se développent selon plusieurs stades : œuf, larve, nymphe et adulte (Shayan et al., 2015) avec 2 métamorphoses, ectoparasites non permanents elles vont alterner des phases libres et des phases parasitaires. La phase parasitaire immature complète dure environ trois semaines.

selon la sélectivité des tiques : Hyalomma est une tique ditrope, qui se distingue par la présence de deux espèces d'hôtes différents, les immatures se nourrissent sur des petits mammifères, des oiseaux, ou des reptiles, tandis que l'adulte cherchera un grand mammifère, et selon le nombre de phases, elle présente un cycle diphasique c'est à dire elle n'a besoin de changer l'hôte qu'une seule fois (BOURDEAU, 1993; PEREZ-EID, 2007).

Chaque stade nécessite un repas sanguin, ce dernier va durer entre 3-12j selon les stades:

stade œuf: la femelle gorgée pond ses œufs dont la quantité dépend de l'importance du repas sanguin, les œufs éclosent en 20 à 60 jours selon l'espèce et la température d'incubation (Barré, 2003), juste après elle meurt et se dessèche (Bussiéras et Chermette, 1991).

stade larve:Après éclosion de l'œuf ,la larve prend un repas sanguin sur un premier hôte préférentielle infestent des petits vertébrés(lièvres et lapins, hérissons, oiseaux souvent présents au sol comme les merles, les rouges-gorges, les grives,... (ECDC, 2018), qui va durer de 3 à 12 jours ou plus, si les conditions climatiques sont défavorables elle se détache(Spengler et Estrada-Peña, 2018) sinon , elle reste fixé sur l'hôte pour subir sa première métamorphose et muer en nymphe (Perez-Eid et Gilot, 1985).C'est le volume atteint qui détermine la taille de la nymphe qui en sortira.

stade nymphe: la nymphe se détache de l'hôte et retourne au sol et doivent donc trouver dans l'environnement des sites favorables à leur survie, avec une humidité au sol suffisante, pour pouvoir muer en stade adulte.

stade adulte: les adultes de *H. marginatum* sont des tiques chasseuses qui restent sur le sol, cachées dans les débris végétaux(ECDC, 2018) et se dirigent activement vers un nouvel hôte, avec une prédilection marquée pour les grands vertébrés: chevaux,bovins, ovins et caprins, mais aussi sangliers ou chevreuils (ECDC,2018),qu'ils ont repéré (Spengler et Estrada-Peña, 2018),et effectueront leurs repas sanguin et se reproduisent.

Il est habituel de trouver davantage de mâles que de femelles, car les premiers peuvent rester fixés plusieurs mois alors que le repas des femelles dure environ une semaine puis retournent au sol, où elles pondent leurs œufs.



Figure 10: Œufs pondus par la femelle *H.marginatum* (Trilar.,2000).

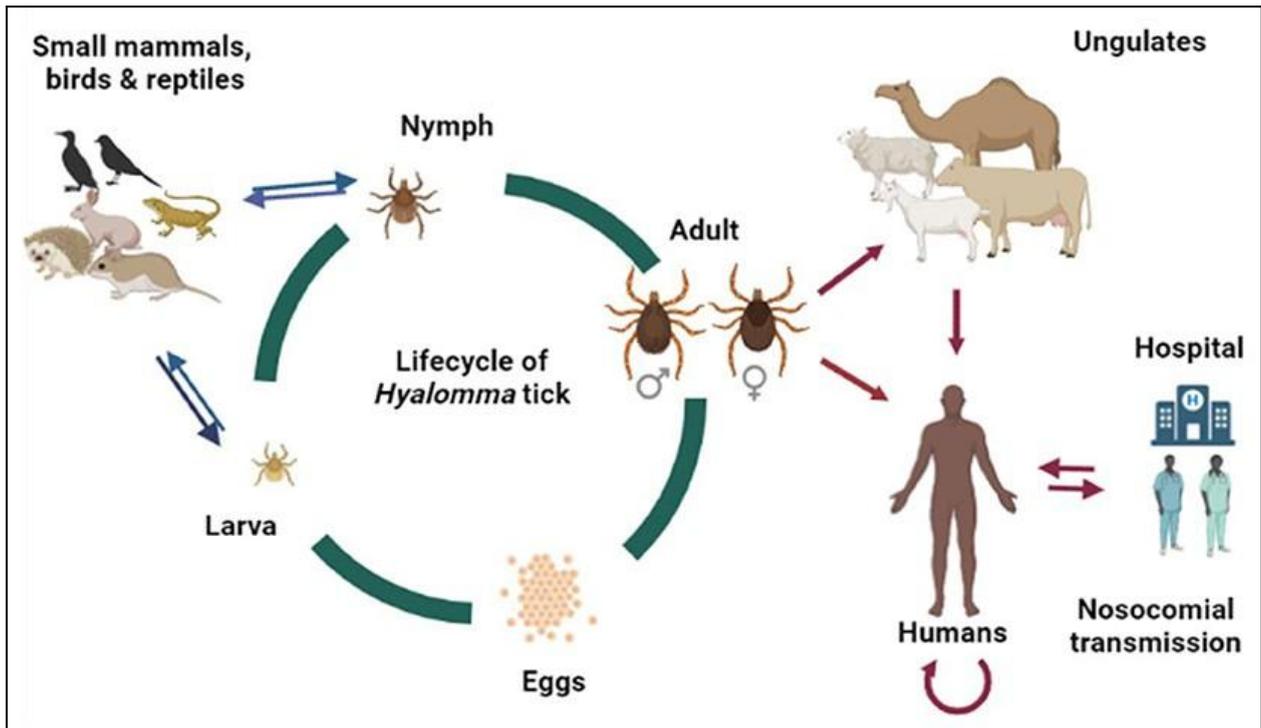


Figure 11 : Cycle des tiques du genre *Hyalomma* et son implication dans le cycle épidémiologique du VFHCC (Perveen et al.,2022)

1.3.3 Biologie

1.3.3.1 Dynamique

c'est la disponibilité des hôtes et leurs mouvements entre habitats plus ou moins favorables pour la survie de la tique durant leur phase libre qui déterminent localement la distribution et l'abondance des tiques. La stabilité des habitats et leurs compositions végétales conditionnent la présence ou l'absence des espèces de vertébrés.

Une forte augmentation de la population des hôtes de choix des ixodidés , comme les grands vertébrés, est directement corrélée à l'expansion des risques de maladies associés aux agents pathogènes transmis par les tiques.

Ces grands hôtes peuvent résister à de graves infestations de tiques et peuvent facilement les transporter lors de leurs déplacements. Les oiseaux migrateurs jouent également un rôle important dans la dispersion à longue distance des tiques (KRAKOWETZ et al., 2011). En raison du mode de vie, plus exophile, et des temps d'alimentation plus longs, de ces vecteurs, les tiques dures devraient avoir une distribution plus large et une dynamique à plus grande échelle que les tiques molles.

1.3.3.2. Les facteurs influençant sur la dynamique :

Plusieurs facteurs biotiques (hôte , végétation) et abiotiques (conditions climatiques, habitat) peuvent conditionner la présence, le développement, l'abondance des tiques et leurs distributions dans l'environnement.

1-Facteurs abiotiques :

Conditions climatiques :

En ce qui concerne les maladies transmises par des vecteurs, les éléments climatiques ont été largement examinés. Il a été rapidement reconnu qu'il existe une forte corrélation entre la survenue de ces maladies et le climat (Altizer et al., 2006 ; Grassly & Fraser, 2006 ; Lord, 2004). Ces facteurs climatiques ont un impact important sur la présence et la croissance des tiques. Les modifications de la température, de l'humidité et des précipitations au niveau mondial sont les principaux moteurs des changements importants dans la répartition des tiques (LEGER et al., 2013).

La température:

La température joue un rôle essentiel dans la formation du comportement des populations de tiques et a un impact direct sur la durée de leurs stades de développement. À mesure que les températures augmentent, la période de stase s'accélère, entraînant une activité accrue des tiques et une croissance démographique. Les tiques adultes deviennent actives lorsque les températures dépassent 12 ° C au printemps (avril-mai), tandis que les stades immatures nécessitent des températures légèrement plus élevées et deviennent actifs pendant les mois d'été entre mai et septembre (Estrada-Peña et al., 2011).

D'autre part, la présence de chaleur a le potentiel de déshydrater l'air, diminuant ainsi son impact bénéfique sur les tiques. En effet, lorsque la température dépasse les 30°C, les tiques cherchent instinctivement à s'abriter de ces circonstances en se cachant ou en s'immergeant dans la terre (ECDC, 2020). Par conséquent, ils entrent dans un état de diapause, caractérisé par un arrêt temporaire du développement et une décélération de l'activité métabolique.

L'hygrométrie:

Les tiques sont très sensibles à la déshydratation causée par l'air ambiant (Kahl et al., 1997). La recherche a démontré que les populations de tiques *H.marginatum* ne peuvent survivre que lorsque la densité de vapeur d'eau varie de 15h Pa à 35h Pa (Estrada-Peña et al., 2011). En conséquence, les tiques recherchent des habitats offrant un niveau d'humidité relative assez élevé (> 75 % pour *H.marginatum*) pour soutenir leur reproduction et leur développement (ECDC, 2020).

L'influence de l'humidité relative dans les régions tempérées est étroitement liée à la température, alors que dans les régions tropicales, c'est la pluviométrie qui est déterminante de la progression du cycle de vie (PFAFFLE et al., 2013).

L'interaction entre la température et l'hygrométrie permet d'identifier un environnement climatique spécifique qui favorise la croissance et la prolifération de toutes les espèces de tiques (Estrada-Peña et al., 2008).

Couverture végétale:

La végétation a un impact indirect sur le cycle de vie des tiques. En effet, la végétation crée un microclimat qui régule la température et l'humidité relative nécessaires au développement des tiques (McCoy et al., 2015). Par exemple, la canopée des arbres joue un rôle dans la rétention de l'humidité au sol, offrant un environnement plus sûr pour les tiques. De plus, la couverture

fournie par les feuilles crée un microclimat constant qui améliore leur survie (PFAFFLE et al., 2013).

H. marginatum se trouve principalement et prospère dans les régions au climat méditerranéen, principalement en Afrique du Nord ainsi qu'en Europe du Sud et de l'Est. Ce climat est caractérisé par divers 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. Elles représentent également un élément clé pour déterminer la présence des hôtes.

2-Facteurs biotiques:

Hôte

La spécificité dans les interactions des hôtes avec les tiques est le fruit d'une longue coévolution du fait de leurs très faibles capacités de déplacement actif de la tique, la réussite de la rencontre entre la tique et son hôte est fortement déterminée par la densité des hôtes (Mount et al., 1997 ; Corson et al., 2004 ; Ogden et al., 2005). Lorsque les tiques présentent un niveau élevé de spécificité envers un hôte particulier, l'impact de la densité de l'hôte sur la dynamique de la population de tiques devient évident. Cependant, dans le cas des tiques avec une gamme d'hôtes plus large, la relation est moins claire. Il est fort probable que les deux types d'hôtes jouent des rôles différents dans la dynamique des populations de tiques.

Les hôtes ont un impact essentiel sur la dissémination des tiques: ils vont ainsi moduler la dispersion des tiques à différentes échelles et le maintien des populations de tiques et des agents infectieux qu'elles véhiculent.

1.3.4 Distribution géographique actuelle:

La survenue de FHCC en Europe, en Asie et en Afrique coïncide avec la prévalence géographique globale des tiques *Hyalomma* qui au cours des dernières années, son signalements est devenu de plus en plus fréquents

En Afrique et Asie:

Hyalomma marginatum est largement répandu en Afrique du Nord et en Asie où il a été signalé en Arménie, en Azerbaïdjan, en Égypte, en Éthiopie, en Géorgie, en Iran, en Irak, en Israël, au Maroc, au Soudan, en Syrie, en Tunisie et à Turquie.

En Europe :

Hyalomma marginatum est présent dans le sud et l'est de l'Europe, ayant été observé en Albanie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Chypre, France, Grèce, Italie, Kosovo, ex-République yougoslave de Macédoine, Moldavie, Monténégro, Portugal, Roumanie, Russie, Serbie, Espagne et Ukraine .

Plusieurs mentions sporadiques ont également été signalées pour des animaux, des humains et des oiseaux migrateurs importés en Allemagne, en Hongrie, en Russie, en Finlande, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni , mais elles ne représentent pas des populations établies.

