

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 064

**CONTRIBUTION A L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION
DES BOVINS AU VIRUS DE LA FIEVRE
HEMORRAGIQUE DE CRIMÉE CONGO EN FRANCE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 13 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GIULI Constant

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 064

**CONTRIBUTION A L'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION
DES BOVINS AU VIRUS DE LA FIEVRE
HEMORRAGIQUE DE CRIMÉE CONGO EN FRANCE**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 13 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GIULI Constant

Liste des enseignants

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gullaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur

Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGETET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Madame le Professeur Claire HAEGELEN,

De L'Unité de Formation et de Recherche Médecine Lyon Est,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Qu'elle reçoive ici l'expression de nos hommages respectueux.

A Madame le Professeur Emmanuelle GILOT-FROMONT

De VetAgro-Sup, campus vétérinaire de Marcy l'Etoile,

Pour nous avoir encadré tout au long de ce travail et pour sa disponibilité,

Qu'elle reçoive ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Madame le Professeur Karine CHALVET-MONFRAY

De VetAgro-Sup, campus vétérinaire de Marcy l'Etoile,

Pour avoir accepté d'encadrer et corriger ce travail,

Qu'elle reçoive ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Remerciements

A Monsieur le Docteur Gilles BOURGOIN

De VetAgro-Sup, campus vétérinaire de Marcy l'Etoile,

Pour avoir encadré ce travail et pour sa disponibilité,

Qu'il reçoive ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Valérie FARRE

De l'abattoir de Saint-Etienne

Pour son accueil chaleureux, pour avoir organisé ma venue à l'abattoir et pour sa disponibilité

Qu'elle reçoive ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Madame Jade GUILLEMOT

Etudiante en licence de biologie et stagiaire au laboratoire

Pour son aide précieuse dans la réalisation des manipulations de laboratoire

Qu'elle reçoive ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A Monsieur Benjamin REY

Ingénieur de recherche au laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive de Villeurbanne

Pour nous avoir formé dans la réalisation des techniques de laboratoire

Qu'il reçoive ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A toute l'équipe de l'abattoir de la Talaudière

Les services vétérinaires, les responsables qualités et les opérateurs

Qui nous ont permis de réaliser nos prélèvements

Qu'ils reçoivent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Table des matières

Liste des enseignants.....	3
Remerciements au jury	5
Remerciements	7
Table des matières	9
Liste des figures.....	15
Liste des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	22
Partie 1	25
Etude bibliographique : La CCHF, une maladie d'actualité en France et d'importance pour la santé humaine.....	25
I) Agent étiologique	26
1) Histoire	26
2) Taxinomie	26
3) Structure.....	27
4) Réplication.....	28
II) Une maladie vectorielle.....	29
1) La piqûre de tique : principale voie de contamination des mammifères.....	29
2) Les espèces de tiques vectrices du CCHFV	29
3) La tique <i>Hyalomma marginatum</i> , principal vecteur de la CCHF : aire de répartition et situation actuelle en France	30
(a) <i>Hyalomma marginatum</i> , vecteur principal du CCHFV.....	30
(b) Répartition actuelle des tiques du genre <i>Hyalomma</i> et évolution	31
(c) Modalités d'introduction de la tique <i>Hyalomma marginatum</i> en France continentale	33
4) Le cycle épidémiologique du CCHFV est lié au cycle de la tique	36
(a) Cycle de la tique	36
(b) Cycle du virus.....	37
(c) Le rôle des humains.....	38
III) Etude clinique chez humain	40
1) Symptômes.....	40
2) Pathogénie.....	41
IV) Diagnostic	42
1) Chez l'Humain.....	42
2) Chez les animaux vertébrés.....	43
3) Chez la tique	44

V)	Thérapie.....	44
VI)	Pronostic.....	44
VII)	Prévention	46
1)	Prévention biologique	46
2)	Lutte contre les tiques.....	46
3)	Vaccination	47
4)	Prophylaxie médicale	47
VIII)	Situation épidémiologique actuelle en Europe et enjeux pour la France	48
1)	Evolution de la distribution du virus en Europe chez le vecteur principal : les tiques du genre <i>Hyalomma</i>	48
2)	Evolution de la distribution de l'infection en Europe chez les animaux vertébrés sauvages et domestiques	51
3)	Evolution de la distribution de l'infection en Europe chez l'être humain.....	54
4)	Enjeux en France	55
	Partie 2	57
	Etude expérimentale	57
I)	Contexte et objectifs de l'étude	58
II)	Matériel et méthodes.....	59
1)	Stratégie d'échantillonnage	59
(a)	Choix de l'espèce	59
(b)	Choix des catégories d'animaux	59
(c)	Choix de la zone d'étude	60
(d)	Taille d'échantillon	60
2)	Méthode de prélèvement	61
3)	Récolte des données relatives à chaque bovin	62
4)	Organisation chronologique	63
5)	Analyse sérologique des échantillons	64
(a)	Choix du type de test.....	64
(b)	Le test utilisé.....	64
(c)	Protocole d'analyse	66
6)	Analyses statistiques	67
(a)	Analyse des correspondances multiples	68
(b)	Modèle linéaire	69
(c)	Modèle logistique.....	70
III)	Résultats	71
1)	Description de l'échantillon.....	71

(a)	Âge des animaux.....	72
(b)	Sexe des animaux	74
(c)	Races des animaux	74
(d)	Origine géographique des animaux.....	76
2)	Résultats sérologiques.....	80
(a)	Sélection des résultats considérés positifs.....	80
(b)	Description des résultats « positifs faibles »	83
(c)	Description des résultats « douteux élevés ».....	85
(d)	Description des valeurs de rapports (S/P%) obtenus et leur distribution.....	86
3)	Analyse des correspondances multiples entre les variables.....	88
(a)	Analyse d’inertie.....	88
(b)	Nuage des individus.....	88
(c)	Rapports de corrélation entre les variables et les axes.....	90
(d)	Cartes factorielles de l’analyse.....	91
(e)	Conclusions sur l’analyse des correspondances multiples.....	94
4)	Résultats des modèles linéaires	94
(a)	Modèle 1 : effet de l’âge seul	94
(b)	Effet des autres variables : analyses univariées	95
(c)	Modèle linéaire multivarié	96
(d)	Validité du modèle : distribution et homogénéité des résidus.....	97
5)	Modèle logistique : analyses multivariées et sélection du modèle, probabilité d’obtenir un résultat « positif faible » ou « douteux élevé ».....	99
(a)	Sélection d’un modèle explicatif	99
(b)	Analyse du modèle explicatif final.....	100
IV)	Discussion	100
1)	Rappel de l’objectif de l’étude	100
2)	Stratégie d’échantillonnage	101
(a)	Taille de l’échantillon.....	101
(b)	Choix de la zone d’étude et choix de l’espèce	101
(c)	Biais de sélection	101
3)	Test diagnostique	102
4)	Date des prélèvements	102
5)	Questionnements sur les résultats positifs	102
(a)	Considération sur les valeurs prédictives du test.....	102
(b)	Questionnements sur les quatre résultats « positifs faibles »	105
6)	Distribution des valeurs de rapport (S/P%).....	106

(a)	Questionnement sur la répartition globale des valeurs de rapport (S/P%)	106
(b)	Questionnement sur la répartition des résultats « positifs faibles » et « douteux élevés ».....	107
(c)	Questionnement sur de nouveaux tests	109
7)	Perspectives de travail.....	110
(a)	Perspectives sur les échantillons « positifs faibles » et « douteux élevés »	110
(b)	Perspectives sur les données et les analyses statistiques.....	110
(c)	Perspectives sur de nouvelles études	110
Conclusion		111
Bibliographie.....		112

Liste des figures

Figure 1 : Répartition mondiale de la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo en 2006 d'après (Ergönül, 2006).....	23
Figure 2 : Arbre phylogénétique du CCHFV selon (Gruber et al. , 2019).....	27
Figure 3 : Représentation schématique de la structure du virus d'après (Ergönül, 2006).....	28
Figure 4 : Classification des tiques du genre Hyalomma d'après (Sands et al., 2017)	30
Figure 5 : Distribution actuelle de Hyalomma marginatum en Europe d'après (ANSES, 2023).....	31
Figure 6 : Distribution de Hyalomma marginatum en avril 2017 d'après (Stachurski and Vial, 2018) .	32
Figure 7 : Répartition de la tique Hyalomma marginatum en France d'après (Bah et al., 2022).....	33
Figure 8 : Départements de destination des importations de bovins provenant d'Espagne d'après (ANSES 2023)	35
Figure 9 : Départements de destination des importations de chevaux provenant d'Espagne d'après (ANSES 2023)	35
Figure 10 : Cycle et voies de transmission du CCHFV d'après (Portillo et al. , 2021)	39
Figure 11 : Phases cliniques de la CCHF d'après (Ergönül, 2006)	41
Figure 12 : Résultats des sérologies CCHFV sur les bovins du Sud de la France d'après (ANSES 2023)	53
Figure 13 : Cartographie des cas du CCHFV et de la présence du vecteur dans le monde d'après (ANSES 2023)	55
Figure 14 : Poste de prélèvement à l'abattoir	62
Figure 15 : Courbe représentant le Sensibilité et la Spécificité en fonction du rapport (S/P%) du test ID Screen chez les bovins, moutons et chèvres d'après (Sas et al., 2018)	65
Figure 16 : Distribution des résultats du test ELISA (rapports (S/P%)) de sérums de bovins, ovins et caprins présentant des anticorps détectés par une autre méthode (n=271)	66
Figure 17 : Centrifugation des tubes 10 minutes à 25000 m.s ⁻²	67
Figure 18 : Exemple de plaque d'aliquotage	67
Figure 19 : Histogramme de répartition de l'âge des bovins	72
Figure 20 : Diagramme des fréquences cumulées de l'âge des bovins.....	72
Figure 21 : Comparaison de la répartition des âges des bovins de l'échantillon avec le cheptel français total et les animaux abattus en France en 2021	73
Figure 22 : Histogramme de répartition de l'âge des bovins femelles (à gauche) et mâles (à droite) .	73
Figure 23 : Distribution des âges pour les bovins femelles et mâles	74
Figure 24 : Histogramme du sexe des animaux.....	74
Figure 25 : Diagramme en barres des races de bovins.....	75
Figure 26 : Diagramme en barres du type de race des animaux.....	76
Figure 27 : Diagramme en barres des départements d'origine des animaux (22 départements principaux).....	76
Figure 28 : Cartographie des départements d'origine des animaux et nombre d'animaux par département	77
Figure 29 : Répartition géographique des animaux dans les 21 départements principaux.....	78
Figure 30 : Répartition des échantillons en trois zones géographiques	79
Figure 31 : Nombre de prélèvements et séroprévalence obtenues par départements	84
Figure 32 : Répartition géographique des résultats "douteux élevés"	86
Figure 33 : Histogramme des valeurs de rapport (S/P%)	86
Figure 34 : Diagramme quantile-quantile des valeurs de rapport (S/P%).....	87
Figure 35 : Distribution cumulative des valeurs de (S/P%)	87
Figure 36 : Diagramme en barre de la valeur d'inertie par dimension (dimension 1 à gauche).....	88

Figure 37 : Nuage des individus de l'ACM avec la dimension 1 (inertie de 26%) en abscisse et la dimension 2 (inertie de 24%) en ordonnée.....	89
Figure 38 : Nuage des individus de l'ACM avec la dimension 3 (inertie de 22%) en abscisse et la dimension 4 (non étudiée) en ordonnée	90
Figure 39 : Carte factorielle de l'ACM avec l'axe 1 en abscisse et l'axe 2 en ordonnée	92
Figure 40 : Carte factorielle de l'ACM avec l'axe 3 en abscisse et l'axe 4 en ordonnée	93
Figure 41 : Nuage de points de la valeur du rapport (S/P%) en fonction de l'âge des individus	94
Figure 42 : Courbe du modèle à deux variables (âge et âge au carré).....	95
Figure 43 : Histogramme de répartition des résidus du modèle linéaire multivarié	98
Figure 44 : Diagramme quantile-quantile des résidus du modèle linéaire multivarié.....	98
Figure 45 : Nuage de points des résidus en fonction des valeurs prédites (en log) par le modèle	99