En conséquence du changement climatique, certaines zones connaîtront une augmentation de la température couplée à une réduction des précipitations. Ce changement de conditions créera un environnement plus favorable à la colonisation des vecteurs, à savoir *Hyalomma marginatum*, dans les latitudes plus élevées. En fait, le cycle de vie complet de ce vecteur a déjà été observé en Allemagne.

De plus, en Europe, le transport des tiques infectées suit les voies migratoires des oiseaux.

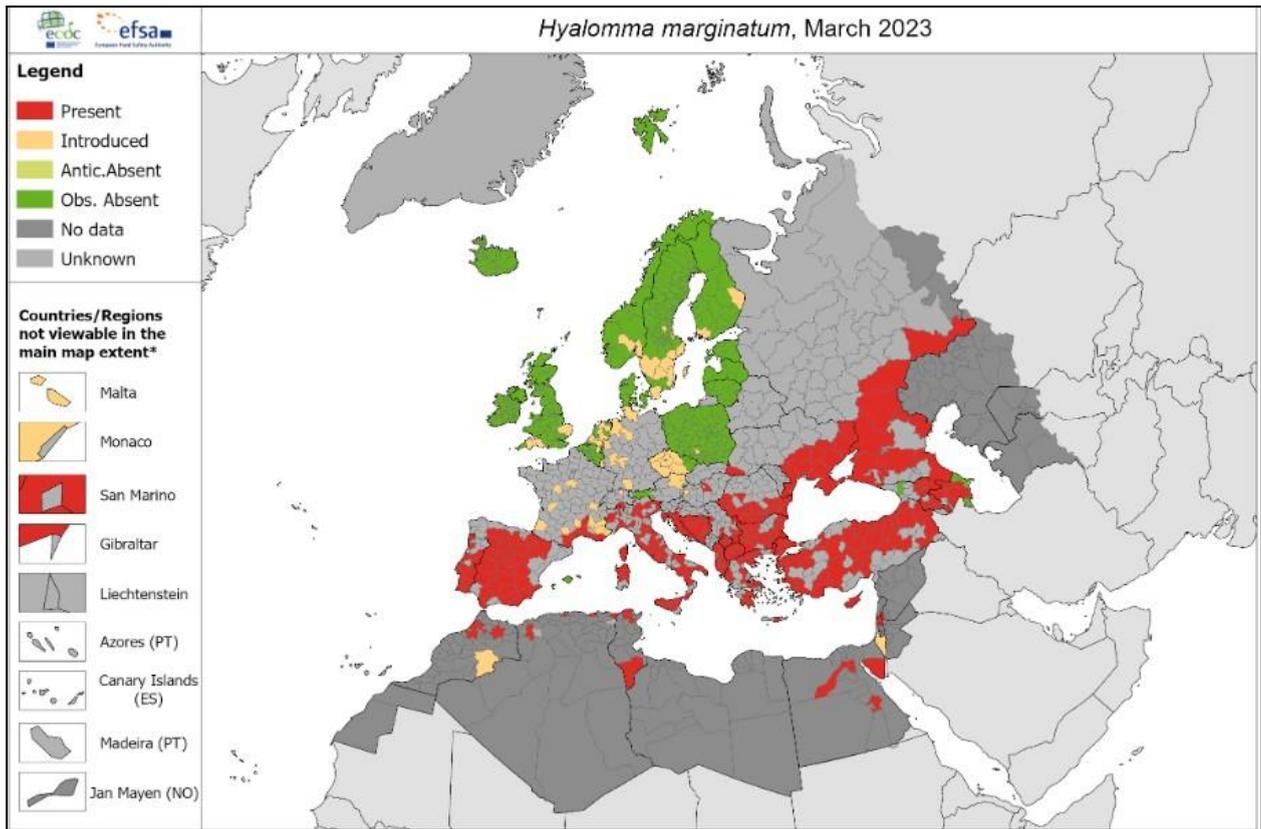


Figure 12: Carte de répartition géographique actuelle connue pour *Hyalomma marginatum* de mars 2023.(ECDC.,2023)

1.4 Pathogénie:

La pathogénie de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo est complexe et mal comprise, et peu de données sont actuellement disponibles.

Les piqûres de tiques perturbent mécaniquement l'intégrité de la barrière épithéliale, permettant l'entrée directe du virus dans la circulation sanguine de l'hôte.

-L'endothélium est la cible principale des virus de la fièvre hémorragique:il va fragiliser les capillaires sanguins, car à son niveau , le VFHCC va entraîner une réaction inflammatoire systémique importante. Cette atteinte entraîne également 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. (Oncu.,2013) L'ensemble de ces atteintes aurait pour conséquence une importante thrombocytopenie, à l'origine des phénomènes hémorragiques.(Whitehouse.,2004)

De plus, des études ont démontré que les macrophages et les cellules dendritiques (présentatrices d'antigènes) auraient un rôle prédominant dans la pathogenèse de la FHCC, notamment en début d'infection: elles sont sensibles au VFHCC , constituent la première station relais de la réplication virale, et favorisent la transmission du virus conduisant à l'infection précoce des ganglions lymphatiques régionaux et des monocytes du sang(Connolly-Andersen et al.,2009;Connolly-Andersen et al .,2007)et sa propagation à grande échelle 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 lui confère la possibilité de diffuser (Oncu.,2013)et accroître sa charge virale sanguine.

- Il y a également eu des rapports de neuropathologie, de maladies cardiaques et respiratoires se présentant à un stade avancé en raison de la dissémination systémique par la circulation sanguine.

-De plus, il existe des hypothèses sur l'existence d'un tropisme colique, expliquant la diarrhée et les déséquilibres ioniques présentés par les patients, ce qui peut indiquer que l'épithéliumcolique est un site possible de réplication virale

-Récemment, l'utilisation d'un virus rapporteur fluorescent dans un modèle murin a permis l'identification de nouveaux organes cibles de l'infection par le VFHCC, comme notamment l'appareil reproducteur femelle, plus précisément les ovaires et l'utérus (Welch et al., 2019) et dans un modèle de macaques crabiers, de l'ARN viral a également été détecté dans les organes génitaux mâles (Smith et al., 2019).

Pathogénie immuno-induite

Actuellement, il existe une rareté d'informations concernant le mécanisme de l'infection VFHCC au niveau cellulaire. On suppose néanmoins que le virus perturbe les réponses immunitaires de l'individu parasité .

Le virologue Flusin et son équipe ont compilé les résultats de diverses études menées sur le VFHCC. De cela, nous pouvons 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 α (qui présente un rôle inhibiteur sur la réplication du VFHCC) et de TNF α chez les patients décédés. (Bartolini et al .,2019)

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.

La production virale est plus importante dans les macrophages infectés par le VFHCC, due sans doute à une production augmentée de TNF α . Quant aux cellules dendritiques, il semblerait que le VFHCC induirait leur maturation partielle.

1.5.1.Symptômes:

Les humains, avec les souriceaux, sont les seuls hôtes vertébrés qui présentent des manifestations cliniques de la maladie. alors que Les animaux hébergent et transmettent le virus, assurant ainsi son maintien dans la nature; cependant il n'y a eu aucune indication clinique apparente de fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) chez les animaux.

Selon une étude menée par (Goldfarb et al. en 1980), progression clinique se compose généralement de quatre phases distinctes, dont la durée et les symptômes associés varient considérablement, (Ergonul.,2006).

La période d'incubation:

La période d'incubation varie généralement de 3 à 7 jours, bien qu'il y ait eu de rares cas où elle s'est prolongée jusqu'à un maximum de 15 jours. La durée de cette période dépend du mode de transmission, avec une durée plus courte observée lorsque l'infection est transmise par une piqûre de tique (1 à 3 jours) par opposition à l'exposition à du sang infecté ou au contact avec des tissus contaminés(5 et 6 jours) (Ergönül, 2006 ; Fulsin et al., 2010).

La phase pré-hémorragique:

s'étend généralement sur trois jours en moyenne, bien qu'elle puisse aller de un à sept jours dans certains cas. Cette phase est marquée par une apparition brutale de symptômes de nature non spécifique(Whitehouse.,2004) Ces symptômes, comprennent:

- Un syndrome pseudo-grippal : une hyperthermie persistante (entre 39 et 41°C pendant 5 jours), , l'apparition soudaine de céphalées sévères pouvant entraîner des sensations d'étourdissement, des vertiges et une photophobies , polyadénopathies,une congestion de la sclérotique et de la conjonctivite.
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements et diarrhées, mais également des douleurs dorsales et abdominales. 51
- Des modifications du comportement ont également été mises en évidence chez certains patients, avec des accès de confusion, d'agressivité voir de violence.(Ergönül, 2006; Kleib et al., 2016; Whitehouse, 2004)
- Une éruption cutanée caractérisée hyperhémie au niveau du visage, du cou et de la poitrine.

-Une hépatomégalie et une splénomégalie peuvent également être présentes (Elaldi et al.,2009).ainsi qu'une jaunisse peuvent également être observées

La phase hémorragique

La durée typique de la maladie est généralement brève, entre 2 et 3 jours (Ergönül, 2006), et elle progresse rapidement. Les manifestations de cette affection peuvent varier de légères à graves (Whitehouse., 2004 ; Flusin et al., 2010 ; Ergönül., 2006) :

- Hémorragies sous-cutanées : pétéchies, ecchymoses cutanées et des muqueuses.
- Hémorragies externes : hémoptysies, épistaxis, mélénas, hématomèse, saignements des voies vaginale et urinaire.
- Hémorragies internes : au niveau pulmonaire, cérébral, gastrique, rétropéritonéal (Swanepoel et al., 1989)... Dans les cas les plus graves, des hémorragies cérébrales et des nécroses massives du foie peuvent être observées. Elles sont associées à des pronostics vitaux défavorables [Ergonul.,2006].
- Défaillances multiviscérales : insuffisances cardio-pulmonaire et hépatique.

Lors des cas mortels, la mort survient entre 5 et 14 jours après le début des symptômes, à la suite d'hémorragies, de défaillances multi-viscérales et de choc hémorragique.



Figure 13 : Présence d'ecchymoses sur le corp d'un patient atteint de FHCC

La phase de convalescence

Après cette période hémorragique, le résultat peut être le décès de la personne, ou une évolution vers une période de convalescence. Les taux de létalité dépendent évidemment des pays et des moyens utilisés pour soigner les patients.

La période de récupération commence environ 10 à 20 jours après le début de l'infection. Cela peut prendre plusieurs mois à un an pour que les patients se rétablissent complètement (Ergönül, 2006). La période de récupération peut durer un certain temps et s'accompagne d'asthénie, alopécie, troubles de l'attention et de la mémoire, mais également de troubles plus importants, d'ordre cardiaques (tachycardie), neurologiques (névralgie locale) ou ophtalmologiques. Celles-ci sont rarement permanentes, mais peuvent durer plusieurs mois. (Flusin et al., 2010)

Actuellement, aucune récurrence d'infection n'a été observée, suggérant que l'infection est aiguë.