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des études réalisées en Espagne depuis 2010 sur les tiques et exposées dans ce manuscrit.....	49
Tableau 2 : Résultats de l'étude publiée par le Ministère de la Santé Espagnol sur les animaux domestiques et sauvages en Espagne (Ministerio de sanidad 2019 ; Chong-Valbuena et al. 2020)....	51
Tableau 3 : Liste des départements d'origine des animaux prélevés	63
Tableau 4 : Liste des départements des zones géographiques définies	79
Tableau 5 : Résultats des tests et identification des erreurs de manipulation pour les résultats avec un rapport (S/P%) initial supérieur à 20%	81
Tableau 6 : Description des animaux avec un résultat « positif faible » à l'issue de l'étude	83
Tableau 7 : Séroprévalence et intervalles de confiance à 95% pour les départements d'origine des 4 résultats "positifs faibles"	85
Tableau 8 : Description des animaux "douteux élevés"	85
Tableau 9 : Rapports de corrélation des variables sur les axes 1, 2 et 3.....	91
Tableau 10 : Résumé des coefficients du modèle linéaire final expliquant la valeur (S/P%) (transformée en log).....	96
Tableau 11 : Paramètres du modèle final avec pour seule variable explicative la date de prélèvement	100
Tableau 12 : Valeurs prédictives positives et négatives en fonction de la sensibilité et de la spécificité du test pour une prévalence de 0,37% (la formule précédente ne permet pas de calculer d'intervalle pour une spécificité de 1).....	104

Liste des abréviations

- RESPOND : Projet de recherche (Université Lyon 1) portant sur les orthonairovirus
- ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'Environnement et du Travail
- ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses
- CCHF : Crimean Congo Hemorrhagic Fever
- CCHFV : Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo
- ARN : Acide Ribo Nucléique
- Segment S ou ARN S : Segment small de l'Acide Ribo Nucléique du CCHFV
- Segment M : Segment medium de l'Acide Ribo Nucléique du CCHFV
- Segment L : Segment long de l'Acide Ribo Nucléique du CCHFV
- GN : Glycoprotéine N
- GC : Glycoprotéine C
- N : Protéine de nucléocapside N
- IgG : Immunoglobuline de type G
- IgM : Immunoglobuline de type M
- FAB : Fragment de liaison à l'antigène des anticorps (antigen-binding)
- HRP : Peroxydase de raifort
- TMB : Tétraméthylbenzidine
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- DO : Densité Optique
- DO_{PC} : Densité Optique du témoin positif
- (S/P%) : Rapport entre la densité optique de l'échantillon et la moyenne des densités optiques des témoins positifs
- Log_e : Logarithme népérien
- g : Accélération de la pesanteur. $g = 9,806\ 65\ \text{m/s}^2$
- Pr : Prévalence de la maladie
- Se : Sensibilité du test
- Sp : Spécificité du test
- VPP : Valeur prédictive positive
- VPN : Valeur prédictive négative
- VAR : Variance
- IC 95% : intervalle de confiance à 95%

- ACM : Analyse des Correspondances Multiples
- cat_age : Variable qualitative des catégories d'âge
- cat_date : Variable qualitative des catégories de date de prélèvement
- cat_SP : Variable qualitative des catégories de valeurs de rapport (S/P%)
- type_race : Variable qualitative des catégories de race
- MIX : Races mixtes
- LAI : Races laitières
- CRO : Races croisées
- ALL : Races allaitantes
- NE : Région Nord-Est
- LIM : Région Limousin
- ALOC : Région locale
- R^2 : coefficient de détermination des modèles linéaires
- p : p value des tests
- ZRP : Zone à Risque Particulier pour influenza aviaire
- LBBE : Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive

INTRODUCTION

Les maladies à tiques constituent un ensemble de maladies infectieuses considérées comme un problème de santé publique croissant dans de nombreuses régions du monde (Figoni et al. 2019). Les tiques sont en effet capables de transmettre une variété d'agents pathogènes, notamment des bactéries, des virus et des parasites, lorsqu'elles se nourrissent sur leur hôte. Parmi les maladies les plus connues causées par les tiques, on peut citer la maladie de Lyme, l'encéphalite à tiques, l'anaplasmose et la babésiose, ou encore la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo (CCHF). Certaines de ces maladies humaines et vétérinaires sont d'intérêt sanitaire croissant en France (Figoni et al. 2019).

Le Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) est agent d'une maladie dont la létalité pour les humains peut atteindre 40% (Garrison, Smith, et Golden 2019; Belobo et al. 2021; Kuehnert et al. 2021). Le CCHFV est un virus transmis par des tiques dont la répartition géographique est très vaste (Dowall, Carroll, et Hewson 2017; Raabe 2020). Cette répartition est fortement corrélée à celle des tiques du genre *Hyalomma* puisqu'elles sont le vecteur principal du virus (Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019; Kuehnert et al. 2021). Les tiques *Hyalomma* se trouvent dans toute l'Afrique, en Europe du Sud et de l'Est, au Moyen Orient, en Inde et en Asie (Kuehnert et al. 2021). En Europe, elle est présente dans tous les pays du littoral méditerranéen, depuis l'Espagne jusqu'en Turquie même si elle est ponctuellement détectée, sans installation d'une population de manière pérenne dans presque tous les pays d'Europe dont le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Suède, l'Allemagne, la Pologne, la République Tchèque ou la Slovaquie (ANSES 2023). Les changements climatiques participent à l'augmentation de la répartition géographique des tiques du genre *Hyalomma* qui sont aujourd'hui installées dans le sud du territoire Français (Estrada-Peña, Ayllón, et de la Fuente 2012; Sands et al. 2017; ANSES 2023). La répartition géographique du CCHFV est en expansion au même titre que celle de son vecteur (Portillo et al. 2021; Belobo et al. 2021; ANSES 2023). La figure 1 illustre la répartition mondiale de la CCHF en 2006 qui comprend donc une grande partie de l'Asie, de l'Afrique, du Moyen-Orient et de l'Europe de l'Est (Ergönül 2006).

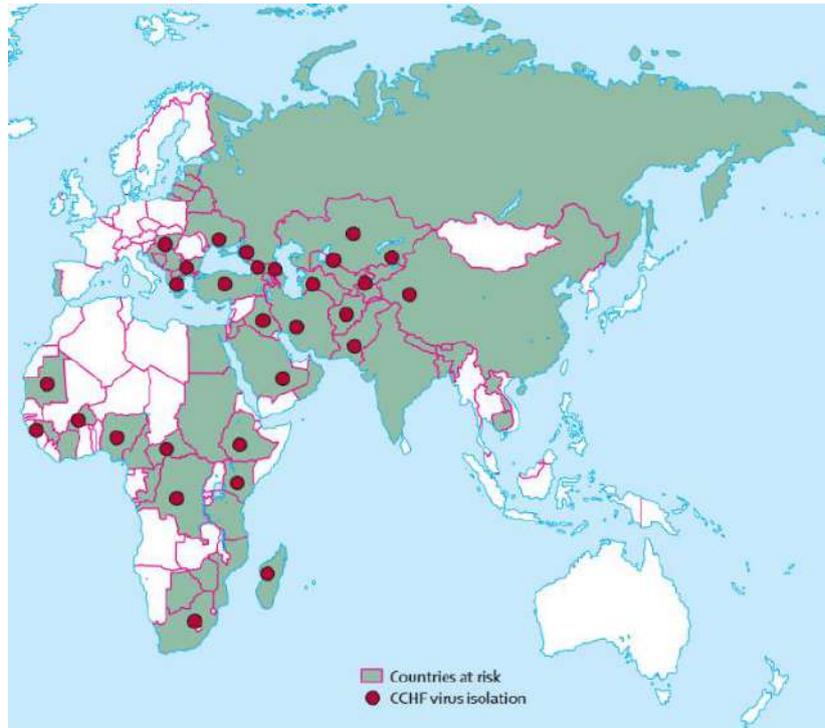


Figure 1 : Répartition mondiale de la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo en 2006 d'après (Ergönül, 2006)

La répartition actuelle du CCHFV est l'Asie (Turquie, Iran, Ouzbékistan), L'Europe de l'Est (Bulgarie et Albanie notamment), les Balkans, le Moyen-Orient et la quasi-totalité de l'Afrique (Portillo et al. 2021; Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022; 2022). Il est également présent en Hongrie, Roumanie et Espagne (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022). Il est détecté de plus en plus couramment en Espagne notamment où des cas humains sont rapportés depuis 2013 et où le virus a été isolé de tiques (Estrada-Peña et al. 2012; Negrodo et al. 2017; Portillo et al. 2021). Des études sérologiques récentes menées en Espagne et en Italie ont révélé une exposition des animaux domestiques et sauvages au virus (Portillo et al. 2021; Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022; ANSES 2023).

En France continentale, il y a un risque d'introduction élevé du virus du fait de sa présence en Espagne, de la présence de la tique en France et des nombreux échanges commerciaux avec des pays non indemnes (ANSES 2023). Le risque d'introduction est également lié aux oiseaux migrateurs provenant du Maghreb et porteurs de tiques immatures infectées (Stachurski et Vial 2018; ANSES 2023). Les changements climatiques nous forcent à surveiller son expansion géographique car les départements français soumis au climat méditerranéen ne feront qu'augmenter en nombres (ANSES 2023). Certaines études sérologiques ont déjà montré une exposition des animaux domestiques et sauvages en Corse et dans les départements du pourtour méditerranéen Français (c'est-à-dire les départements en bords de Méditerranée et leurs départements frontaliers) (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020; ANSES 2023). **Une surveillance de la répartition de ce virus plus large en France continentale semble donc nécessaire pour une meilleure prévention de la CCHF.**

Les bovins sont d'excellents sentinelles de la maladie (ANSES 2023). Ils servent d'indicateur de la présence du virus sur un territoire, grâce à leur exposition régulière aux tiques dans les pâtures et à leur taux d'anticorps élevés en cas d'infection (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020). Ainsi, « l'authentification de la circulation du virus chez les animaux présente un réel intérêt sur le plan épidémiologique. » (ANSES 2023).

Le projet RESPOND, dépendant de l'Université de Lyon, porte sur deux priorités sanitaires mondiales : l'émergence des résistances aux antibiotiques et la transmission inter-espèce de pathogènes. Dans le thème de la transmission inter-espèce de pathogènes, RESPOND se concentre sur deux maladies classées comme maladies prioritaires par l'OMS : l'*Acinetobacter* multirésistant et les *Orthonairovirus* transmis par les tiques (genre de virus auquel appartient CCHFV). Ainsi, RESPOND finance des projets portant sur l'émergence de l'une ou l'autre de ces maladies. **Dans ce cadre, nous souhaitons donc réaliser un état des lieux de l'exposition des bovins au virus en France.**

Plusieurs études ont récemment été publiées, ou sont en cours sur la présence du virus sur le pourtour méditerranéen, y compris dans le Sud de la France. Cependant, la tique *Hyalomma marginatum* a aussi été détectée ponctuellement dans des régions plus au nord (ANSES 2023). Or, nous ne disposons d'aucune donnée sérologique sur la partie Nord de la France. Même si les conditions climatiques y sont plus défavorables pour l'installation de la tique, celle-ci peut y être apportée par l'importation d'animaux d'élevages ou par les oiseaux migrateurs. De plus, des études sérologiques en Espagne ont montré la présence d'animaux domestiques séropositifs dans des zones où la tique n'a jamais été récoltée (Chong-Valbuena et al. 2020). Cela s'explique notamment par la difficulté de récolte et d'identification des tiques qui fait que l'installation d'une population de tique peut ne pas être observée tout de suite. Mais aussi par des déplacements d'animaux comme le commerce de bétail d'une zone où le virus est endémique vers une zone où il ne l'est pas (provoquant l'arrivée d'un animal séropositif), ou encore la migration d'oiseaux qui peuvent apporter des tiques immatures infectées dans des zones où la tique n'est pas encore installée (ANSES 2023). Ainsi, l'absence de preuve de la présence de la tique ne suffit pas à exclure la possibilité soit d'une circulation du virus, soit de cas ponctuels de la maladie chez les animaux domestiques. Nous avons donc décidé de concentrer notre étude sur les départements français hors de la zone méditerranéenne, zone où le vecteur principal est *a priori* absent mais pour lesquels aucune donnée sérologique n'est disponible.

Ce manuscrit est divisé en deux parties. Une première partie fait un état des lieux sur la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo, son importance pour la santé humaine et les enjeux actuels pour la France (présence du vecteur et introduction de la maladie). La deuxième partie présente les objectifs de notre étude, les matériels et méthodes utilisés ainsi que les résultats de l'étude et les discussions.

PARTIE 1

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE : LA CCHF, UNE MALADIE D'ACTUALITÉ EN FRANCE ET D'IMPORTANCE POUR LA SANTÉ HUMAINE

I) Agent étiologique

1) Histoire

Un syndrome hémorragique a été décrit dès le douzième siècle au Tadjikistan *a priori* causé par un arthropode de petite taille (Burt et al. 1997; Ergönül 2006). Cette description est probablement la première trace écrite d'une maladie hémorragique qui pourrait être la CCHF. Dans les années 1944-45, une fièvre hémorragique contagieuse est décrite en Crimée après que 200 militaires soviétiques aient contracté la maladie (Ergönül 2006; Kuehnert et al. 2021). Le virus responsable de cette fièvre est isolé pour la première fois en 1967 (Burt et al. 1997; Ergönül 2006). En 1969, on réalise qu'il est identique (en termes de structure antigénique) à un virus identifié en 1956 au Congo et responsable de la fièvre du Congo (Casals 1969; Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019). Ces origines géographiques ont donné le nom du virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo.

2) Taxinomie

Le CCHFV appartenait au genre *Nairoviridae* de la famille des *Bunyaviridae* (Ergönül 2006). Le rapport de l'ICTV de 2018 ayant changé la classification des *Bunyavirus* (Blitvich et al. 2018), CCHFV appartient désormais à l'ordre des *Bunyaviridae* et à la famille des *Nairoviridae* qui est réparties en trois genres (Garrison et al. 2020). Le CCHFV fait partie des quatorze espèces de virus du genre *Orthonairoviridae* (Bente et al. 2013; Garrison et al. 2020; Portillo et al. 2021).

CCHFV est l'arbovirus avec la plus grande diversité génétique (Figure 2) (ANSES 2023). Gruber et ses collaborateurs ont étudié en 2019 la phylogénie des virus CCHFV selon la séquence complète de l'ARN S et l'origine géographique. Ils ont conclu à la présence de 9 clades : 4 clades que l'on rencontre en Afrique, 3 en Europe et 2 en Asie (Gruber et al. 2019). Les clades I, II, IIIa, IIIb se sont différenciés en Afrique, les clades V, VI et VII en Europe et les clades IVa et IVb en Asie.

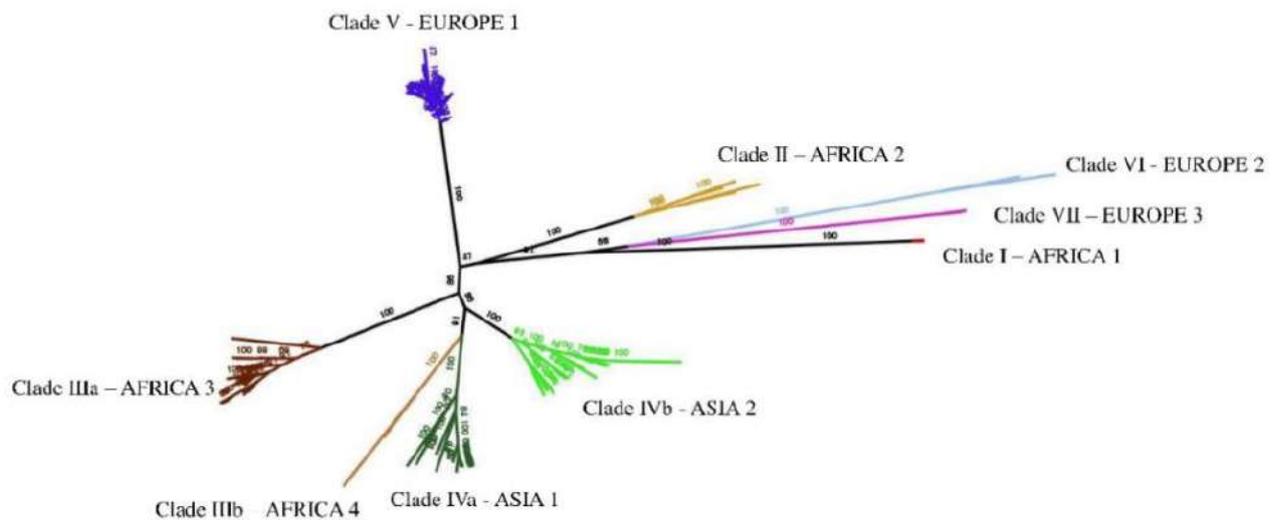


Figure 2 : Arbre phylogénétique du CCHFV selon (Gruber et al. , 2019)

Cette diversité génétique est un frein pour le développement de vaccins et d'antiviraux efficaces contre le virus. Elle est à la fois due à sa vaste distribution géographique et à la persistance du virus d'une génération de tique à une autre qui favorise les co-infections et les réassortiments (ANSES 2023). La vaste distribution géographique serait expliquée, selon les analyses phylogénétiques, par le fait qu'un ancêtre commun a pu être disséminé notamment par le transport de bétail depuis environ 3000 ans (ANSES 2023). Cette diversité génétique est aussi une difficulté pour le diagnostic car elle peut impacter la sensibilité des tests diagnostiques (Raabe 2020). Il est donc important de surveiller l'expansion de la maladie en Europe et notamment de déterminer quel(s) clade(s) pourraient concerner la France.

3) Structure

Les *Nairoviridae* sont des virus enveloppés, sphériques, à ARN négatif simple brin (Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019; Garrison et al. 2020). Le CCHFV mesure 80 à 120 nanomètres de diamètre et son enveloppe est composée de glycoprotéines N et C (Ergönül 2006; Bente et al. 2013; Garrison et al. 2020). Son génome est séparé en trois segments. Le petit segment (noté S) code pour la nucléoprotéine (protéine de nucléocapside notée N), le segment moyen (noté M) code pour les glycoprotéines N et C de surface (notés GN et GC) et le segment long (noté L) code pour l'ARN polymérase ARN dépendante (Ergönül 2006; Hawman et Feldmann 2018; Garrison, Smith, et Golden 2019). Les nucléoprotéines N forment avec les segments d'ARN génomique les trois ribonucléoprotéines (Bente et al. 2013; Garrison et al. 2020). La structure du virus est représentée par la figure 3 (Ergönül 2006).

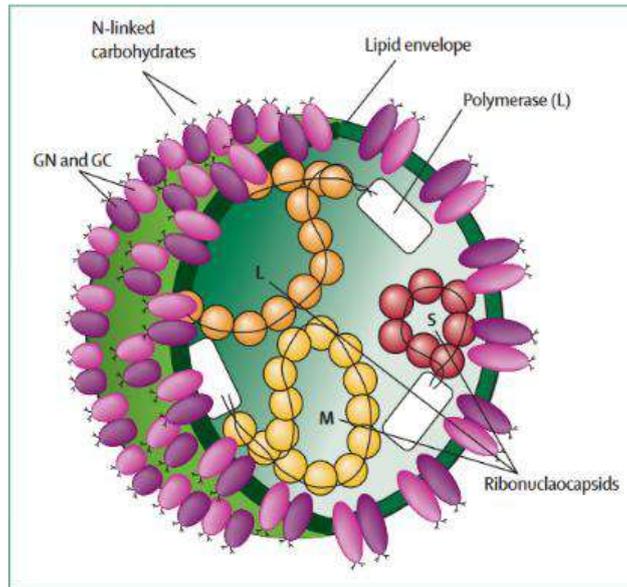


Figure 3 : Représentation schématique de la structure du virus d'après (Ergönül, 2006)

Les tests diagnostiques indirects de type ELISA utilisent soit du CCHFV inactivé par la chaleur, soit la protéine de nucléocapside du CCHFV recombinante comme antigène ciblé (Raabe 2020).

4) Réplication

La reconnaissance des glycoprotéines N et C se fait par un récepteur sur la cellule cible (Ergönül 2006). Ce récepteur est encore peu connu aujourd'hui mais la nucléoline de surface cellulaire semble être un facteur d'entrée du virus chez l'être humain (Xiao et al. 2011; Garrison et al. 2020). Après internalisation du virus par endocytose, la transcription et la réplication ont lieu dans le cytoplasme grâce à l'ARN polymérase ARN-dépendante codée par le segment long du génome. Enfin, les virions bourgeonnent à partir des membranes de Golgi (Ergönül 2006). Les protéines GN et GC sont alors situées dans l'enveloppe lipidique issue de la cellule hôte (ANSES 2023). Les cellules cibles principales du virus sont les phagocytes mononucléaires, les cellules endothéliales et les hépatocytes, ce qui influence la pathogénie et le pronostic de la maladie chez l'Être Humain (Kuehnert et al. 2021). En effet, cela provoque les symptômes hémorragiques notamment du fait des lésions endothéliales, d'une défaillance hépatique et d'un déficit immunitaire chez certains patients (Burt et al. 1997; Ergönül 2006; Connolly-Andersen et al. 2011; Kuehnert et al. 2021).

II) Une maladie vectorielle

1) La piqûre de tique : principale voie de contamination des mammifères

Les tiques appartiennent au phylum des Arthropodes et au sous-phylum des Chélicérates caractérisé par une absence d'antennes et de mandibules et une présence de chélicères. Elles appartiennent à la classe des Arachnides (elles ont donc 4 paires de pattes chez l'adulte, pas d'antennes, pas d'ailes, le corps est divisé en deux parties), la sous classe des *Acariens*, le super-ordre des *Anactinotrichida*, et l'ordre des *Ixodida* (acariens de 1 à 2 centimètres hématophages) (Moulinier 2003). Contrairement à certains virus qui sont transmis par une seule espèce, plusieurs espèces de tiques sont susceptibles de transmettre CCHFV (Bente et al. 2013; ANSES 2023). Parmi les *Ixodida*, seules les tiques appartenant à la famille des *Ixodidae* (tiques dures) peuvent être vectrices du CCHFV (Bente et al. 2013; Shepherd et al. 1989), même si le virus a également été isolé chez des tiques molles (de la famille des *Argasidae*). Mais les tiques molles ne jouent pas le rôle de vecteur compétent du virus car elles ne le transmettent pas. Les tiques dures sont de forme ovale, de 2 à 23 millimètres de long, aplaties dorso-ventralement. Le capitulum (pièces buccales) est rostral et visible lorsque la tique est vue du dessus. Les femelles sont généralement plus grandes que les mâles du fait de repas sanguin plus importants (Service 2012).

2) Les espèces de tiques vectrices du CCHFV

Le virus a été isolé de 35 espèces de tiques appartenant à des genres différents (Shepherd et al. 1991; Kuehnert et al. 2021), dont 32 tiques dures des genres *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Boophilus*, *Ixodes* et 3 espèces de tiques molles (Bente et al. 2013; Ergönül 2006; Gargili et al. 2017). Cependant, toutes ces espèces ne sont pas nécessairement des vecteurs compétents du virus (Kuehnert et al. 2021). En effet, **l'isolement seul du virus ne prouve pas que la tique est capable de jouer le rôle de vecteur**. En effet, la compétence vectorielle se réfère à la capacité inhérente d'un organisme à être infecté par un agent pathogène, à permettre sa multiplication, et à le retransmettre (ANSES 2023). Le rôle de vecteur nécessite donc une réplication virale au sein de la tique ainsi qu'une transmission au moins horizontale du virus (Shepherd et al. 1991; Ergönül 2006; Bente et al. 2013). Une tique participe au cycle de vie tique-hôte-tique si et seulement si elle se contamine lors d'un repas sanguin puis transmet le virus à un autre hôte (Kuehnert et al. 2021; ANSES 2023). Or, les tiques dures n'ayant qu'un repas par stade sur un unique hôte, le virus doit être transmis d'un stade à l'autre par transmission transstadiale (ANSES 2023). Cette transmission a été montré chez des tiques des genres *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Amblyoma* (Shepherd et al. 1989; 1991; Bente et al. 2013).

Parmi les tiques dures, le genre *Hyalomma* est le principal responsable de la transmission du CCHFV (Shepherd et al. 1991; Hawman et Feldmann 2018; Kuehnert

et al. 2021). Ce genre, et plus particulièrement l'espèce *Hyalomma marginatum*, est le seul vecteur reconnu de la maladie présent en France (Gargili et al. 2017; Stachurski et Vial 2018; ANSES 2023). Les tiques *H. lusitanicum*, *H. dromedarii*, *H. impeltatum*, *H. rufipes* ou encore *H. truncatum* sont également vectrices du CCHFV mais sont cependant absentes du territoire français (ANSES 2023). De nouvelles recherches seraient nécessaires pour comprendre la circulation du virus chez les autres espèces de tiques que *Hyalomma* afin de conclure ou non à leur compétence vectorielle (Kuehnert et al. 2021).

3) La tique *Hyalomma marginatum*, principal vecteur de la CCHF : aire de répartition et situation actuelle en France

(a) *Hyalomma marginatum*, vecteur principal du CCHFV

Les tiques du genre *Hyalomma* sont des tiques dures (famille des *Ixodidae*, ordre des *Ixodida*) appartenant à la sous famille des *Rhipicephalinae* (ANSES 2023). On compte 27 espèces de tiques du genre *Hyalomma* comme le montre la figure 4 (Guglielmono et al. 2010; Sands et al. 2017).