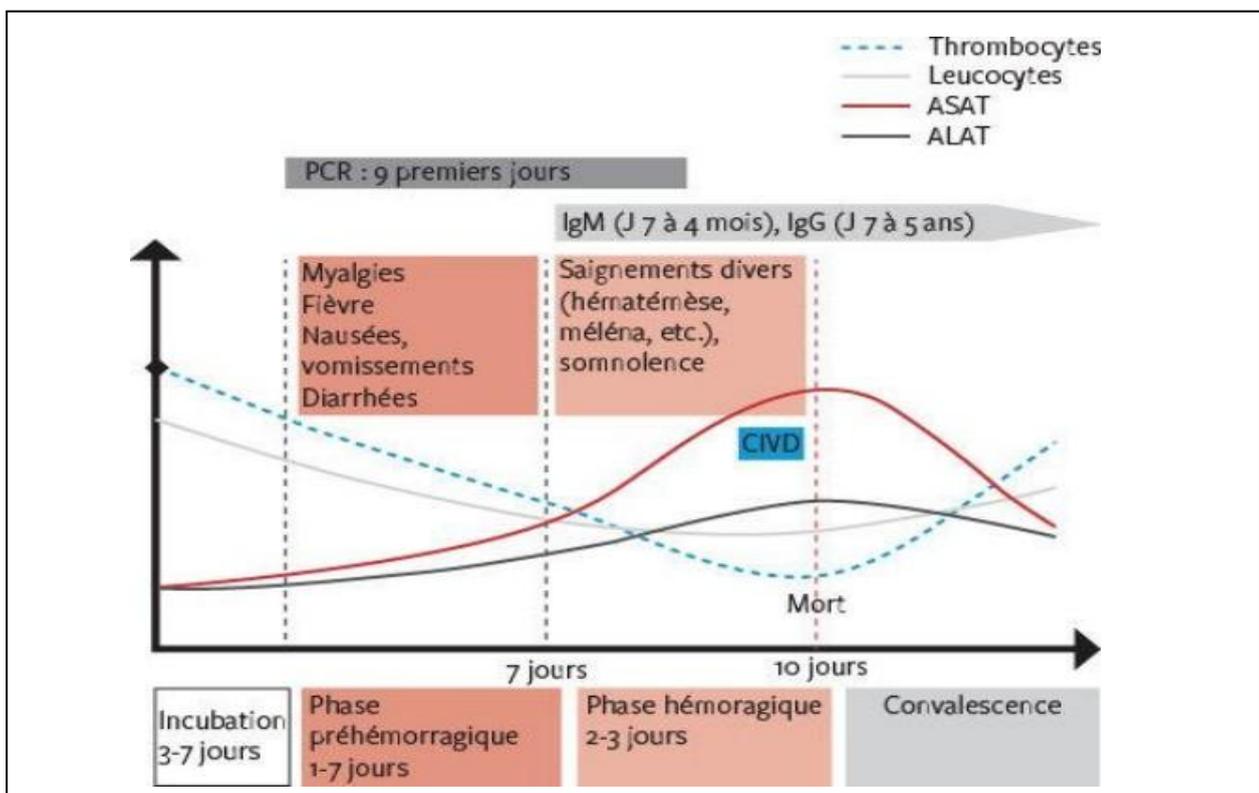


Figure 14 : Evolution clinique de la FHCC

1.5.2 Lésions:

Du point de vue pathologique, il n'y a pas de lésions pathognomoniques dans la FHCC. Les lésions décrites sont principalement d'origine vasculaire, et dans 25% à 75% des cas avec nécrose des hépatocytes, des signes de congestion et d'hémorragies focales.

Ces lésions hépatiques sont caractérisées par une hyperplasie des cellules de Kupffer et des cellules hépatocellulaires [Burt et al., 1997; Tignor et al 1993]

Chapitre 2

2.1. Epidémiologie descriptive:

2.1.1. Répartition géographique actuelle dans le monde:

Comme mentionné précédemment, la répartition géographique de la maladie suit celle des tiques du genre *H. marginatum*. (selon l'ECDC ; Dreshaj et al., 2017)

Depuis lors, l'incidence et la distribution des cas de CCHF ne cesse d'augmenter. Actuellement, la maladie est endémique en Afrique, dans les Balkans, au Moyen-Orient et en Asie en dessous de 50 degrés de latitude nord (Organisation mondiale de la santé)

Cependant, les cas dans ces zones d'endémie ne sont que sporadiques, à l'exception de la Turquie qui signale plus de 50 cas par an (Organisation mondiale de la santé). Le phénomène d'émergence du VFHCC en Turquie a été particulièrement évident entre 2002 et 2008. En effet, le nombre de cas est passé de 150 en 2002 à 1315 en 2008 (Leblebicioglu et al., 2016).

En Afrique:

Des cas de FHCC ont été détectés au Burkina Faso, en République d'Afrique Centrale, en République Démocratique du Congo, en Égypte, au Kenya, en Mauritanie, en Namibie, en Nigeria, en Afrique du Sud, au Sénégal, au Soudan, en Tanzanie et en Ouganda (Temur et al.,2021).

De plus, au Bénin, au Cameroun, en Guinée Équatoriale, en Éthiopie, au Ghana, en Guinée, au Mali, au Madagascar, au Maroc, au Mozambique, au Niger, en Somalie, en Tunisie et au Zimbabwe, où aucun cas n'a pour l'instant été déclaré, une circulation virale est reportée, que ce soit chez les humains, les animaux domestiques de bétail et animaux sauvages (Akuffo et al., 2016; Kamissoko et al., 2017; Kautman et al., 2016; Muianga et al., 2017; Palomar et al., 2013, p. 1; Sadeuh-Mba et al., 2018; Tipih and Burt, 2020; Wasfi et al., 2016).

En Asie et Moyen-Orient:

Iran (un nombre accru de cas de fhcc a été signalé après l'Aïd-al-Adha au Pakistan (Hakan et al.,2015)), Afghanistan, Pakistan, Irak, Emirats Arabes Unis, Koweït, Oman, Arabie Saoudite, Chine, Tadjikistan, Ouzbékistan, Kazakhstan, Inde) (Al-Abri et al.,2017).

En Europe:

-Europe de l'Est l'Albanie, la Bulgarie, la Grèce, le Kosovo, la Turquie, la Géorgie et la Russie ont rapporté des cas (AjazajBerisha et al., 2013; Drosten et al., 2002; Karti et al., 2004; Leblebicioglu et al., 2016; Maltezou et al., 2009; Papa et al., 2004, 2002; Zakhshvili et al., 2010).

-Europe de l'Ouest, des cas ont été rapportés en Espagne (Negredo et al., 2017), et les pays comme le Portugal, la France, la Hongrie et la Roumanie présentent des indices sérologiques de circulation virale (Ceianu et al., 2012; Filipe et al., 1985; Grech-Angelini S et al., 2020; Horváth, 1976).

Jusqu'à présent, la CCHF n'a jamais été signalée en Europe du Nord, en Australie ou dans les Amériques.(Shahhosseini et al.,2021)

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 dépend de la région, du pays. Cette notification évolue ensuite selon les modalités de diagnostic mises en place, et selon la présence ou non de programmes régionaux ou nationaux d'épidémiosurveillance de la FHCC.

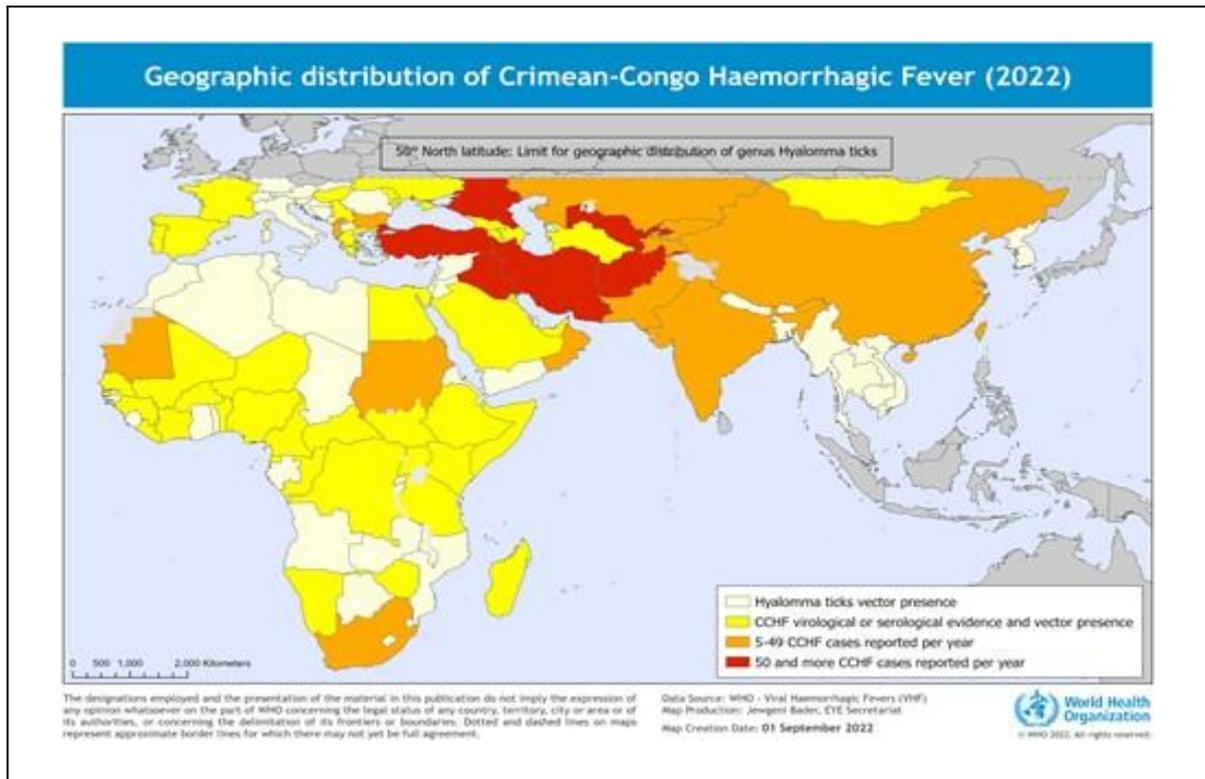


Figure 15: Carte de la répartition mondiale du virus de la fièvre de Crimée-Congo (VFHCC). (Reynard et al.,2021)

2.1.2 Importance de la maladie:

2.1.2.1. Importance médicale:

Chez les animaux, l'importance médicale de la maladie est minime car ils peuvent être infectés sans présenter de symptômes cliniques clairs. Cependant, chez l'homme, la maladie s'est avérée être une cause majeure de décès dans diverses régions, dont l'Eurasie, le Proche et le Moyen-Orient, ainsi qu'en Afrique.

Dans la récente classification du Plan de recherche et de développement de l'OMS, le CCHFV a été désigné comme agent pathogène de la plus haute importance. Cela est dû à son potentiel de provoquer des épidémies généralisées, accompagnées d'un taux de létalité important allant de 10% à 40% (OMS, 2018).

2.1.2.2. Importance épidémiologique: -

Cette importance est due à des conditions écologiques favorables, rassemblant en même temps et au même endroit un nombre suffisant de :

- le virus FHCC,
- une espèce animale réceptive au virus,
- les tiques vectrices,
- l'homme.

Elle est liée également aux facteurs et mécanismes intervenant dans la transmission et la circulation du virus dans des zones endémiques et / ou enzootiques. Cette transmission où les tiques constituent un maillon indispensable, à de multiples conséquences. C'est ainsi que

- la maladie est saisonnière,
- la transmission peut se faire à distance,
- il existe un risque de transmission persistante , en raison de la persistance du virus dans la lignée des vecteurs. Signalons enfin les difficultés de la prophylaxie.

2.1.2.3. Importance hygiénique:

Les fièvres hémorragiques font partie des 300 arboviroses humaines ou animales dont une cinquantaine sont des zoonoses les plus graves et les plus importantes des maladies exotiques. La FHCC, elle, est une zoonose mineure, accidentelle ou professionnelle menaçant tous ceux qui touchent de près ou de loin à la chaîne animale.

Des cas mortels de CCHF peuvent être trouvés chez l'homme à travers le monde, tandis que chez les animaux, l'infection par le FHCC peut persister, parfois même sans aucun symptôme perceptible.

2.1.2.4. Importance socio-économique:

L'importance économique n'a aucune influence sur les animaux car elle n'interfère pas avec la production animale. Cependant, l'introduction du VFHCC par des animaux infectés dans des zones non endémiques peut avoir des impacts nationaux et internationaux négatifs, principalement en raison des mesures de contrôle qui peuvent être appliquées après la détection.

L'importation d'animaux vivants en provenance de zones endémiques est interdite si l'animal est testé positif au VFHCC (Règlement UE 206/2010).

La détection de la maladie sur un territoire conduira immédiatement les pays partenaires à imposer des restrictions (notamment des barrières à l'exportation), ce qui entraînera des pertes économiques très importantes, d'autres coûts comprennent les mesures d'éradication et de surveillance, y compris la mise en œuvre de procédures visant à renforcer la sécurité des personnels des abattoirs.

Dans le cas de la FHCC, la santé humaine étant menacée par la nature contagieuse de la maladie, ses évolutions douloureuses et fréquentes qui peuvent durer trois à six semaines nécessite des soins intensifs et onéreux, ainsi que des mesures de contrôle supplémentaires susceptibles d'affecter gravement le bien-être des animaux, seraient prises.(Natalia et al.,2022)

2.1.3. Espèces et animaux concernées :

La faune est identifiée comme la principale source d'hôtes, les animaux domestiques se classant au second plan, tandis que les humains sont considérés comme des hôtes accidentels (BANETH, 2014).

Les mammifères sauvages:

La faune sauvage est largement méconnue en raison des difficultés de l'échantillonnage des animaux, 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. Nous citons : les hérissons, les lièvres, les gerbilles, les écureuils terrestres, les souris multimammates, ou encore les rats, genettes, les buffles et même les rhinocéros Ces mammifères sont les hôtes préférentiels des stades immatures. (Spengler et al., 2016)

Au lieu de cela, les phases adultes choisissent d'habiter des hôtes plus importants, tels que des cerfs ou des sangliers.