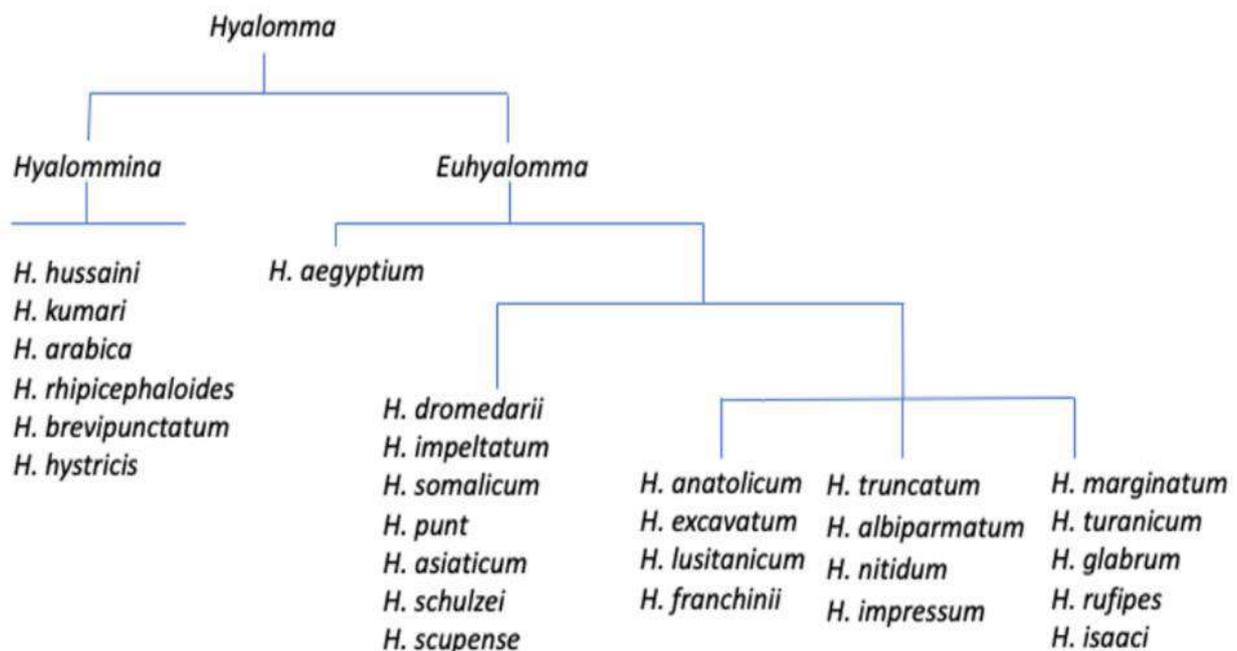


Figure 4 : Classification des tiques du genre *Hyalomma* d'après (Sands et al., 2017)

Les adultes sont exophiles (habitat semi ouvert à ouvert). Elles ont une préférence pour les climats secs avec une période chaude de plus de trois mois, dans des zones où les formations végétales sont très ouvertes voire dénudées. *H. marginatum* a besoin d'une température moyenne de 24°C en juillet pour s'installer dans une région (température nécessaire pour le passage rapide du stade de nymphe

au stade adulte) (Morel 2003; ANSES 2023). Comme les autres espèces, elle a une préférence pour les zones à végétation ouverte et au climat sec (Bah et al. 2022). De ce fait, leur aire de répartition historique comprenait le continent Africain, le Proche-Orient et les déserts tempérés d'Asie centrale. C'est à partir de ces régions qu'elles ont gagné les régions méditerranéennes entre autres (ANSES 2023). **Le changement climatique tend à agrandir l'aire de répartition des tiques du genre *Hyalomma*** (Estrada-Peña, Ayllón, et de la Fuente 2012; Sands et al. 2017; ANSES 2023).

(b) Répartition actuelle des tiques du genre *Hyalomma* et évolution

On trouve les tiques *Hyalomma* dans toute l'Afrique, en Europe du Sud et de l'Est, au Moyen Orient, en Inde et en Asie (Kuehnert et al. 2021). Aujourd'hui en Europe, elle est présente dans tous les pays du littoral méditerranéen, depuis l'Espagne jusqu'en Turquie (ANSES 2023). *H. marginatum* est observée régulièrement sans installation d'une population de manière pérenne dans des pays du nord de l'Europe tels que le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Suède, l'Allemagne, la Pologne, la République Tchèque ou la Slovaquie. Elle est détectée dans ces pays sur des oiseaux migrateurs au printemps (formes immatures) ou sur des mammifères (formes adultes) (ANSES 2023). En Espagne, le nombre de tiques du genre *Hyalomma* prélevées sur des humains à l'hôpital de la ville San Pedro (en Andalousie) a doublé entre les périodes 2009-2014 et 2015-2020 (Portillo et al. 2021). La distribution de *H. marginatum* en Europe est représentée par la figure 5 (ANSES 2023).

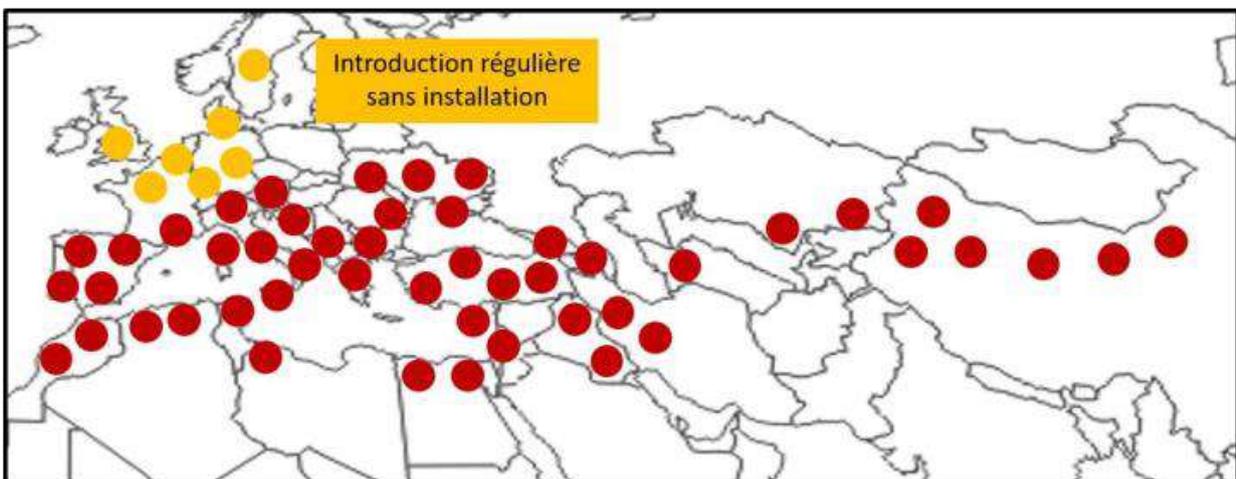


Figure 5 : Distribution actuelle de *Hyalomma marginatum* en Europe d'après (ANSES, 2023)

En France, trois espèces de *Hyalomma* sont présentes : *H. marginatum*, *H. lusitanicum* et *H. scupense* (ANSES 2023). Les premiers spécimens adultes de *Hyalomma* ont été observés en France continentale en 2008, 2010, 2015 sur des chevaux en Camargue. En 2012 et 2013, quatre nymphes ont été découvertes sur des

passereaux à Montpellier (Vial et al. 2016). En 2016, une étude sur 12 juments camarguaises élevées dans l'arrière-pays Montpelliérain a permis de récolter 2 400 tiques de l'espèce *H. marginatum* sur une période d'un an (ANSES 2023). En avril 2017, l'étude de (Stachurski et Vial 2018) réalisée dans les départements bordant la méditerranée a montré la présence de *H. marginatum* sur des chevaux dans **tous les départements bordant la Méditerranée à l'exception des Alpes Maritimes**. Les résultats de cette étude sont représentés sur la figure 6.

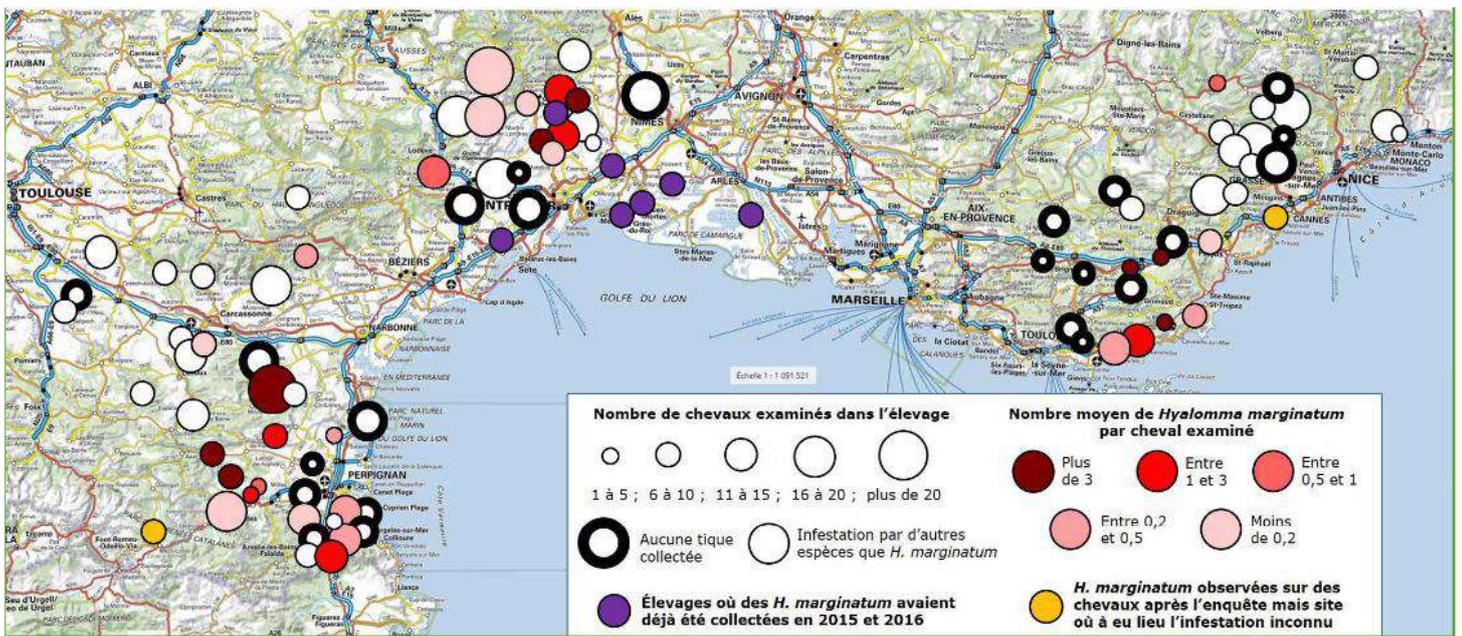


Figure 6 : Distribution de *Hyalomma marginatum* en avril 2017 d'après (Stachurski and Vial, 2018)

H. marginatum s'est donc largement répandue sur le littoral méditerranéen français, des Pyrénées-Orientales jusqu'au Var (Vial et al. 2016; Stachurski et Vial 2018; Bah et al. 2022) depuis son installation pérenne depuis au moins 2015. La première preuve de l'existence de populations reproductrices en France continentale date en effet de 2015 (Vial et al. 2016). Elle est également présente en Corse depuis au moins 60 ans, et on la trouve aujourd'hui plus au nord dans la partie méridionale de l'Ardèche (Grech-Angelini et al. 2016; ANSES 2023). En 2022, l'étude de (Bah et al. 2022) a permis la cartographie de la répartition de *Hyalomma* en France métropolitaine par la récolte de 931 tiques adultes *H. marginatum* sur des chevaux de 2016 à 2021 (figure 7). La corrélation entre la présence de la tique et le climat et les habitats des zones de prélèvement a été étudiée. Il en est ressorti que la tique était principalement présente dans des zones caractérisées par des températures estivales élevées, une humidité annuelle modérée et peu de précipitations estivales.

Les modifications climatiques actuelles sont donc favorables à l'installation et à la propagation de la tique en France métropolitaine.

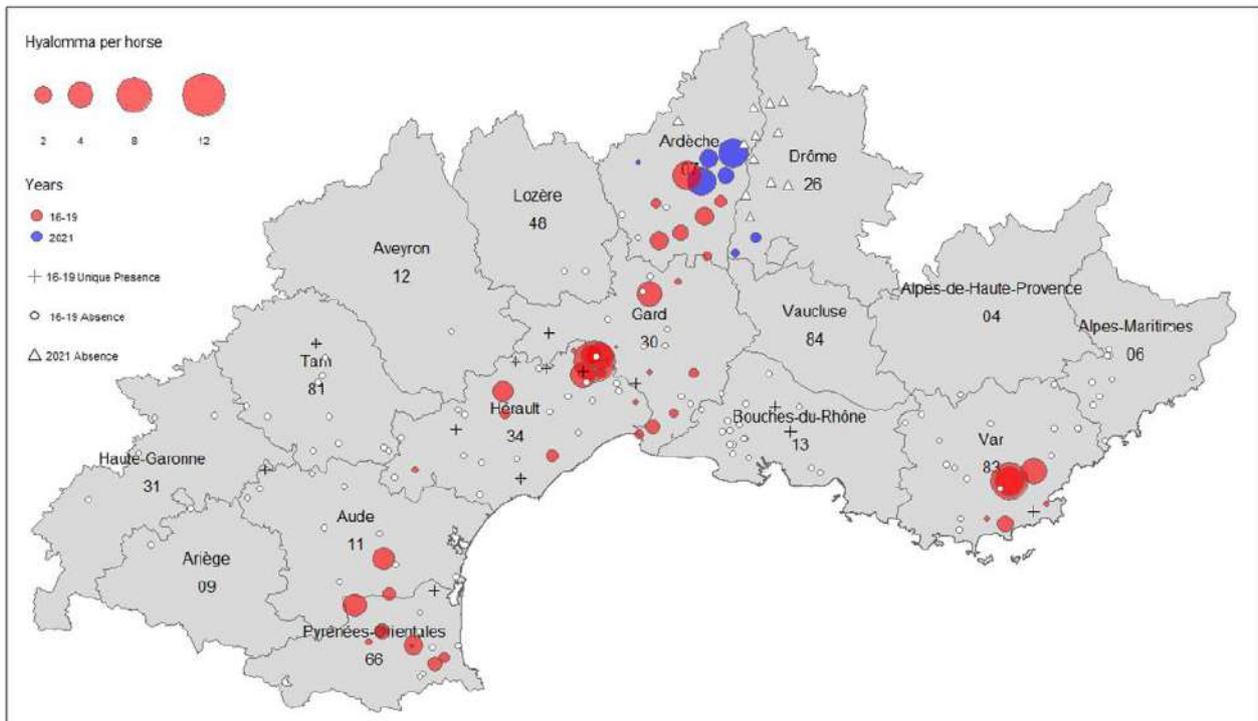


Figure 7 : Répartition de la tique *Hyalomma marginatum* en France d'après (Bah et al., 2022)

Elle est aujourd'hui considérée comme une tique invasive (en termes d'évolution de la distribution) en France continentale (ANSES 2023). On trouve également d'autres espèces de *Hyalomma* en France telles que *H. scupense* ou encore *H. lusitanicum* (ANSES 2023). **Son expansion future la plus probable concerne tous les départements français dont le climat tend à se rapprocher du climat méditerranéen particulièrement le long de la vallée du Rhône et vers l'ouest dans les départements de l'Aude, du Tarn, du Gers....** (ANSES 2023). *H. marginatum* est par ailleurs peu exigeante sur ses hôtes de prédilection (bovins, chevaux, faune sauvage...) ce qui favorisera encore son expansion géographique future (ANSES 2023).

(c) Modalités d'introduction de la tique *Hyalomma marginatum* en France continentale

L'introduction de *Hyalomma marginatum* est l'arrivée de la tique sur le territoire sans qu'il y ait forcément établissement d'une population pérenne, c'est-à-dire sans qu'il y ait de population reproductrice. La présence de *H. marginatum* en France peut s'expliquer de trois manières différentes (Stachurski et Vial 2018; ANSES 2023) :

- Introduction de tiques immatures par des oiseaux migrateurs provenant d'Afrique.

- Introduction de tiques adultes par l'importation d'animaux domestiques (chevaux, bovins...) provenant d'Italie ou d'Espagne par exemple.
- Introduction de tiques adultes par des êtres humains en provenance d'une zone où la tique est présente.

→ **Introduction par des oiseaux migrateurs**

Les migrations d'oiseaux entre l'Europe et l'Afrique sont un moyen avéré d'introduction des tiques du genre *Hyalomma* sur le territoire français. Cela ne concerne que les espèces dont les formes immatures se nourrissent sur des oiseaux comme c'est le cas de *H. marginatum*. Les oiseaux impliqués sont surtout des Passéiformes et Galliformes. *H. marginatum* ayant un cycle biphasique, les formes immatures restent environ trois semaines sur leur hôte le temps que la métamorphose de larve à nymphe se fasse (Shepherd et al. 1989; Stachurski et Vial 2018; ANSES 2023). Si la migration de l'oiseaux depuis l'Afrique se fait durant cette période, il y a alors un risque d'introduction dans la zone de transit ou de destination de la migration. Des formes immatures de *H. marginatum* ont ainsi été retrouvées en Italie, en Espagne ou au Royaume-Uni par exemple (Jameson et al. 2012; De Liberato et al. 2018; Pascucci et al. 2019). La France est également concernée car sa géographie et ses climats variés en font une étape cruciale dans la migration de plus de 700 espèces d'oiseaux (ANSES 2023). Ainsi, des tiques de l'espèce *H. marginatum* ont déjà été détectées en France sur des oiseaux notamment en Camargue (Vial et al. 2016). On estime que 2,1 milliards d'oiseaux migrent de zones endémiques vers l'Europe chaque année (Kuehnert et al. 2021). **Cette voie d'introduction des tiques *Hyalomma marginatum* est aujourd'hui considérée comme la plus probable par la communauté scientifique** (ANSES 2023).

Le réchauffement climatique favorisant l'installation de l'espèce une fois l'immature introduite dans la nouvelle région (Estrada-Peña, Ayllón, et de la Fuente 2012; Sands et al. 2017), le risque d'installation de populations reproductrices en France continentale augmente (ANSES 2023).

→ **Introduction par l'importation d'animaux domestiques**

La quasi-totalité des animaux domestiques importés en France proviennent d'un pays tiers de l'Union Européenne. D'après (ANSES 2023), les bovins et les chevaux sont les plus à risques d'introduire des tiques du genre *Hyalomma* en raison du grand nombre d'animaux qui sont introduits en France (ANSES 2023). Ainsi, entre 1 et 1,5 millions de bovins provenant d'un pays membre de l'UE sont importés chaque année en France d'après les données Agreste utilisées dans le rapport 2023 de l'ANSES, contre moins de 2000 provenant d'un pays hors UE (ANSES 2023). Ces importations représentent un risque d'introduction de tiques vectrices. En particulier, environ 10% de ces bovins proviennent d'Espagne et sont importés principalement dans les départements du Sud-Ouest (figure 8).

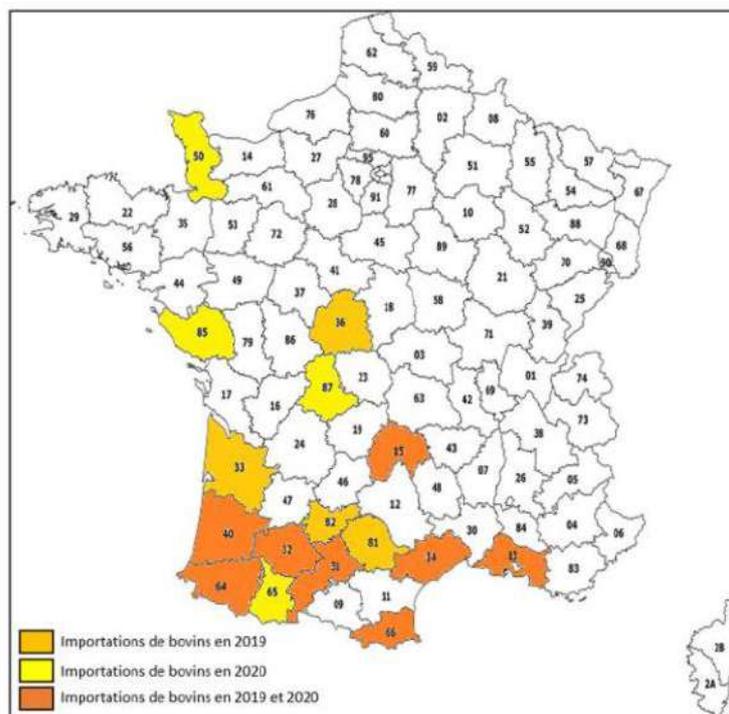


Figure 8 : Départements de destination des importations de bovins provenant d'Espagne d'après (ANSES 2023)

Concernant les chevaux, le rapport de l'ANSES 2023 indique que 14 000 chevaux vivants ont été importés en France en 2019. Parmi ces chevaux, la majorité des chevaux de selle (qui représentent 75% des importations) proviennent d'Espagne. A l'inverse des bovins, les départements d'importation de ces chevaux issus d'Espagne couvrent tout le territoire français comme le montre la figure 9 (ANSES 2023).

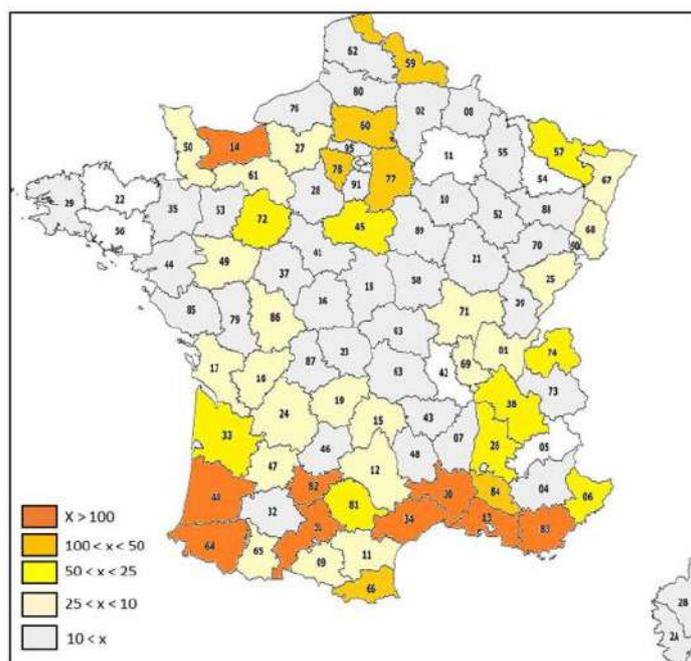


Figure 9 : Départements de destination des importations de chevaux provenant d'Espagne d'après (ANSES 2023)

L'importation de CCHFV par l'importation de chevaux issus d'Espagne en particulier est donc possible, et pourrait concerner tout le territoire français

→ **Introduction par des humains**

L'humain pouvant être un hôte accidentel de *H. marginatum*, l'introduction d'une tique sur le territoire français peut se faire par un humain infesté provenant d'une région où la tique est présente. Cette voie d'introduction est d'autant plus probable que *H. marginatum* est l'une des deux espèces du genre *Hyalomma* les plus fréquemment retrouvées sur des humains (ANSES 2023). Même si à ce jour, aucune publication ne fait état d'une tique importée sur le territoire français par un voyageur issu d'un territoire où la tique est présente, cet évènement reste possible (ANSES 2023). Cependant, la probabilité d'introduction d'une tique du genre *Hyalomma* par un humain est jugée faible étant donné la taille de la tique qui fait qu'elle est souvent repérée et retirée rapidement, car souvent douloureuse (ANSES 2023).

4) Le cycle épidémiologique du CCHFV est lié au cycle de la tique

CCHF est une maladie vectorielle transmise principalement par les tiques du genre *Hyalomma* (Ergönül 2006; Bente et al. 2013; Kuehnert et al. 2021).

(a) Cycle de la tique

Les *Hyalomma* sont hématophages strictes. Elles présentent trois stades physiologiques : larve, nymphe et adulte (Kuehnert et al. 2021). Elles ne prennent qu'un seul repas par stade avant de se métamorphoser (pour les larves et les nymphes) ou de pondre (pour les adultes). Elles alternent ainsi des phases libres et des phases parasitaires sur hôte vertébré (ANSES 2023). La plupart des tiques du genre *Hyalomma* ont un cycle triphasique avec un hôte différent pour chaque stade physiologique. Mais *H. marginatum* a un cycle biphasique (deux hôtes différents) et ditropes (un type d'hôte pour les stades immatures et un autre type d'hôte pour les adultes). Elles passent de larve à nymphe sur le premier hôte qui est souvent un petit mammifère ou un oiseau. Les lapins, *Oryctolagus cuniculus*, seraient l'hôte idéal pour la métamorphose de la larve en nymphe (Garrison, Smith, et Golden 2019), ils sont ainsi les hôtes préférentiels des formes immatures (Hoch, Breton, et Vatansever 2018) même si elles infestent régulièrement des oiseaux ou des hérissons, *Erinaceinae* (ANSES 2023).