Animaux domestiques et d'élevage:

De plus, certains animaux sont reconnus comme amplificateurs du virus (Whitehouse., 2004). Ces animaux comprennent : les bovins, les moutons, les chèvres, les ânes, les chevaux, les porcs et même les chameaux (Spengler et al., 2016).

Les oiseaux:

Sont des hôtes importants, réfractaires à l'infection ,en particulier les oiseaux migrateurs lorsqu'ils sont infestés par des tiques immatures infectées, transportent à grande échelle, jouent donc un rôle essentiel dans la dissémination du VFHCC , notamment vers de nouvelles zones géographiques. (Flusin et al., 2010)

Divers espèces de volatiles concernées sont : les calaos à bec rouge, les colombes, les poulets, les pintades, étourneaux brillants, les corbeaux, les rouges gorges, les fauvettes ou encore (Spengler et al., 2016) , Une flambée s'est produite dans le passé dans un abattoir d'autruches en Afrique du Sud (OMS., 2022) a révélé que c'est la seule espèce aviaire connue pour être sensible à l'infection (Swanepoel et al., 1998) .

L'Homme:

L'humain constitue un hôte accidentel (BANETH, 2014) ,et semble être le seul hôte du VFHCC sensible à la maladie

Les tiques du genre Hyalomma agissent également comme des réservoirs du virus.

2.2 Epidémiologie analytique :

2.2.1 Mode de transmission:

1-Chez l'homme:

Il existe deux méthodes principales par lesquelles le VHCC peut être transmis à l'homme. La première est par la piqûre de tiques infectées. Il est important de noter que les taux d'infection après de telles morsures sont relativement élevés, estimés à environ 30 %. Alternativement, la transmission peut également se produire par contact direct avec une peau lésée, suite à des coupures ou des écorchures, avec les muqueuses, avec des fluides biologiques ou des tissus infectés (pendant la phase virémique qui dure une semaine environ après l'infestation chez les ruminants domestiques, bovins, moutons ou chèvres)(Hakan et al.,2015).Il est à noter que durant cette phase virémique, des individus peuvent être infectés par la manipulation de tiques broyées ou par contact avec des animaux sauvages ou d'élevage, notamment lors d'activités telles que l'abattage ou l'avortement d'animaux.(Ergönül.,2006;Whitehouse., 2004)

Les principales personnes qui courent le plus grand risque de contracter la CCHF sont les agriculteurs, les travailleurs de l'industrie de l'élevage et les personnes employées dans les abattoirs situés dans les régions endémiques. Les professionnels de la santé des zones endémiques sont le deuxième groupe le plus exposé à l'infection. et Les voyageurs internationaux peuvent également être exposés.

La consommation de lait non pasteurisé ou l'ingestion de viande n'est toutefois pas risquée, car le virus est rapidement inactivé par l'acidification des tissus après l'abattage de l'animal et ne survit pas aux températures élevées de cuisson. (Papa.;2017;Ergonul.,2006;Shayan et al.,2015)

Une transmission interhumaine :

Dans un contexte nosocomial:Plusieurs éclosions ont été signalées dans les hôpitaux entraînant des décès (Ergonul.,2006;Shayan et al.,2015; Aradaib et al.,2010) quand les conditions favorables sont réunies tels qu'une promiscuité avec un sujet malade présentant des hémorragies, ainsi que l'absence de mesures de protection lors des injections, de prélèvement d'échantillons sanguins ou lors d'intervention chirurgicale (Aradaib et al.,2010; Gürbüz et al.,2009), De plus, la stérilisation insuffisante du matériel médical et la réutilisation des aiguilles ont également été identifiées comme des facteurs contributifs à ces épidémies.(OMS)

L'infection par voie aérienne, lors d'actes médicaux qui génèrent des aérosols ou sexuelles, a parfois été suspectée.(Pshenichnaya et al.,2015;Pshenichnaya et al.,2016)

Des cas de transmission verticale de la mère à l'enfant ont été enregistrés dans certains cas (Saijo et al., 2004 ; Ergonul et al., 2010), et ont été vérifiées (Saijo et al., 2004 ; Pshenichnaya et al., 2017).. Cependant l'allaitement ne semble pas être une source de contamination pour le nourrisson (Erbay et al.,2008)

2- chez la tique:

1. La transmission verticale:

Le virus est maintenu au sein du vecteur à travers trois types de transmission : la transmission transstadiale, la transmission transovarienne et la transmission vénérienne.

Lors de la prise du repas sanguin , le virus va se répliquer dans la tique, puis va disséminer vers différents tissus ou il va se concentrer dans les glandes salivaires et les organes reproducteurs (Dickson et al.,1992). Une femelle a la capacité de pondre plusieurs milliers d'œufs,et même un faible taux de transmission transovarienne est suffisant pour maintenir une population importante de tiques infectées. (Nuttall et al.,1994) tandis que la transmission transstadiale consiste en une transmission de la larve à la nymphe puis à l'adulte.

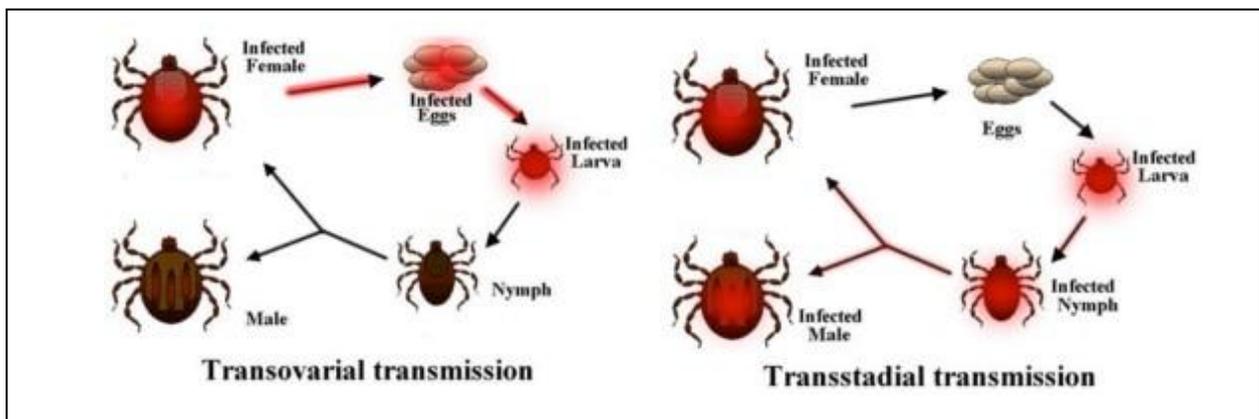


Figure 16 : Transmission verticale chez la tique *Hyalomma marginatum* (Life cycle of ticks.,2012)

2.La transmission horizontale

Correspond à la transmission du virus soit d'un hôte temporairement infecté à une tique naïve (non infectée) (figure 15) (Zeller et al.,1994;Shepherd et al.,1991),ou inversement d'une tique infestée à un hôte non virémique(figure 16) après sa prise du repas sanguin.Sachant qu'une tique peut rester plusieurs semaines accrochée à son hôte, cela augmente la probabilité de transmission du virus.Cependant,Ce mode de transmission reste néanmoins moins efficace que le premier, car d'une part la tique nécessite un taux viral suffisamment élevé (Shepherd et al.,1989;Shepherd et al.,1991), et d'autre part selon les espèces elles diffèrent par la quantité de virus ingérée nécessaire pour déclencher une atteinte virale, aboutissant ainsi à leur infection. (Shepherd et al.,1991).

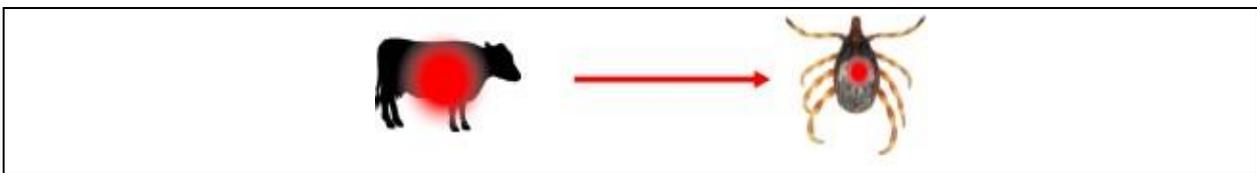


Figure 17: Transmission horizontale de l'hôte préalablement infecté vers la tique.



Figure 18: Transmission horizontale de la tique infectée vers l'hôte non virémique.

3.La transmission via le mécanisme « co-feeding »:

Il existe une troisième forme de transmission, appelée le « co-feeding » ou «co-alimentation». Il survient quand plusieurs tiques se nourrissent simultanément du même hôte. Le virus présent dans la salive de la tique infestée se propage directement aux autres tiques qui se nourrissent à proximité (Jones et al.,1987;Nuttall et al.,2003;Nuttall et al.,2004). Ce mécanisme a déjà été mis en évidence expérimentalement en laboratoire, où il a été prouvé qu'un petit pourcentage de tiques immatures peuvent être infectées après s'être nourries à proximité d'une tique adulte infectée . (Gordon et al.;1993)

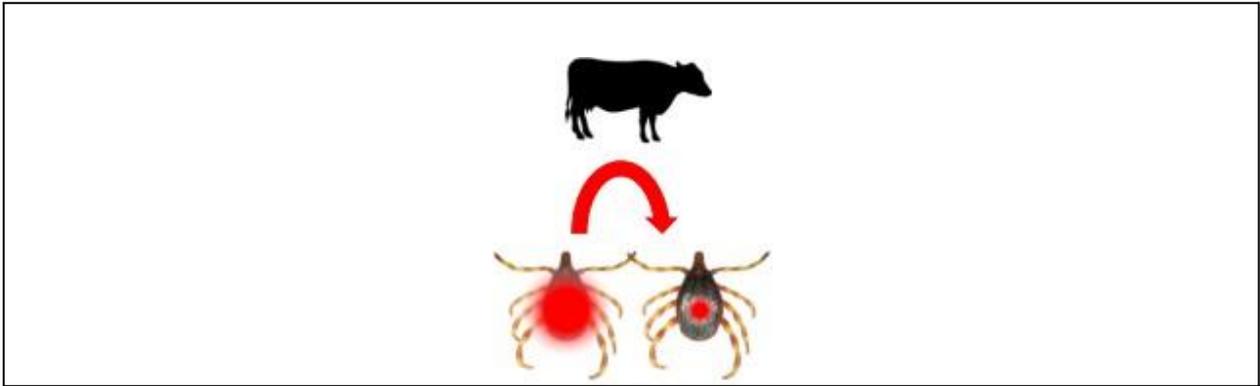


Figure 19: Transmission “co-feeding” chez la tique.

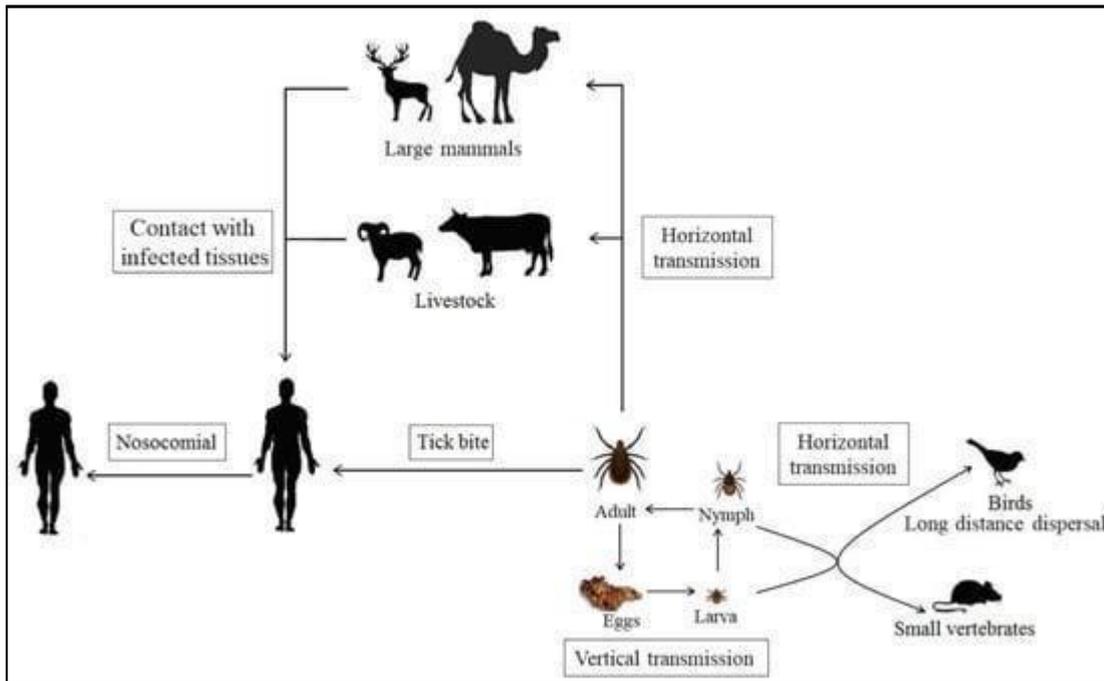


Figure 20: Le cycle de transmission du VFHCC, Les cases indiquent les voies de transmission.