Les immatures restent 15 à 20 jours sur leur hôte (lagomorphes, oiseaux, hérissons...) sur lequel se déroule la métamorphose larvaire. Cette longue durée explique la grande capacité de dispersion de l'espèce par le transport des formes immatures par les oiseaux migrateurs notamment. Les nymphes gorgées se transforment rapidement en adulte dans l'environnement pendant l'été seulement si la température est suffisante (autour de 24°C). Cela limite la dissémination de l'espèce

car lorsque les nymphes sont transportées dans des régions où la température estivale est trop faible, la métamorphose rapide n'a pas lieu. Une métamorphose plus lente (qui aurait lieu un an après le dépôt de la forme immature sur le sol, après une diapause comportementale) est possible mais elle serait plus rare (ANSES 2023). Cependant, des conditions météorologiques favorables temporaires (concernant la température notamment) peuvent permettre la métamorphose de la tique en adulte dans des régions où le climat ne devrait pas le permettre. On peut alors observer la présence sporadique de tiques adultes dans des régions où elle devrait *a priori* être absente et sans preuve d'importation (ANSES 2023). Cette observation ne montre en rien la présence de populations reproductrices avec un cycle complet de vie de la tique dans ces régions, mais seulement l'observation d'un individu à un instant précis.

Le passage du stade nymphe au stade adulte se fait sur le sol avant une recherche active du second hôte par l'adulte. En effet, les tiques adultes ont un comportement de chasseur lors de la recherche de l'hôte, elles utilisent les vibrations du sol, les odeurs, la vue pour se diriger activement vers un hôte potentiel. L'adulte a pour hôte les grands mammifères et plus particulièrement les grands ongulés comme les bovins ou les équidés (Hoch, Breton, et Vatansever 2018; Valcárcel et al. 2020; Kuehnert et al. 2021). Les bovins sont parfois considérés comme les principaux hôtes de l'adulte de *Hyalomma marginatum*, sur lesquels on retrouve le plus d'adultes (Hoch, Breton, et Vatansever 2018; ANSES 2023). Mais les observations en Corse montrent que les chevaux semblent les plus infestés dans cette région (Grech-Angelini et al. 2016). Les adultes restent environ 7 jours sur leur hôte.

Le pic d'infestation avec l'activité maximale des tiques se trouve au printemps, en mai-juin en zone méditerranéenne (Stachurski et Vial 2018; ANSES 2023).

(b) Cycle du virus

Le virus de la CCHF infecte un grand nombre de mammifères et certains oiseaux. Mais il ne provoque pas de fièvre hémorragique chez les animaux (Garrison, Smith, et Golden 2019; Kuehnert et al. 2021). Le cycle du virus est de type enzootique tique-animaux vertébrés-tique. Il assure la transmission du virus d'une espèce animal à une autre et son maintien dans la nature (ANSES 2023).

La tique joue le rôle de vecteur et de réservoir de la maladie (Ergönül 2006; Bente et al. 2013; Stachurski et Vial 2018). En effet, elle assure tout d'abord une transmission horizontale de la maladie d'un individu vertébré à un autre : les formes immatures peuvent contaminer des rongeurs ou des petits mammifères et les adultes peuvent contaminer des grands mammifères dont l'être humain (Shepherd et al. 1989; Gordon, Linthicum, et Moulton 1993; Grech-Angelini et al. 2016). Les formes immatures et les adultes peuvent parfois contaminer deux individus de la même espèce. En effet, le hérisson notamment peut héberger tous les stades (ANSES 2023). La transmission et le maintien du CCHFV au sein d'une population de tiques dures se fait de manière transtadiale (le vecteur conserve l'agent pathogène lors du passage

d'un stade de développement à un autre), ce qui est indispensable pour qu'une tique joue le rôle de vecteur, compte-tenu qu'elle n'a qu'un hôte par stade. Enfin, la transmission peut aussi être transovarienne (transmission verticale de l'agent à la descendance) et sexuelle (Shepherd et al. 1991; Bente et al. 2013; Hawman et Feldmann 2018) à l'intérieur des populations de tiques. Ces modes de transmission, et le fait que la virémie chez les mammifères est transitoire (de l'ordre de une semaine (ANSES 2023)), alors que le virus survit longtemps (au moins 10 mois) au sein de la tique font des tiques le réservoir principal du virus (Bente et al. 2013; Raabe 2020; Kuehnert et al. 2021). Enfin, une tique peut transmettre le virus à une autre tique lorsqu'elles prennent un repas sanguin à proximité l'une de l'autre, et ce même si l'animal hôte n'est pas virémique (Gordon, Linthicum, et Moulton 1993). Cette transmission par « co-feeding » participe au rôle de réservoir de la tique (Shepherd et al. 1989; Gordon, Linthicum, et Moulton 1993; 1993; Ergönül 2006; Bente et al. 2013).

Les mammifères ont un rôle d'amplification du virus en développant une virémie d'environ de 7 à 14 jours (Kuehnert et al. 2021; ANSES 2023). Ils peuvent ainsi assurer la contamination de nombreuses nouvelles tiques. La capacité des hôtes vertébrés à amplifier le virus CCHFV ne peut être évaluée qu'à travers des études d'infections expérimentales. Cependant, ces études sont rares car cela nécessite de travailler dans des conditions de sécurité élevées (niveau de confinement biologique de classe 4) et sont donc peu fréquentes. De plus, il est difficile de documenter une infection aiguë chez des animaux dans des conditions non contrôlées (en dehors du laboratoire) en raison de la courte durée de la virémie (ANSES 2023) et en l'absence de signes cliniques. Si tous les hôtes potentiels de *Hyalomma* semblent développer une virémie, tous ne sont pas de bons amplificateurs du virus. Le lièvre d'Europe (*Lepus europaeus*), les bovins et les ovins développent des virémies plus élevées et sont donc de meilleurs amplificateurs que les chevaux (Shepherd et al. 1989; Spengler, Bergeron, et Rollin 2016). Tous les animaux infectés développent cependant des anticorps dirigés contre le virus. Encore une fois, le faible nombre d'études d'infections expérimentales sur les animaux limite les connaissances sur la persistance des anticorps après infection. La durée de persistance est supposée longue (plusieurs mois voire plusieurs années mais nous ne disposons pas de données précises sur ce sujet) mais ne reflète que l'exposition des animaux au virus et pas leur capacité à l'amplifier (ANSES 2023). Les oiseaux ont un rôle de dissémination du virus par le transport des tiques infectées mais ne semblent pas sensibles à l'infection et ne jouent donc pas de rôle d'amplificateur comme les mammifères (à l'exception des autruches) (Portillo et al. 2021; ANSES 2023).

(c) Le rôle des humains

Les humains sont des hôtes accidentels du virus (Garrison, Smith, et Golden 2019). Ils se contaminent par piqûre d'une tique infectée, par exposition à du sang d'animal ou d'être humain en phase virémique de la maladie, et par contact étroit entre humains

(Garrison, Smith, et Golden 2019). Ils peuvent également se contaminer par voie sexuelle et par voie verticale de la mère à l'enfant (Portillo et al. 2021).

Les humains s'infectent principalement par piqûre d'une tique vectrice, Le risque est donc essentiellement important pour les personnes susceptibles d'être en contact avec la tique (agriculteurs, chasseurs, randonneurs, campeurs...)(Ergönül 2006). L'infection est aussi possible par contact avec des matières biologiques d'un animal ou d'un être humain en phase virémique de la maladie (sang majoritairement mais aussi d'autres fluides corporels comme la salive, le sperme...) (Ergönül 2006). Il y a donc un risque pour le personnel soignant au contact de saignements des malades atteints, ou pour les personnes susceptibles d'être en contact avec du sang d'animaux atteints comme le personnel d'abattoir ou les vétérinaires (Ergönül 2006; Hawman et Feldmann 2018). Des cas de contaminations par voie sexuelle et par voie verticale de la mère à l'enfant ont déjà été décrits (Portillo et al. 2021), ainsi que des cas de contamination par consommation de viande crue, même s'ils sont rarement rapportés dans la littérature (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022). Cependant, le risque alimentaire est faible car le virus est rapidement détruit lors de la maturation de la viande, du fait de l'acidification des muscles quelques heures après la mise à mort, et ne survit pas à la cuisson (Ergönül 2006; Bente et al. 2013).

La figure 10 représente le cycle épidémiologique du CCHFV, son lien avec le cycle de la tique *Hyalomma marginatum*, ainsi que les voies de contamination des humains par le virus (Portillo et al. 2021).

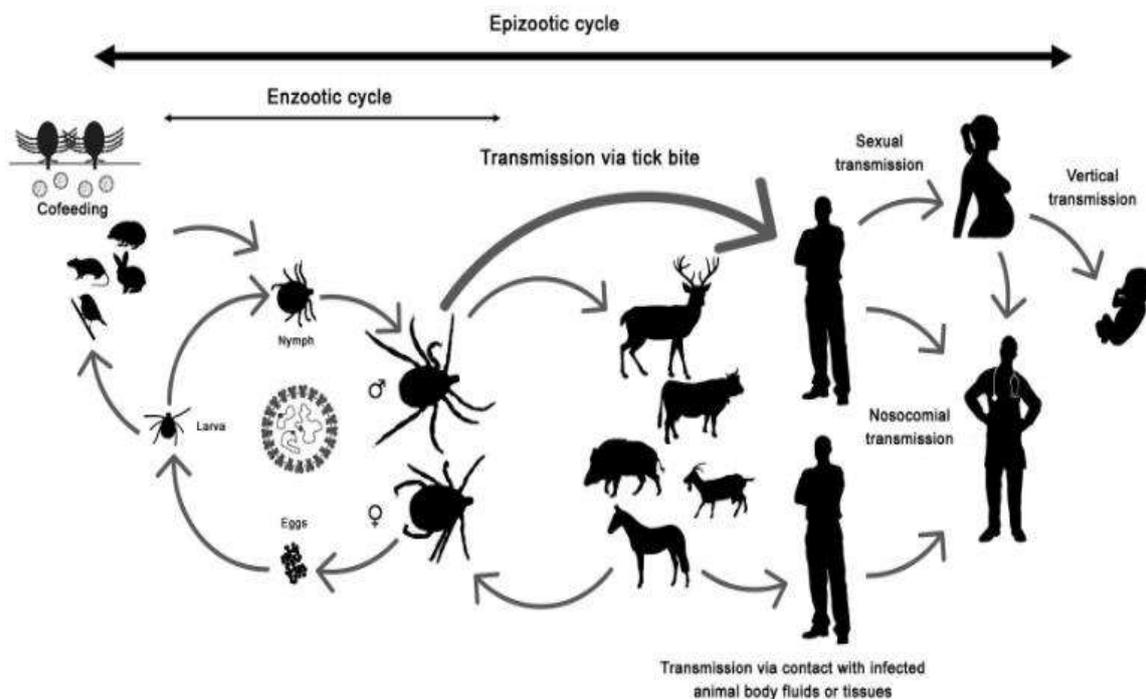


Figure 10 : Cycle et voies de transmission du CCHFV d'après (Portillo et al. , 2021)

III) Etude clinique chez humain

Les humains sont les seuls à développer la maladie (Garrison, Smith, et Golden 2019).

1) Symptômes

La maladie est asymptomatique la plupart du temps chez les mammifères non primates et les oiseaux (Garrison, Smith, et Golden 2019; Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022). On décrit de rares symptômes cliniques (asthénie, perte d'appétit, fièvre, défaillance hépatique et/ou rénale) chez des veaux, agneaux ou chevaux sans connaître la proportion exacte d'animaux qui développent ces symptômes (ANSES 2023). Chez les humains, les symptômes vont de signes cliniques bénins à une maladie mortelle avec des hémorragies, de la fièvre, une myalgie, une coagulopathie, des désordres hépatiques et neurologiques (Ergönül 2006; Spengler, Bergeron, et Rollin 2016; Garrison, Smith, et Golden 2019; Rodriguez et al. 2022). Environ 12% (IC95% [11,4% ; 12,5%]) des patients développent des symptômes d'après une étude de (Bodur et al. 2012). Ce chiffre a été calculé grâce à une étude sérologique menée en Turquie en 2009 sur 3557 personnes qui n'avaient jamais été diagnostiqués CCHFV et qui n'avaient jamais développé de symptômes graves pouvant faire penser à CCHF. La comparaison de la séroprévalence de cet échantillon (10%) avec le nombre de cas symptomatiques sur la période 2002-2009 et dans la même région a permis de montrer que seulement 12% des personnes atteintes du CCHFV développaient des symptômes.

Le tableau le plus courant de fièvre hémorragique est divisé en quatre phases (Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019; ANSES 2023):

- Incubation (3-7 j)
- Phase pré-hémorragique (1-7j) : elle se caractérise par une forte fièvre (jusqu'à 41°C), des maux de tête, myalgies, étourdissements, éventuellement diarrhée, vomissements, hyperhémie de la face, du cou et de la poitrine, congestion de la sclère et de la conjonctive.
- Phase hémorragique (2-3j) : la maladie évolue vers la phase hémorragique chez environ 20% des patients qui développent des signes cliniques (Ergönül 2006). Cette phase inclut des pétéchies, hématomes, saignements (nasaux, urinaires, gastro-intestinaux, utérins, respiratoires, plus rarement vaginaux, gingivaux et des hémorragies cérébrales...). Parfois accompagnés d'une hépatosplénomégalie et d'une hépatite nécrosante. Dans les cas les plus graves, il y a une perturbation de la cascade de coagulation pouvant mener au décès du patient par Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD), saignement, défaillance multiviscérale, choc (Garrison, Smith, et Golden 2019).

- Convalescence : Elle se termine environ 20 jours après le début des symptômes.

Les phases de ce tableau sont représentées par la figure 11 (Ergönül 2006).

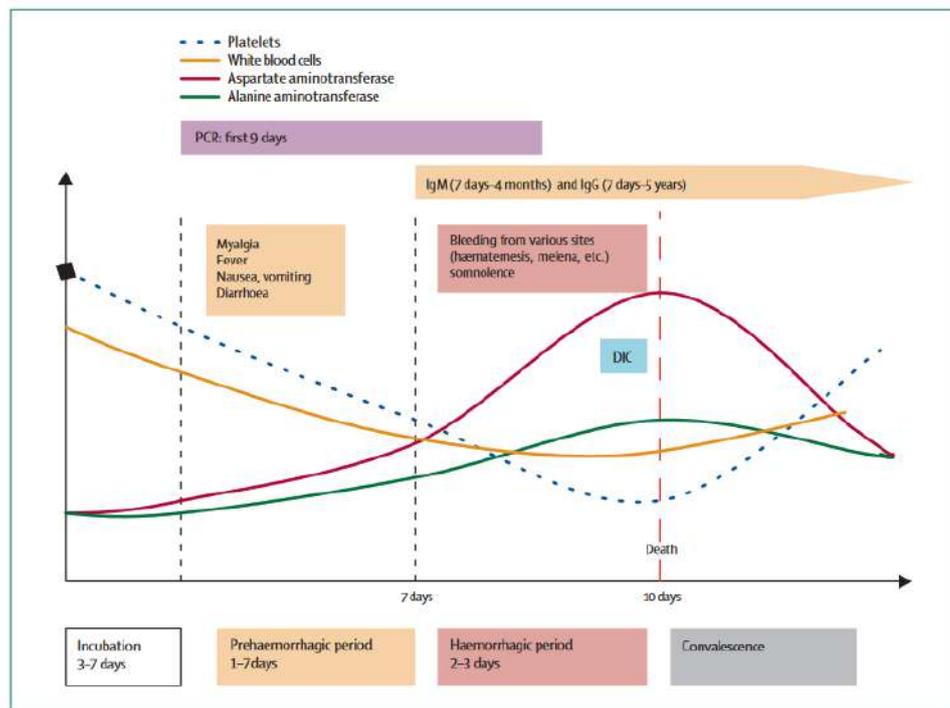


Figure 11 : Phases cliniques de la CCHF d'après (Ergönül, 2006)

La Fièvre Hémorragique peut donc être responsable des symptômes graves. Environ 12% des personnes infectées développent des symptômes, et parmi elles, jusqu'à 20% développent les symptômes hémorragiques qui nécessitent des soins intensifs et peuvent entraîner la mort (Ergönül 2006).

2) Pathogénie

Les mécanismes pathogéniques sont encore peu connus notamment en raison de la nécessité d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 4 pour manipuler le virus et de l'absence de modèle animal (Burt et al. 1997; Connolly-Andersen et al. 2011; Garrison, Smith, et Golden 2019). L'infection des endothélium du patient joue un rôle majeur dans la pathogénie et la perméabilité vasculaire à l'origine des hémorragies (Ergönül 2006; Connolly-Andersen et al. 2011). Une réplication virale sur le site d'inoculation est supposée avant une propagation lymphatique via les phagocytes mononucléaires (Burt et al. 1997). Les cellules cibles principales du virus sont les phagocytes mononucléaires, les cellules endothéliales et les hépatocytes (Kuehnert et al. 2021).

Deux mécanismes de lésion de l'endothélium ont été décrits (Ergönül 2006) :

- Infection virale et réplication dans les cellules endothéliales

- Dysfonctionnement endothélial dû à des facteurs viraux ou des facteurs issus de l'hôte (cytokines pro-inflammatoires).

Le virus affecte également les cellules endothéliales indirectement, via les cellules dendritiques dérivées de monocytes (Connolly-Andersen et al. 2009; 2011). Les cellules endothéliales « activées » par le virus sécrètent alors des cytokines pro-inflammatoires notamment des interleukines (IL-6 et IL-8) qui jouent un rôle indirect dans la coagulation et participent aux troubles de la coagulation (Connolly-Andersen et al. 2011; ANSES 2023; Garrison, Smith, et Golden 2019). Ainsi, les lésions endothéliales stimulent directement l'agrégation et la dégranulation plaquettaire ce qui active la cascade de coagulation. La CIVD résultante est un facteur de mauvais pronostic. Un état hyper-coagulable est suivi d'un état hypo-coagulable en raison de la consommation des facteurs de coagulation. De plus la réponse immunitaire innée de l'hôte est diminuée car le virus attaque les cellules initiateuses de la réponse antivirale (Ergönül 2006; Kuehnert et al. 2021).

La pathogénie de la maladie résulte donc à la fois de troubles causés par le virus et d'un dysfonctionnement inflammatoire et immunitaire, pouvant entraîner un dysfonctionnement vasculaire et dans les cas les plus graves, la mort (Rodriguez et al. 2022).

IV) Diagnostic

1) Chez l'Humain

Le diagnostic est dans un premier temps un diagnostic clinique et épidémiologique (séjour en région infectée, historique de contact avec une tique du genre *Hyalomma*) qui n'amène qu'à une suspicion de la maladie étant donné le manque de spécificité des symptômes (Raabe 2020; ANSES 2023). Des anomalies biochimiques et hématologiques sont associées aux symptômes de la maladie :

- Augmentation des paramètres hépatiques, de la créatine phosphokinase, de la lactate déshydrogénase (Ergönül 2006; Bente et al. 2013; Garrison, Smith, et Golden 2019)
- Augmentation des temps de coagulation et thrombocytopénie (la thrombocytopénie est un symptôme quasi systématique chez l'Humain) (Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019). Les temps de prothrombine et de céphaline activée sont augmentés ce qui est caractéristique d'une CIVD d'autant plus que l'on retrouve des produits de dégradation de la fibrine (ANSES 2023).

L'association d'une thrombocytopénie (<150 000 pl/mm³) à une leucocytose (>9 000 lymphocytes/mm³) ou à une leucocytopénie (< 3 000 lymphocytes/mm³) peut être une piste de diagnostic indiquant une possible infection au CCHFV dans les régions endémiques (Garrison, Smith, et Golden 2019). Cette suspicion clinique

associée à la modifications des paramètres biochimiques et hématologiques doit ensuite conduire au diagnostic microbiologique (ANSES 2023).

La détection directe de l'ARN viral par RT-PCR (PCR à transcription inverse) est la méthode de choix pour un diagnostic rapide et sensible peu de temps après le début de la maladie c'est-à-dire pendant la phase virémique qui dure 5 à 7 jours après l'infection (Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019). Il existe plusieurs tests directs sur le marché et plusieurs peuvent éventuellement être utilisés sur un même patient afin de réduire les chances de faux négatifs (ANSES 2023). En effet, la grande diversité génétique du CCHFV augmente ce risque. De plus, la virémie n'est détectable que quelques jours après le début des symptômes (Raabe 2020). L'isolement du virus par culture cellulaire est peu sensible et ne fonctionne que lors de forte virémie dans les premiers jours après l'infection. De plus, elle nécessite un laboratoire avec des conditions de sécurité biologique de niveau 4 car CCHFV est un virus de classe 4 (Ergönül 2006; Raabe 2020). Plusieurs tests d'amplification des acides nucléiques ont été documentés pour le diagnostic du CCHFV, bien que seuls quelques-uns soient actuellement disponibles sur le marché. La RT-PCR est couramment utilisée (Raabe 2020; Kuehnert et al. 2021). Enfin, un test de détection d'antigène viral est possible par un dosage immunoenzymatique (ELISA) mais est cependant moins sensible que la RT-PCR (Raabe 2020).

Une fois la réponse immunitaire spécifique induite chez le patient, des tests indirects d'immunodosage sérologique peuvent être utilisés. On recherche les anticorps spécifiques IgG et IgM. Les tests disponibles sont soit des tests ELISA indirects soit des tests d'immunofluorescence et la plupart détectent des anticorps dirigés contre une nucléoprotéine N (Garrison, Smith, et Golden 2019; ANSES 2023). L'antigène utilisé pour les tests ELISA est soit du CCHFV inactivé par la chaleur, soit la protéine de nucléocapside du CCHFV recombinante comme antigène ciblé (Raabe 2020). Les IgM sont détectables 7 à 9 jours après le début des symptômes avec un point culminant à 2 ou 3 semaines. Les IgG sont détectables un à deux jours après les anticorps IgM et restent détectables pendant au moins 3 ans (Raabe 2020). Les tests diagnostiques indirects peuvent également être affectés par la variabilité génétique du virus (Raabe 2020).

2) Chez les animaux vertébrés

La phase virémique chez les animaux étant la plupart du temps transitoire et asymptomatique, la réalisation d'un diagnostic direct avec détection virale est difficile (Raabe 2020; Kuehnert et al. 2021). A cela s'ajoute la diversité génétique du virus qui augmente le risque de faux négatifs (Raabe 2020; ANSES 2023). C'est pourquoi les tests sérologiques indirects recherchant des anticorps sont les tests diagnostiques de choix pour la surveillance de l'infection chez les animaux (Raabe 2020). Les tests indirects utilisés chez les animaux sont les mêmes que ceux décrits dans le paragraphe précédent. La durée de persistance des anticorps est supposée longue

(plusieurs mois voire plusieurs années) même si le faible nombre d'études d'infections expérimentales sur les animaux limite les connaissances sur la persistance des anticorps après infection (ANSES 2023). Dans ce cadre, les techniques sérologiques sont les méthodes de choix pour les études chez les mammifères, et les tests ELISA sont les plus utilisés (ANSES 2023; Sas et al. 2018). Ces tests détectent également les anticorps dirigés contre la nucléoprotéine N (Sas et al. 2018).

3) Chez la tique

Une recherche directe est couramment employée chez le vecteur de la maladie. On peut ainsi utiliser un test antigène viral, un test d'amplification d'acide nucléique combiné ou non à la protéomique (Raabe 2020). La récolte, la conservation et les tests sont complexes à mettre en œuvre chez les tiques et la prévalence dans les zones endémiques est très faibles même chez le vecteur (ANSES 2023). Les études chez les tiques sont donc difficiles à réaliser.

V) Thérapie

Le traitement repose sur plusieurs mesures de soutien. La gestion des patients atteints de la CCHF se concentre sur le maintien de l'équilibre hydrique et électrolytique, la gestion des complications hémorragiques et le soutien des fonctions vitales. Les mesures de soutien comprennent une réhydratation adéquate par voie intraveineuse pour prévenir la déshydratation, ainsi qu'une surveillance étroite de l'équilibre hydrique et électrolytique. Dans les cas graves, il est souvent nécessaire d'administrer des transfusions de plaquettes, de plasma ou de globules rouges pour traiter les troubles de la coagulation. Les injections intramusculaires et les médicaments ayant un impact sur le système de coagulation sont évidemment à éviter (Ergönül 2006; Bente et al. 2013; Ergönül et al. 2018; ANSES 2023).

Actuellement, il n'y a aucune molécule autorisée pour traiter ou prévenir la CCHF (Garrison, Smith, et Golden 2019). L'utilisation d'agents antiviraux tels que la ribavirine a été étudiée dans le traitement de la CCHF, elle est à utiliser dans les 48h après l'apparition des symptômes (Ergönül 2006; Ergönül et al. 2018; ANSES 2023). Cependant, son efficacité chez l'homme reste controversée et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son rôle dans le traitement de la CCHF.