2.1.2. Source de contagion:

Contagion indirecte ou horizontale

La contagion indirecte a lieu grâce aux tiques qui hébergent et transmettent le virus par piqûre, servent d'intermédiaires entre les animaux sauvages, les animaux domestiques et l'homme.

Contagion directe

Il a été démontrée chez l'homme: Éleveurs et Agriculteurs peuvent se contaminer(OMS.,2014)par contact direct au moyen des matières virulentes tels que les sécrétions, les fluides(le sang le plus contaminant) ou des tissus d'animaux virémiques lors activité d'abattage, avortement d'animaux ou par écrasement de tiques infectées.

Chez l'homme, infections nosocomiales peuvent survenir aussi par aérosol.

-humains infectés: peuvent transmettre la maladie par contact avec du sang ou d'autres fluides biologiques . Elle peut se produire en milieu hospitalier par aérosol.. De plus, il y a eu des cas où le contact sexuel a été identifié comme un moyen supplémentaire de transmission du CCHF.

-les animaux infectés,comme certains rongeurs sauvages (Arvicanthis niloticus, Mastomys erythroleucus), Carnivores sauvages, Ongulés sauvages et domestiques (bétail, mouton, chèvre), Hérisson (Erinaceus albiventris) sont également considerer comme sources du virus FHCC .

2.2.3 Facteurs de réceptivité et de sensibilité:

Facteurs intrinsèques:

+Espèce:

Parmi les différentes espèces, les bovins sont notamment plus sensibles aux infections que les ovins et les caprins. Cet écart peut être attribué au niveau plus élevé d'infestation de tiques chez les bovins. Par conséquent, les bovins constituent des indicateurs plus fiables de la présence du virus que les petits ruminants. Ce fait est étayé par de multiples enquêtes séro-épidémiologiques menées sur la FHC.

+Âge:

Sur la base des résultats d'une enquête sérologique, il a été rapporté que sur 467 échantillons de sérum prélevés sur des bovins, ovins et caprins, l'analyse des résultats indique une corrélation entre l'âge et le taux d'infection chez les bovins.

Ces résultats sont les suivants : de **1 à 3 ans 2,5%** de réponses positives, de **4 à 6 ans 15,2%**, de **7 à 9 ans : 24%**. Les bovins ayant des contacts répétés avec les tiques dès leur jeune âge, le faible pourcentage des réponses positives dans la tranche **1 à 3 ans** peut laisser supposer que la circulation du virus est assez faible, ou qu'à cet âge les animaux possèdent une faible réceptivité.

+ Race et sexe:

L'influence de la race et du sexe n'a jamais été mise en évidence.

Facteurs extrinsèques:

Ce sont des causes qui favorisent l'infection, il s'agit de:

+ Facteurs climatiques:

Les tiques se développent dans des conditions de température spécifiques, elles contribuent alors à leur pullulation dans la nature. Selon WILSON (M.L.) et coll , le regroupement des ongulés domestiques dans certaines zones en raison d'événements climatiques comme la sécheresse, ou

de facteurs humains comme la construction de barrages, peut être la cause sous-jacente de ces épidémies et de maladies répandues la Fièvre de la vallée du Rift et F.H.C.C

+Le mode d'élevage:

La pratique de l'élevage extensif entrave en effet la capacité de surveiller et d'administrer les traitements vermifuges nécessaires aux animaux. En conséquence, cela facilite la propagation du virus parmi les animaux.

L'élevage intensif si la densité animal est élevée cela favorise la propagation des tiques et leur prolifération dans les conditions favorables.

+ Le mauvais état de santé:

Un mauvais état peut favoriser l'installation de l'infection.

2.3.Diagnostic:

Le diagnostic de la FHCC repose sur plusieurs critères (Öncü.,2013) :

- L'interrogatoire du patient
- 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.

Un diagnostic précoce est nécessaire, autant pour le patient et la prise en charge qui en découle, ainsi que pour l'entourage et les soignants, afin d'éviter le risque de transmission de la maladie. (Whitehouse.,2004).

2.3.1 Diagnostic épidémiologique-clinique:

Afin d'obtenir des preuves épidémiologiques-cliniques de la maladie, il est impératif de mener un entretien complet avec le patient (Öncü, 2013) afin d'obtenir des renseignements à propos des:

- Antécédents de voyage ou d'activités en zones endémiques ?
- Antécédents de piqûres de tiques ?
- Antécédents d'exposition à des liquides biologiques tels que le sang d'animaux domestiques potentiellement virémiques, ou à des patients potentiellement malades ?
- Existe-t-il des indicateurs cliniques suggérant la présence de la maladie ? Y a-t-il des indications de fièvre, de myalgies, d'arthromyalgie ou de saignements ? Selon des chercheurs russes, le symptôme principal et le plus dangereux est l'hémorragie et un état fébrile. (Source :Rédaction Actu, 2022)

Au cours des différentes études concernant les cas de FHCC, plusieurs facteurs pouvant prédire la mortalité clinique ont été mis en évidence. Les signes à prendre en compte sont les ecchymoses, les hématomes, les mélénes et un état léthargique tel qu'une somnolence.

Le diagnostic clinique de la FHCC est difficile. Par conséquent, les tests de laboratoire jouent un rôle central dans la gestion efficace des cas individuels et le contrôle des épidémies.

2.3.2 Diagnostic de laboratoire:

À l'heure actuelle, Les modalités diagnostiques de la FHCC, consistent soit à observer directement la présence du virus CCHF ou indirectement par détection d'anticorps anti-FHCC et les paramètres biologiques. Du fait du risque biologique extrême des test de diagnostic La FHCC est classée au niveau 4 de biosécurité par le Centre pour le contrôle des maladies (CDC) et l'OMS, Par conséquent, ces tests ne doivent être effectués que dans des laboratoires autorisés à manipuler des échantillons à forte teneur en biocontaminants . (Raabe, 2020).

Le virus peut être isolé à partir de prélèvements sanguins(sérum/plasma) ou autres fluides biologiques (salive, urine...) ,des biopsies ou de suspension de tissus Cependant, il a été déterminé que le sang est le milieu le plus fortement contaminé

Les échantillons sont 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 niveau de sécurité biologique 4 (BSL-4) via une réglementation, selon le mode de transport utilisé.

1- Mise en évidence du VFHCC:

La principale technique utilisée pour le diagnostic rapide et précis de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) repose sur l'identification et la quantification du génome du VFHCC. Ceci est réalisé grâce à une transcription inverse couplée à une amplification génique (RT-qPCR) à partir des échantillons de sang d'individus suspectés d'avoir la FHCC (Figure 4)

La mise en évidence du VFHCC et d'antigène viral peut être faite via plusieurs méthodes : la culture cellulaire, la RT-PCR ou PCR en temps réel(Oncu.,2013)

1.1 Culture cellulaire

La présence de virémie,est caractérisée par des niveaux viraux élevés au début de la maladie, peut être détectée par La culture,Cela implique de cultiver le virus sur des lignées cellulaires sensibles à l'infection, généralement dans les cinq premiers jours de la maladie.

Cette technique est simple, précise, mais peut prendre du temps et manque de sensibilité. En fonction de la lignée cellulaire et de la souche virale, le VFHCC produit généralement peu ou pas d'effet cytopathique

L'identification virale nécessite ensuite une technique d'immunofluorescence couplée à des Ac monoclonaux spécifiques. Cependant, cette technique n'est pas appropriée à des fins de diagnostic rapide. (Ergonul.,2006).

1.2 Biologie moléculaire

La PCR de transcription inverse RT-PCR est la méthode de choix utilisée. Cette technique est très spécifique, extrêmement sensible, très précise et permet un diagnostic rapide d'une infection par le VFHCC, à partir de sérums de patients suspectés de FHCC.

L'utilisation de ce test est souvent l'approche initiale pour identifier le VFHCC. Ce test va donc permettre la détection du matériel génétique du virus sans nécessiter de culture virale. On peut ainsi détecter le virus jusqu'au 16ème 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.

Ces derniers temps, il y a eu des progrès dans les techniques de quantification de la charge virale par RT-PCR en temps réel dans le but d'améliorer l'efficacité, la rapidité, l'exactitude et la précision du diagnostic moléculaire (Drosten et al.,2003;Duh et al.,2006;Wölfe et al .,2007). C'EST la RT-qPCR, celle ci permet également d'établir un pronostic

2-Détection d'anticorps anti-FHCC:

La disparition du virus dans le sang directement liée à la détection d'anticorps dirigés contre le VFHCC (Raabe, 2020).Les méthodes de choix pour la détection de la réponse immunitaire humorale de l'hôte reposent en grande partie sur des dosages immuno-enzymatiques(ELISA) et des dosages immuno-fluorescents indirects(IFI).

Les tests sérologiques sont la méthode privilégiée pour diagnostiquer la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) et détecter les anticorps anti-VFHCC. En règle générale, ces tests sont effectués après la première semaine de maladie, ce qui permet d'obtenir des résultats précis

(Figure 4). Cependant, il est important de noter que dans les cas graves, la production d'anticorps peut être retardée ou totalement absente, entraînant de potentiels faux négatifs..(Kaya et al., 2014)

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

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

2.1 Immunofluorescence indirecte (IFI):

Cette technique va permettre la détection d'IgM et IgG environ 7 jours après la manifestation des symptômes. Les anticorps IgM agissent comme des indicateurs précoces de la maladie,(lors de la phase aiguë), avec un titre maximal à la fin de la 2ème ou au début de la 3ème semaine de la maladie, et une disparition au cours du 4ème mois.D'autre part, Les IgG quant à eux commencent à décliner une fois que les anticorps IgM ne sont plus détectables, (phase de convalescence et de guérison)mais peuvent encore être détectés pendant au moins 5 ans

Cependant, cette méthode particulière n'est toujours pas aussi sensible que la méthode ELISA.

2.2 Méthode ELISA:

La méthode ELISA est la technique la plus utilisée, car plus spécifique, plus sensible, plus facile d'utilisation, et peu onéreuse. (Oncu.;2013) De plus, cette méthode permet également la détection des anticorps 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. Une nouvelle approche utilise des nucléoprotéines recombinantes du VFHCC comme antigène dans les tests ELISA pour détecter les IgM et les IgG spécifiques du virus. (Emmerich et al.,2018)

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. (Sas et al.,2018)

Un exemple de tests sérologiques ELISA récemment mis au point, dirigés contre l'antigène nucléoprotéine, sont les tests BLACKBOX FHCC IgM et BLACKBOX CCHFV IgG.(Enrica et al.,2020).

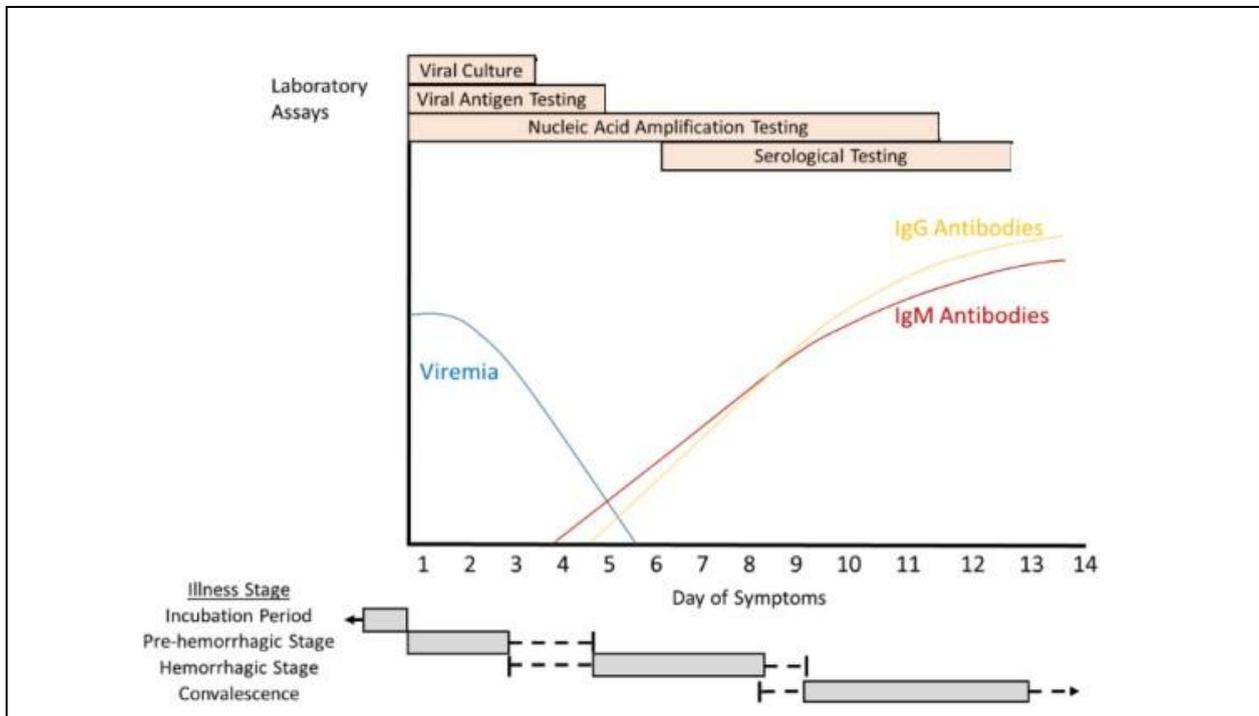


Figure 21: la présence d'anticorps lors d'infection par le VFHCC. (Raabe.,2020)

3-Paramètres biologiques :

Le début de la maladie est caractérisé par un NFS anormal, une charge virale élevée (Duh.,2007), la présence d'une thrombopénie et d'une leucopénie voire d'un syndrome d'activation macrophagique,et un taux de fibrinogène diminuée.

S'en suivent alors des troubles hépatiques, avec une cytolysse voir même une défaillance hépatocellulaire avec effondrement du facteur V, une cholestase et une augmentation des enzymes ALAT et ASAT. On notera également une rhabdomyolyse qui s'accompagne avec une augmentation de LDH et CPK ,une élévation des taux des cytokines pro-inflammatoires $TNF\alpha$, IL-6 (Ergonul.,2006), des concentrations accrues de certains marqueurs phénotypiques de lésions endothéliales (l'acide hyaluronique, le facteur A de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF-A, la molécule d'adhésion intercellulaire de type 1 ICAM-1 et la molécule d'adhésion de cellule vasculaire de type 1 VCAM-1)(Öztürk.,2010),ainsi qu'une augmentation des lymphocytes cytotoxiques CD3+,CD8+ (Akinci et al.,2009), une diminution de l'hémoglobine,

et finalement un trouble de la coagulation entraînant une coagulation intravasculaire disséminée(CIVD). (Flusin et al.,2010).

Comme décrits ci dessous dans le tableau:

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 1: Facteurs biologiques prédictifs de mortalité de la FHCC (Flusin et al.,2010)

2.3.3 Diagnostic lésionnel

Au cours de l'autopsie, des hémorragies ponctuées sur la membrane muqueuse buccale, la peau et parfois des hématomes aux sites d'injection sont observées(Ergonul.,2007).De plus,des oedèmes hémorragiques peuvent être identifiés au niveau des organes internes, et parfois des oedèmes cervicaux.De même des lésions nécrotiques étendues peuvent être trouvées à la fois dans le foie et le côlon.Les lésions hépatiques sont caractérisées par une hyperplasie des cellules de Kupffer et des cellules hépatocellulaires. (Zeller,Hervé.,1997)

A l'immunohistochimie méthode intéressant pour le diagnostic post-mortem sur des biopsies qui ont été fixées avec du formol,le foie montre la présence de l'antigène du VFHCC au sein des hépatocytes et des cellules hépatiques non parenchymateuses.

Une technique fascinante en immunohistochimie peut être utilisée pour diagnostiquer les conditions post-mortem sur des biopsies qui ont été fixées avec du formol. Dans le cas du foie, cette méthode révèle la détection de l'antigène VFHCC au sein des hépatocytes et des cellules non parenchymateuses du foie.

2.3.4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de CCHF implique de multiples infections, y compris des causes bactériennes, virales et non infectieuses. (Stavropoulou., 2018)

Une liste de pathologies est répertoriée ci-dessous. Il convient de noter que ces diagnostics varient en fonction de la région spécifique dans laquelle le cas a été identifié. (voir tableau 2)

Maladie	Zone géographique	Transmission	Diagnostic diff avec la FHCC
Causes infectieuses			
Brucellose	Monde entier	Bétail	Pancytopénie, agglutination de wright
Fièvre Q	Monde entier	Tique	Sérologie
Rickettsiose	Monde entier	Tique	Test de Weil-felix
Ehrlichiose	Amérique, Europe, Moyen-Orient, Asie de 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 sub-saharienne	Moustique	Hépatite, vascularite rétinienne, encéphalite
Fièvre Hanta avec syndrome rénal	Monde entier	rongeurs	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	Éruption maculaire
Maladie de la forêt de Kyasanur	Inde	Tique	Œdème pulmonaire, hémorragie, insuffisance rénale, troubles neurologiques
Fièvre hémorragique d'Omsk	Sibérie occidentale	Tique	Séquelles neuropsychiatriques
Causes non infectieuses			
Carence en Vit B 12	Monde entier		Pancytopénie, taux de Vit B12 dans le sérum
Neutropénie fébrile	Monde entier		Affections sous-jacentes

Tableau 2 : Diagnostic différentiel de la FHCC.(Ergonul.,2006)

2.4 Traitement

Selon l'Organisation mondiale de la santé(OMS), il n'existe actuellement aucun vaccin pour protéger les humains ou les animaux contre le virus, et les possibilités de traitement de la FHCC se limitent à des traitements symptomatiques de soutien visant à préserver les fonctions vitales.

Ces soins doivent fournir une attention maximale à l'équilibre des liquides, des électrolytes et à l'oxygénation:

-Les premiers remèdes consistent en un soutien hémodynamique d'érythrocytes, plaquettes et de plasma frais congelé (PFC) avec administration de rutine, d'acide ascorbique et de chlorure de calcium afin traiter le syndrome hémorragique.

-Dans certains cas, il peut être nécessaire de fournir un traitement adapté aux infections secondaires. Les approches thérapeutiques comprennent l'hospitalisation, l'isolement du patient et un contrôle étroit de l'infection afin d'éviter la propagation de la maladie.

-Les Anti-inflammatoires: Ils servent à atténuer voire supprimer la réponse excessive inflammatoire de l'hôte. Lorsque des doses élevées de méthylprednisolone sont associées à la ribavirine, il a été observé qu'elles améliorent le résultat par rapport à l'administration de ribavirine seule (Sharifi-Mood et al., 2013).

Chez les patients gravement malades, il semblait y avoir un avantage potentiel à utiliser des corticostéroïdes.(Dokuzoguz et al., 2013)

-On a très tôt reconnu les avantages possibles des traitements par administration de sérum hyperimmun dérivé du sang de patients coalescent de la FHCC ou de la gammaglobuline obtenue par la vaccination des chevaux (Kubar et al.,2011). Ces traitements confèrent un bénéfice chez les patients souffrant . (voir réf. 152 153)

Le médicament antiviral, la ribavirine, s'est révélé le plus prometteur au fil des ans (Fisher-Hoch et al., 1995 ; Papa et al., 2002a ; Mardani et al., 2003 ; Tang et al., 2003).Elle a été trouvée active in vitro et in vivo contre le virus de la FHCC car inhibe la réplication virale , mais est toujours recommandée pour une durée de 10 jours par voie intraveineuse. (Tasdelen et al.,2009;Ergonul.,2014)

Elle a aussi été administrée par voie orale comme prophylaxie post exposition lors d'accidents exposant au sang.(Ergonul.,2006;Shayan.,2015)

Cependant, aucune preuve issue d'essais cliniques randomisés n'a démontré l'efficacité de la ribavirine dans le traitement de la FHCC. (OMS.,1/06/22, Irak)

Mais Bien que son efficacité soit remise en question, peu claire et controversée, le traitement à la ribavirine est recommandé par les CDC (Centers for Disease Control and Prevention)et par l'OMS (Organisation mondiale de la santé)

Il y a clairement un besoin critique d'élargir les connaissances sur ce virus et de développer de nouvelles molécules antivirales, des stratégies vaccinales , et si les dernières années sont un exemple, au fur et à mesure que des recherches fondamentales seront menées sur ce virus, de nouvelles approches pour le contrôler évolueront certainement.

2.5 Prophylaxie

Sur le plan médicale:

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun vaccin universellement accepté disponible pour la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF, l'approche principale pour réduire l'infection chez les personnes est de les sensibiliser aux facteurs de risque et d'éduquer les gens sur les mesures qu'ils peuvent adopter pour minimiser l'exposition au virus (OMS,2014,2022) •

Cependant plusieurs expérimentations menées par les chercheurs , ont donné différent résultats:

- Hawman et al en 2018, a démontré que le T-705, est efficace contre le CCHFV, avec une amélioration clinique même lorsque le vaccin est administré à des stades avancés de la maladie.
- Une équipe américaine a démontré que l'utilisation d'anticorps spécifiques de la GP38 (une glycoprotéine virale non structurale soluble) pouvait protéger efficacement des animaux contre le virus (Golden et al., 2019).
- Le développement récent de vaccins dirigés contre la tique elle-même, l'empêchant de se nourrir, pourrait constituer une solution efficace permettant de limiter la propagation du vecteur et donc du virus. (Manjunathachar et al.,2019;Rego et al,2019)
- (Jack et al en 2023) ont développé un vaccin à vecteur viral connu ChAdOx2. Ce vaccin induit de fortes réponses anticorps ainsi qu'une immunité cellulaire; Plus important, une protection complète contre la maladie médiée par le VFHCC a été obtenue.
- il n'y a actuellement qu'un seul vaccin, mais il est exclusivement disponible en Bulgarie.(Tipih et al.,2020)

Étant donné que les animaux domestiques ne présentent pas de symptômes cliniques graves, il semble que la vaccination ne soit pas nécessaire à ce stade. Au lieu de cela, l'accent devrait être mis sur la mise en œuvre de mesures sanitaires.

Sur le plan sanitaire

La prophylaxie sanitaire n'est pas entièrement satisfaisante car les porteurs de germes et réservoirs sauvages sont incontrôlables et la lutte contre les vecteurs présente certaines limites.

Cependant la mise en application de certaines mesures sur le terrain va permettre de bloquer la

dynamique du virus par

- la surveillance de la population vectorielle;
- la surveillance de la population humaine;
- la lutte contre la propagation nosocomiale.

La surveillance des vecteurs est nécessaire pour acquérir des informations sur leur distribution; déterminer leur écologie, leur densité absolue et relative, évaluer leur sensibilité aux insecticides et démontrer la présence du virus chez eux, afin de réduire leurs populations dans l'environnement agricole et minimiser le risque de contracter la FHCC (Kumar et al.,2020), ceci est possible grâce à l'application de certaines mesures de lutte tels que:

- utilisation des acaricides approuvés (produits chimiques), spécifiquement conçus pour tuer les tiques ,sur les vêtements.
- appliquer des insectifuge autorisés sur la peau et les vêtements;
- chercher à éliminer ou à contrôler les infestations de tiques sur les animaux ou dans les étables et les granges.
- Évitez les endroits où les tiques sont abondantes et les saisons où elles sont les plus actives, pour minimiser le risque de piqûres.

Dans la population humaine, l'objectif de la surveillance de la FHCC consiste à détecter rapidement les cas, en particulier ceux qui surviennent sporadiquement .De plus il vise à diagnostiquer les personnes soupçonnées d'être infecter lors des poussées potentielles, puisqu'ils peuvent provoquer des flambées nosocomiales s'ils ne sont pas traités correctement.

Des mesures de précaution appropriées devront être prises lors des manipulations des échantillons sanguins. Il convient d'insister que le sang des patients atteints de cette maladie est hautement infectieux.

Dans les régions où la maladie est répandue , il est conseillé de porter des vêtements appropriés tels que des manches longues et des pantalons longs, lorsqu'ils entrent en contact avec des animaux ou leurs tissus, notamment pendant les procédures d'abattage dans les abattoirs ou à domicile.

Les campagnes d'éducation et de sensibilisation des agences sanitaires sur l'existence des foyers de la maladie, et des habitants des zones endémiques sur les facteurs de risque de FHCC (comme les piqûres de tiques et les dangers en milieu de travail) peuvent inciter les populations à risque à réduire leur risque d'exposition et à reconnaître et signaler les premiers symptômes de la FHCC

Dans la lutte contre la propagation nosocomiale, il est impératif que les patients diagnostiqués avec une FHCC et présentant des symptômes hémorragiques soient rapidement transférés dans une zone d'isolement désignée au sein de l'hôpital. Le transport d'un patient atteint d'hémorragies présente un risque importants et peut potentiellement contribuer à la propagation de la maladie, entraînant une épidémie nosocomiale.

Il est de la plus haute importance d'utiliser un équipement de protection individuelle lors de la prise en charge de patients infectés. De plus, il est crucial d'assurer la stérilisation complète des seringues, aiguilles et autres matériaux utilisés dans les soins aux patients par l'application de chaleur ou de produits chimiques. Cette mesure de précaution sert à prévenir la transmission d'infections à d'autres patients. (Leblebicioglu et al., 2016 ; Gozel et al., 2013).

Pour minimiser le risque de contracter le CCHF, il est essentiel d'employer des mesures de précaution spécifiques pour éviter la proximité physique directe avec les personnes infectées. De plus, il est crucial de maintenir une bonne hygiène des mains en se lavant systématiquement les mains après avoir prodigué des soins ou visité des patients.

Une fois qu'une épidémie a été vérifiée, il est impératif de mener des enquêtes approfondies dans les domaines des sciences cliniques, virologiques, sérologiques et entomologiques. Ces enquêtes visent à évaluer l'importance de la zone touchée d'un point de vue épidémiologique, ainsi qu'à déterminer l'origine du cas signalé (OMS, 2014, 2022).

La mise en œuvre de ces mesures préventives est impérative en raison de la forte prévalence du virus CCHF.

Conclusion:

En conclusion, cette étude épidémiologique de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo est passionnante, elle apporte des éclairages essentiels sur cette maladie virale hautement pathogène, et dont bien des aspects restent à découvrir et à investiguer.

Les résultats obtenus mettent en évidence la complexité de la dynamique de cette infection et soulignent l'importance d'une surveillance épidémiologique désignée pour la détection précoce des cas et la mise en place de stratégies de prévention et de contrôle efficaces.

L'étude a permis de mieux appréhender les facteurs de risques, qui contribuent à l'émergence de l'infection, particulièrement via les tiques, ou par le contact avec des animaux infectés, ainsi que la manipulation de carcasses animales et de produits dérivés.

De plus, l'identification des symptômes cliniques caractéristiques et des premiers signes d'alerte joue un rôle crucial dans le diagnostic précoce de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Enfin, les résultats de cette étude épidémiologique soulignent l'urgence de développer des vaccins efficaces et des traitements spécifiques pour la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, et met en évidence la nécessité de sensibiliser les populations vivantes dans des zones à risque, de promouvoir des pratiques de protection adéquates, et l'amélioration de l'hygiène et des pratiques de contrôle de l'infection, ainsi que la recherche continue sur cette maladie, essentiel pour réduire l'impact de cette infection mortelle sur la santé publique.

En somme, cette thèse a apporté des contributions significatives à notre compréhension de l'épidémiologie de la FHCC. Néanmoins, il reste une pléthore de connaissances à découvrir concernant cette maladie ré-émergente.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

DUVALLET, G ; FONTENILLE, D ; ROBERT, V, 2017. Entomologie médicale et vétérinaire. Marseille. Edition Quae.25, Les tiques (Acari : Ixodida), P 553.

TRONCY,PM ; MOREL, PC ; ITARD, J ; CHARTIER ,C , 2000. Précis de parasitologie vétérinaire tropicale. Paris. Ministère de la coopération et du développement maison Alfort.1, Généralité sur les tiques, P 472

RACHI,Oussama ; AMOUIRI, Meriem , 2021. Identification des tiques (arthropoda,Ixodidae) chez les bovins dans des fermes de HAMMA BOUZIANE, ELMECHIRA et BOUHATEM et première découverte de l'espèce Rhipicephalus camicasi. Mémoire de Master.Sciences Biologique. Constantine: Université des Frères Mentouri Constantine.

LALAGUË Pierre-Louis, 2021. ASPECTS VECTORIELS, CLINIQUES,ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET PRÉVENTIFS D'UNE PATHOLOGIE ZOONOTIQUE : LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE DE CRIMÉE-CONGO. Thèse. SCIENCES PHARMACEUTIQUES.Bordeaux : université de bordeaux.

LEROLLE Solène , 2020. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉS DANS LA PATHOGENÈSE DU VIRUS DE LA FIÈVRE HÉMORRAGIQUE DE CRIMÉE-CONGO . Thèse. Médecine vétérinaire. Lyon : VETAGRO SUP CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

BussiérasJ, Chermette R, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.Service de parasitologie, 1991 Abrégé de parasitologie vétérinaire: Parasitologie Générale

Barre N., (2003) - Tiques, In : Lefevre P.C., Blancou J., Chermette R. (éd). Les principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, Europe et régions chaudes,Tome2. Lavoisier, Paris, 2003: 79-121.

Belozerov (1982) - Diapause and biological rythm in ticks.In :Physiology of ticks.Obenchain,F.D. &Galun, R. (Eds). Pergamon Press Oxford, New York, Paris.

Perez-Eid C.(2007)- Les tiques: Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire, Ed. Lavoisier, Paris, 339 p.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control, 2020.Hyalomma marginatum - Factsheet for experts [en ligne]. Disponible sur:
<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/tick-factsheets/hyalomma-marginatum>.

Estrada-Peña, A; Martínez Avilés, M; & Muñoz Reoyo, M. J. (2011). Un modèle de population pour décrire la distribution et la dynamique saisonnière de la tique Hyalomma marginatum dans le bassin méditerranéen. Maladies transfrontières et émergentes, 58(3), 213–223.
<https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2010.01198.x>

Kahl, O., Alidousti, I.(1997) Plans d'eau liquide comme source de gain d'eau pour les tiques Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol 21, 731-746 (1997).
<https://doi.org/10.1023/A:1018469021161>

Estrada-Peña A. (2008). Climate, niche, ticks, and models: what they are and how we should interpret them. *Parasitology research*, 103 Suppl 1, S87–S95.

<https://doi.org/10.1007/s00436-008-1056->

KRAKOWETZ ,C.N ; LINDSAY,L.R ; CHILTON,N.B ; 2011. Genetic diversity in ixodes scapularis(Acari:Ixodidae) from six established populations in Canada. *Ticks Tick Borne Dis.*, 2:143-150.

McCoy KD, Boulanger N, éditeurs. *Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie* [Internet]. Marseille: IRD; 2015. (Didactiques). Disponible sur:

<http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010066505>

Rachel Bellone.(2021). Aspects moléculaires de l'influence de la température sur la transmission du virus du chikungunya par le moustique *Aedes albopictus*. *Virologie*. Sorbonne Université. Français. (NNT:2021SORUS072) .(tel-03471039) <https://theses.hal.science/tel-03471039>

Tizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., & Rohani, P. (2006). Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecol Lett*, 9(4), 467-484. doi:10.1111/j.1461-0248.2005.00879.x

Grassly, N. C., & Fraser, C. (2006). Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci*, 273(1600), 2541-2550. doi:10.1098/rspb.2006.3604

Leger, P., Lara, E., Jagla, B., Sismeiro, O., Mansuroglu, Z., Coppee, J. Y., .Bouloy, M. (2013). Dicer-2- and Piwi-mediated RNA interference in Rift Valley fever virusinfected mosquito cells. *J Virol*, 87(3), 1631-1648. doi:10.1128/JVI.02795-12

Lord, C. C. (2004). Seasonal population dynamics and behavior of insects in models of vector borne pathogens. *Physiol Entomol*, 29(3), 214-222. doi:10.1111/j.0307- 6962.2004.00411.x

Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. CrimeanCongo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* Oct 2013;100(1):159-89.

Pfaffel,M.,Littwin,N.,Muders,S., et al.,2013.The ecology of tick-borne diseases.*Int.J.Parasitol.*,43:1059-1077

Agoulon, A., Butet, A., Hoch, T., Perez, G., Plantard, O., Verheyden, H., ... Vourc'h, G. 2015. 3. Dynamique des populations de tiques et liaison avec les facteurs environnementaux. In McCoy, K. D., & Boulanger, N. (Eds.), *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie*. IRD Éditions. doi :10.4000/books.irdeditions.9027

Hoogstraal H. L'épidémiologie de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo transmise par les tiques en Asie, en Europe et en Afrique. *J Med Entomol.* 1979 mai 22;15(4):307-417.

Latif AA, Walker AR. Une introduction à la biologie et au contrôle des tiques en Afrique. Consortium international sur les tiques et les maladies transmises par les tiques, 2004.

EFSA. Avis scientifique sur le rôle des tiques vectrices dans l'épidémiologie de la peste hémorragique de Crimée-Congo et de la peste porcine africaine en Eurasie. EFSA J. 2010;8(8):1703.

ECDC. Cartes de distribution vectorielle Stockholm: Centre européen de prévention et de contrôle des maladies; 2013. Disponible auprès de :

<http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET-maps-tick-species.aspx>

Kampen H, Poltz W, Hartelt K, Wolfel R, Faulde M. Détection d'une femelle adulte *Hyalomma marginatum marginatum* (Acari, Ixodidae) dans le sud de l'Allemagne. Exp Appl Acarol. 2007;43(3):227-31.

Reynard, O., Ritter, M., Martin, B. et Volchkov, V. (2021). La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ? Médecine/Sciences, 37(2), 135-140. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020277>

Hornok S, Csorgo T, de la Fuente J, Gyuranecz M, Privigyei C, Meli ML, et coll. Oiseaux synanthropes associés à une forte prévalence de rickettsies transmises par les tiques et à la première détection de *Rickettsia aeschlimannii* en Hongrie. 2013 Févr;13(2):77-83.

Movila A, Alekseev AN, Dubinina HV, Toderas I. Détection d'agents pathogènes transmis par les tiques chez les tiques des oiseaux migrateurs dans la région baltique de la Russie. Med Vet Entomol. 2013 Mars;27(1):113-7.

ICTTD. Bulletin d'information sur les tiques et les maladies transmises par les tiques du bétail sous les tropiques, octobre. No 37 : ICTTD; 2008.

Jameson LJ, Medlock JM. Surveillance des tiques en Grande-Bretagne. 2011 Avr;11(4):403-12.

Connolly-Andersen AM, Moll G, Andersson C, Akerstrom S, Karlberg H, Douagi I, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. J Virol 2011;85(15):7766-74.

Connolly-Andersen AM, Douagi I, Kraus AA, Mirazimi A. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. Virology 2009;390(2):157-62.

Connolly-Andersen AM, Magnusson KE, Mirazimi A. Basolateral entry and release of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in polarized MDCK-1 cells. J Virol 2007;81(5):2158-64.

Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. Antivir Res 1993;22(4):309-25.

Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Di. 2006 ; 6 : 203-14.

Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 1 déc 2004;64(3):145-60.

Flusin, O., Iseni, F., Rodrigues, R., Paranhos-Baccalà, G., Crance, J. M., Marianneau, P., Bouloy, M., & Peyrefitte, C. N. (2010). La fièvre hémorragique de Crimée-Congo: l'essentiel pour le praticien [Crimean-Congo hemorrhagic fever: basics for general practitioners]. *Medecine tropicale : revue du Corps de santé colonial*, 70(5-6), 429–438.

Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* avr 2006;6(4):203-14.

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.

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.

Hoogstraal, H. Review article: the epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J. Med. Entomol.* 15, 307–417 (1979).

Hawman, D.W., Feldmann, H. Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol* 21, 463–477 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00871-9>

Shahhosseini, Nariman, Gary Wong, George Babuadze, Jeremy V. Camp, Onder Ergonul, Gary P. Kobinger, Sadegh Chinikar, and Norbert Nowotny. 2021. "Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Asia, Africa and Europe" *Microorganisms* 9, no. 9: 1907. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091907>

Rédaction Actu, 4 juillet 2022. La nouvelle souche de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, transmise par les tiques, inquiète. https://actu.fr/societe/la-nouvelle-souche-de-la-fievre-hemorragique-de-crimee-congo-transmise-par-les-tiques-inquiete_52211771.html (consulté le 20 juin 2023)

Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Infection* 1997; 25 : 364-7.

Temur, AI ; Kuhn, JH; Pecor, DB; Apanaskevich, DA; Keshtkar-Jahromi, M. Épidémiologie de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) en Afrique-sous-estimée depuis des décennies. *Suis. J. Trop. Méd. Hyg.* 2021 .

Al-Abri, SS; Al Abaidani, I. ; Fazlalipour, M.; Mostafavi, E.; Leblebicioglu, H.; Pshenichnaya, N.; Memish, ZA; Hewson, R.; Petersen, E.; Mala, P. Situation actuelle de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo dans la région de la Méditerranée orientale de l'Organisation mondiale de la santé : problèmes, défis et orientations futures. *Int. J. Infect. Dis.* 2017 , 58 , 82–89.

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.

WHO, CrimeanCongo Hemorrhagic Fever, https://www.who.int/health-topics/crimean-congo-haemorrhagicfever/#tab=tab_1)

Stavropoulou, E., Troillet, N. (2018), Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : une maladie virale émergente en Europe, *Rev Med Suisse*, 4, no. 622, 1786–1789.

<https://doi.org/10.53738/REVMED.2018.14.622.1786>

Baneth, G. (2014) Infections transmises par les tiques chez les animaux et les humains : un terrain d'entente. *Journal international de parasitologie*, 44, 591-596.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.03.011>

Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Jardine J, Verwoerd DJ, Capua I, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol Infect* 1998; 121 : 427-32.

WHO, 2018, [Enlignre], https://www.who.int/docs/defaultsource/blue-print/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint.pdf?sfvrsn=4c22e36_2.

Natalia Freitas; Vincent Legros; François-Loïc Cosset. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a growing threat to Europe. *Comptes Rendus. Biologies*, Tome 345 (2022) no. 1, pp. 17-36. doi : 10.5802/crbio.78.

<https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/articles/10.5802/crbio.78/>

Aradaib IE, Erickson BR, Mustafa ME, . Nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Sudan. *Emerg Infect Dis* 2010;16:837–839

Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lab Med* 2015;46:180–189.

Gürbüz Y, Sencan I, Oztürk B, Tütüncü E: A case of nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever from patient to patient. *Int J Infect Dis* 2009; 13 : e105-7.

Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *Int J Infect Dis* 2015;33:120–122

Pshenichnaya NY, Sidenko IS, Kinovaya EP, . Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2016;45:109–111.

Saijo M, Tang Q, Shimayi B, Han L, Zhang Y, Asiguma M, et al. Possible horizontal transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from a mother to her child. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57 : 55-7

Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 : 647-50

Erbay A, Cevik MA, Onguru P, Gözel G, Akinci E, Kubar A, et al. Breastfeeding in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Scand J Infect Dis* 2008; 40 : 186-8.

Pshenichnaya, NY; Leblebicioglu, H.; Bozkurt, I.; Sannikova, IV; Abuova, GN ; Zhuravlev, AS ; Barut, S.; Shermetova, MB; Fletcher, TE Fièvre hémorragique de Crimée-Congo pendant la grossesse : Une revue systématique et une série de cas de Russie, du Kazakhstan et de Turquie. *Int. J. Infect. Dis.* 2017 , 58 , 58–64.

Papa A. Emerging arboviral human diseases in Southern Europe. *J Med Virol* 2017;89:1315-22

Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lab Med* 2015;46:180-9

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.

Nuttall PA, Jones LD, Labuda M, Kaufman WR. Adaptations of arboviruses to ticks. *J Med Entomol.* janv 1994;31(1):1-9.

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.

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.

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.

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.

Nuttall PA, Labuda M. Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-host interface. *Adv Virus Res.* 2003;60:233-72. (Nuttall et al.,2004)

Nuttall PA, Labuda M. Tick-host interactions: saliva-activated transmission. *Parasitology.* 2004;129 Suppl:S177-189.

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.

Öncü S. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An overview. *Virol Sin.* 1 août 2013;28(4):193-201.

Hakan Leblebicioglu, Mustafa Sunbul, Ziad A. Memish, Jaffar A. Al-Tawfiq, Hurrem Bodur, Aykut Özkul, Ali Gücükoğlu, Sadegh Chinikar, Zahra Hasan. 2015. Consensus report: Preventive measures for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever during Eid-al-Adha festival. ELSEVIER. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.029>

Drosten C, Kümmerer BM, Schmitz H, Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57 : 6

Duh D, Saksida A, Petrovec M, Dedushaj I, Avsic-Zupanc T. Novel one-step real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans. *J Virol Methods* 2006; 133 : 175-9.

Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, et al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 : 1097-100

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 μ -capture and IgG immune complex (IC) ELISA tests. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006366.

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.

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. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=2280>

Enrica Serretiello, Roberta Astorri, Annalisa Chianese, Debora Stelitano, Carla Zannella, Veronica Folliero, Biagio Santella, Marilena Galdiero, Gianluigi Franci, Massimiliano Galdiero, The emerging tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: A narrative review, *Travel Medicine and Infectious Disease*, Volume 37, 2020, 101871, ISSN 1477-8939, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101871>.

Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 : 1769-72.

Ozturk B, Kuscu F, Tutuncu E, Sencan I, Gurbuz Y, Tuzun H. Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2010; 47 : 115-9

Akinci E, Yilmaz M, Bodur H, Ongürü P, Bayazit FN, Erbay A, et al. Analysis of lymphocyte subgroups in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2009; 13 : 560-3.

Ergonul O. Clinical and pathologic features of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In *Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective*. Ergonul O, Whitehouse CA. Dordrecht, Springer ed, The Netherlands, 2007, pp 207-20.

Stavropoulou, E., & Troillet, N. (2018). Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : une maladie virale émergente en Europe. *Revue médicale suisse*, 14(622), 1786–1789.

Apanaskevich D. A., Horak I. 2008. The genus *Hyalomma* Koch, 1844: V. re-evaluation of the taxonomic rank of taxa comprising the *H. (Euhyalomma) marginatum* Koch complex of species (Acari: Ixodidae) with redescription of all parasitic stages and notes on biology. *International Journal of Acarology*, 34(1): 13-42. doi: 10.1080/01647950808683704.

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. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=2280>

Lecointre G, Le Guyader H. Classification phylogénétique du vivant.

Watts, D. M., Ussery, M. A., Nash, D., & Peters, C. J. (1989). Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 41(5), 581-585.

Hardestam, J., Simon, M., Hedlund, K. O., Vaheiri, A., Klingstrom, J., & Lundkvist, A. (2007). Ex vivo stability of the rodent-borne Hantaan virus in comparison to that of arthropod-borne members of the Bunyaviridae family. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(8), 2547-2551. doi:10.1128/AEM.02869-06

Krauss, H., Weber, A., Appel, M., Enders, B., Isenberg, H. D., Schiefer, H.G, Slenczka, W., Graevenitz, A. V., & Zahner, H. (2003). *Viral zoonoses. Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans*. (3rd ed., pp. 172). Washington, D.C: ASM Press.

Zoonoses control. Crimean-Congo haemorrhagic fever. (1996). *Relevé épidémiologique Hebdomadaire / Section d'hygiène Du Secrétariat De La Société Des Nations = Weekly Epidemiological Record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*, 71(50), 381-382.

Heymann, D. L. (2004). An Official Report of the American Public Health Association. In D. L. Heymann (Ed.), *Control of Communicable Diseases Manual*. (18th ed., pp. 35-37). Washington, D.C.: American Public Health Association.

Kubar A, Haciomeroglu M, Ozkul A, . Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitorization by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis*

2011;64:439–443.)Organisation mondiale de la santé (1er juin 2022). Nouvelles sur les flambées épidémiques;fièvre hémorragique de Crimée-Congo en Irak. Disponible sur : <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON386>

Golden JW, Shoemaker CJ, Lindquist ME, et al. Les anticorps monoclonaux ciblant GP38 protègent les souris adultes contre l'infection mortelle par le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. *Sci Adv* 2019 ; 5 : eaaw9535.

Jack E. Saunders, Ciaran Gilbride, Stuart Dowall, Susan Morris, Marta Ulaszewska, Alexandra J. Spencer, Emma Rayner, Victoria A. Graham, Emma Kennedy, Kelly Thomas, Roger Hewson, Sarah C. Gilbert, Sandra Belij-Rammerstorfer, Teresa Lambe,Adenoviral vector vaccination protects against Crimean-Congo Hemorrhagic Fever disease in a lethal challenge model,*eBioMedicine*, Volume90,2023,104523,ISSN2352-3964
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104523>.

Manjunathachar HV, Kumar B, Saravanan BC, et al. Identification et caractérisation de candidats vaccins contre *Hyalomma anatolicum*-vecteur du virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. *Transbound Emerg Dis* 2019 ; 66 : 422–434.

Rego ROM, Trentelman JJA, Anguita J, et al. Contre-attaquer la piqûre de tique : vers une conception rationnelle de vaccins anti-tiques ciblant la transmission d'agents pathogènes. *Vecteurs parasites* 2019 ; 12 : 229.

Tipih T, Burt FJ. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: advances in vaccine development. *BioRes Open Access* 2020; 9 : 137–50.

Erduran E, Bahadir A, Palanci N, . Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever with high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin, and fresh frozen plasma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;35:19–24.

Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:929–933.

Ergonul O. Evidence supports ribavirin use in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2014;29:296. [Medline]

Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203–214.

Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lab Med* 2015;46:180–189. [Medline]

AGENCE DE PRESSE RUSSE, 28 JUIN 2022. Des scientifiques découvrent une nouvelle souche de fièvre potentiellement dangereuse dans le sud de la Russie [en ligne]. Disponible sur: <https://tass.com/science/1472489> (Consulté le 15 juin 2023).

Nicolas Monnet, 29/06/2022. Nouvelle souche de fièvre hémorragique de Crimée-Congo : quels sont les symptômes de cette maladie transmise par les tiques qui tue jusqu'à 40 % des personnes infectées ? [en ligne]. Disponible sur: <https://www.lindependant.fr/2022/06/29/nouvelle-souche-de-fievre-hemorragique-de-crimee-congo-quels-sont-les-symptomes-de-cette-maladie-transmise-par-les-tiques-qui-tue-iusqua-40-des-personnes-infectees-10403625.php>. [consulté le 15 juin 2023].

Raabe V. N. (2020). Diagnostic Testing for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Journal of clinical microbiology*, 58(4), e01580-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01580-19>.

Dokuzoguz, B. et al. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin. Infect. Dis.* 57, 1270–1274 (2013).

Sharifi-Mood, B. et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia. *Trop. Doct.* 43, 49–53 (2013).

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/>

Connolly-Andersen AM, Douagi I, Kraus AA, Mirazimi A. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. *Virology* 2009;390(2):157–62.

Connolly-Andersen AM, Magnusson KE, Mirazimi A. Basolateral entry and release of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in polarized MDCK-1 cells. *J Virol* 2007;81(5):2158–64.

Leblebicioglu, H. et al. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo associée aux soins de santé en Turquie, 2002-2014 : une étude transversale rétrospective multicentrique. *Clin. Microbiol. Infecter.* 22 , 387.e1–387.e4 (2016).

Gozel, M. G. et al. Recommended precaution procedures protect healthcare workers from Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Int. J. Infect. Dis.* 17, e1046–e1050 (2013)

Kumar, B., Manjunathachar, HV & Ghosh, S. Un examen des infestations d'espèces *Hyalomma* sur les humains et les animaux et les progrès des stratégies de gestion. *Helyon* 6 , e05675 (2020)

Elaldi, N. et al. Efficacité du traitement oral à la ribavirine dans la fièvre hémorragique de Crimée-Congo : une étude quasi-expérimentale en Turquie. *J. Infecter.* 58 , 238-244 (2009).

Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, Smith JF, Leman PA, Greer PW, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(8):839–46.

Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antivir Res* 1993;22(4):309–25]

ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses, 2018. Détails du taxon [en ligne]. Disponible sur: https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=201850070

Garrison, A. R., Alkhovsky Альховский Сергей Владимирович, S. V., Avšič-Županc, T., Bente, D. A., Bergeron, É., Burt, F., Di Paola, N., Ergünay, K., Hewson, R., Kuhn, J. H., Mirazimi, A., Papa, A., Sall, A. A., Spengler, J. R., Palacios, G., & Consortium, I. R. (2020). ICTV Virus Taxonomy Profile: Nairoviridae. *The Journal of general virology*, 101(8), 798–799. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001485>

Perveen N et Khan G (2022) Fièvre hémorragique de Crimée-Congo dans le monde arabe : une revue systématique. *Devant. Vétérinaire. Sci.* 9:938601. doi : 10.3389/fvets.2022.938601

Reynard, O., Ritter, M., Martin, B. et Volchkov, V. (2021). La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ? La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, un futur problème de santé en France ? *Sciences médicales : M/S* , 37 (2), 135–140. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020277>