VI) Pronostic

La létalité chez les humains varie de 2% à 40% selon les études (jusqu'à 80% dans une étude réalisée en Chine) (Bente et al. 2013; Stachurski et Vial 2018; Aytekin et al. 2019). Ces chiffres représentent la létalité chez les malades diagnostiqués et non pas la létalité chez les individus atteints (ils ne prennent pas en compte les cas asymptomatiques). Le taux de létalité est très variable selon les études et les régions

étudiées car le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de l'accessibilité à des soins de qualité parfois intensifs (Ergönül 2006). Or, dans les pays dans lesquels la maladie est endémique (notamment les pays Africains dans lesquels les études sont nombreuses), l'accessibilité aux soins est parfois difficile, et dans les pays où seuls quelques cas ont été découverts, le diagnostic est parfois fait tard (d'autant que si les symptômes sont évocateurs, ils ne sont pas spécifiques). Le diagnostic du premier cas humain en Espagne a ainsi été posé *post-mortem* (Negredo et al. 2017). A cela s'ajoute les facteurs liés à l'hôte encore peu connus (Aytekin et al. 2019), et la grande diversité génétique du virus justifiant aussi la grande amplitude du taux de létalité (Garrison, Smith, et Golden 2019). Un diagnostic précoce est essentiel pour la mise en place de la thérapie et une amélioration du pronostic (Ergönül 2006).

Pronostic : issue fatale dans 90% des cas dans les conditions suivantes (Ergönül 2006) :

- Globules blancs > 10×10^9 cellules /L
- Plaquettes < 20×10^9 /L
- Aspartate aminotransférase > 200U/L
- Alanine amino transférase > 150U/L
- Temps de thromboplastine partielle activée > 60s
- Fibrinogène < 110mg/dl

Le taux de létalité dépend de la sévérité du syndrome hémorragique (ANSES 2023). La leucocytose importante, un taux élevé de virus circulant dans le plasma des patients infectés sont également des facteurs de mauvais pronostic (Duh et al. 2007; Garrison, Smith, et Golden 2019). Ainsi, une charge virale de plus de 10^8 particules par millilitre est un facteur de différenciation solide entre les patients qui ont survécu à la maladie et ceux qui sont morts (Duh et al. 2007). En 2019, une étude sur 97 patients turcs chez qui la CCHF a été diagnostiquée a comparé divers scores cliniques utilisés couramment aux urgences dans le but de trouver un score prédictif de la maladie. Le score SGS (Severity Grading Score) développé spécialement pour le CCHF est basé sur 14 paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques. Il a été montré que les scores SGS des patients à l'admission, 72h puis 120h après l'admission étaient significativement différents dans le groupe de patient décédés que dans le groupe de patients ayant survécu à la maladie (Demirtas et al. 2020).

Une infection au CCHFV dans une région non endémique réduit les chances de diagnostic précoce et donc aggrave le pronostic. Cela augmente également le risque d'infection nosocomiale du fait du sous-diagnostic (Negredo et al. 2017).

Le pronostic de la CCHF en fait donc une maladie à diagnostiquer précocement, car le pronostic est plus mauvais en cas de diagnostic tardif. La CCHF fait partie des maladies à déclaration obligatoire à l'OIE depuis 2005.

VII) Prévention

1) Prévention biologique

Le port de gants, de vêtements de protection et de masques semble être suffisant pour se protéger d'une contamination par contact avec des fluides biologiques. En milieu hospitalier, l'isolement du patient atteint ou suspecté d'être atteint, la formation du personnel soignant et la gestion des déchets sont des mesures simples qui limitent efficacement la propagation du virus (ANSES 2023)

2) Lutte contre les tiques

Différentes approches ont été étudiées pour contrôler les tiques, notamment des méthodes chimiques, biologiques, génétiques, immunologiques et écologiques (Bonnet et al. 2022). Des études ont montré l'efficacité de certains acaricides, tels que la deltaméthrine, la perméthrine et la fluméthrine, dans la réduction de la présence des tiques *Hyalomma* (Bonnet et al. 2022). La vaccination anti-tique pourrait être une solution mais un seul vaccin est disponible sur le marché pour l'instant, un vaccin dirigé contre *Rhipicephalus microplus* (Bonnet et al. 2022). La surveillance épidémiologique et l'éducation des populations concernées ne sont pas des stratégies de lutte mais permettent de réduire les risques associés (ANSES 2023). On peut citer des moyens de prévention tels que le port de vêtements couvrants, de bottes, l'examen après exposition...etc.

Parallèlement, la recherche continue sur de nouvelles stratégies de lutte, telles que l'utilisation de pièges attractifs ou des méthodes biologiques (de la Fuente et al. 2017). Cependant, la meilleure méthode pour combattre les tiques de manière efficace tout en utilisant de manière raisonnée les acaricides consiste à mettre en œuvre une approche de lutte intégrée qui combine plusieurs méthodes adaptées au contexte local et aux espèces de tiques présentes (Bonnet et al. 2022). En effet, l'adaptabilité des tiques et leur variabilité génétique rend la lutte difficile. De plus, les mammifères sauvages entretiennent également le cycle et favorisent l'infestation des animaux domestiques élevés en extérieur, limitant l'efficacité d'un traitement contre les parasites externes (Stachurski et Vial 2018).

Une meilleure compréhension de la biologie et de l'écologie des tiques *Hyalomma*, ainsi que des études approfondies sur les stratégies de lutte existantes et émergentes, sont nécessaires pour améliorer notre capacité à contrôler ces vecteurs et à réduire les risques associés aux maladies qu'ils transmettent (Bonnet et al. 2022).

3) Vaccination

Aucun vaccin n'est disponible en France aujourd'hui (Stachurski et Vial 2018; Garrison, Smith, et Golden 2019). Un vaccin inactivé développé dans les années 1970 en Union Soviétique a été autorisé en Bulgarie et utilisé notamment sur le personnel militaire. Il n'a cependant pas été soumis à des essais cliniques et même si le ministère de la santé Bulgare suggère une réduction du nombre de cas, son efficacité reste discutée (Dowall, Carroll, et Hewson 2017; ANSES 2023). La nucléoprotéine N et les glycoprotéines Gn et Gc pourraient être des cibles antigéniques prometteuses car elles sont considérées comme des éléments structurels clés du virus. Mais d'autres pistes de recherches sont explorées comme les vaccins ADN, les vaccins exprimés par des plantes (chez les animaux) ou encore d'autres vaccins inactivés (Dowall, Carroll, et Hewson 2017). Notamment, un vaccin à ADN codant pour les protéines GN et GC a montré qu'il stimulait des réponses immunitaires efficaces chez des souris (Dowall, Carroll, et Hewson 2017). Les vaccins exprimés par des plantes permettraient de réduire les taux de virus chez les animaux qui jouent un rôle dans le cycle. Une étude a montré que l'ingestion de plants de tabac génétiquement modifiés (exprimant les régions codantes GN et GC du virus) a induit une réponse immunitaire spécifique chez des souris (Dowall, Carroll, et Hewson 2017).

Le développement d'un vaccin efficace chez l'humain fournirait une protection pour les personnes à risque afin de palier à l'absence de traitements approuvés. De même, un vaccin efficace chez l'animal permettrait de réduire le risque zoonotique et diminuerait également la prévalence du virus chez les tiques (Dowall, Carroll, et Hewson 2017).

4) Prophylaxie médicale

En Turquie notamment, des essais d'administration prophylactique de ribavirine, un antiviral, ont été réalisés dans les années 2000 chez le personnel soignant mais cela n'est plus fait aujourd'hui par manque d'essais cliniques (Ergönül 2006; Ergönül et al. 2018). Des études sur l'utilisation de la ribavirine sur des personnes ayant été en contact avec le virus ont été réalisées et semblent montrer une efficacité prophylactique (Ergönül et al. 2018). Cependant, cette utilisation reste discutée par manque d'essais cliniques et car elle est difficile à mettre en œuvre à grande échelle. Elle est encore peu réalisée.

<p>La prévention de la CCHF est donc difficile. La lutte contre les tiques est complexe et pas toujours efficace, il n'y a pas de vaccin autorisé en France à l'heure actuelle et l'utilisation prophylactique de la ribavirine est discutée et n'est de toute façon pas adaptée à une utilisation à grande échelle.</p>
--

VIII) Situation épidémiologique actuelle en Europe et enjeux pour la France

La CCHF est la maladie à tique à la plus grande répartition géographique. Sa répartition géographique est corrélée à l'aire de répartition des tiques du genre *Hyalomma*, elle est donc en extension (Ergönül 2006; Garrison, Smith, et Golden 2019; Kuehnert et al. 2021). Cette extension peut cependant être biaisée par l'augmentation des efforts de collecte de données la concernant. En 2019, la répartition géographique reconnue de la CCHF incluait l'Asie (plus particulièrement la Turquie, l'Iran et l'Ouzbékistan (ANSES 2023)), L'Europe de l'Est (Bulgarie et Albanie notamment), les Balkans, le Moyen-Orient et la quasi-totalité de l'Afrique (Portillo et al. 2021; Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022; 2022). Cependant, le résumé de l'évolution de l'épidémiologie de la CCHF de 2006 à 2009 par Fanelli et ses collaborateurs indique que selon plusieurs études de la littérature, le virus est présent en Hongrie, Roumanie et Espagne (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022). Sa présence en Espagne est aujourd'hui attestée (Negredo et al. 2017). L'extension spatiale de la distribution géographique est liée à la migration des hôtes, aux mouvements d'animaux domestiques et au réchauffement climatique (Estrada-Peña, Ayllón, et de la Fuente 2012; Sands et al. 2017; Spengler, Bergeron, et Spiropoulou 2019). Les mouvements humains peuvent également être source de cas détectés en dehors des zones d'endémie : on dénombre six cas d'importation du virus par un humain d'un pays endémique vers un pays non endémique depuis 1990 (Kuehnert et al. 2021). La migration d'oiseaux qui se nourrissent au sol facilite le déplacement de tiques (infestés ou non) car ils déposent ainsi des tiques dans des régions où elles ne sont pas encore installées. Les oiseaux migrateurs jouent donc un rôle important dans la propagation du virus (Garrison, Smith, et Golden 2019; Portillo et al. 2021; Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022) et sont la voie d'introduction la plus probable des tiques du genre *Hyalomma* en France (ANSES 2023). Les transports d'animaux domestiques semblent également jouer leur rôle puisque des souches virales originaires d'Europe de l'Est ont été isolées en Espagne dans des tiques prélevées sur des cerfs et sangliers (Portillo et al. 2021; Kuehnert et al. 2021).

Nous ne détaillerons dans la suite que les études réalisées en France ou dans les pays frontaliers. Les différentes études citées montrent l'expansion récente de la maladie en Europe précisément et la nécessité de la surveillance de sa répartition.

1) Evolution de la distribution du virus en Europe chez le vecteur principal : les tiques du genre *Hyalomma*

Le CCHFV a été isolé en Europe de l'Ouest pour la première fois en 2010 dans une tique *H. lusitanicum*, prélevée sur un cerf (*Cervus elaphus*) en Espagne à Caceres, à 250km au sud de Madrid (Estrada-Peña et al. 2012; Portillo et al. 2021). Mais des sérologies positives chez l'Homme avaient déjà été détectées au Portugal dans les

années 1980, dans une étude sur 258 humains qui suggérait des cas autochtones (Portillo et al. 2021). Entre 2011 et 2015, une étude dans la région de Caceres en Espagne, a montré une prévalence de l'ARN viral de 2,78% (IC 95% [2,03% ; 3,72%]) dans un échantillon de 1 579 tiques (*H. lusitanicum*) dont 1329 prélevées sur des animaux sauvages (principalement des cerfs (*Cervus elaphus*) et 44 prélevées sur des bovins dans la région de Caceres en Espagne. Une seule tique prélevée sur un bovin était positive (Portillo et al. 2021).

En avril 2017, 9 500 tiques réparties en 3 959 pools et prélevées de septembre 2016 à février 2017 sur des animaux sauvages et du bétail dans la région de Caceres ont été testées. Parmi les 3 959 pools, 128 prélevés sur des animaux sauvages ont donné des résultats positifs (issus des régions d'Extremadura, Madrid, Castilla-la Mancha et Castilla Leon). Le nombre de tiques prélevées sur des animaux domestiques n'est pas précisé mais aucune n'était porteuse du virus (Portillo et al. 2021; Ministerio de sanidad 2019).

En 2019, le ministère de la santé Espagnol mentionne une étude réalisée sur 1 356 tiques (452 pools) prélevées dans la végétation dans les régions d'Andalousie, Madrid, Castilla-la Mancha et Castilla Leon. Sur les 59 pools de tiques prélevées en Andalousie, 7 ont donné des résultats positifs (Ministerio de sanidad 2019). En 2020, une étude montre que 21% (IC 95% [17,7% ; 24,3%]) des 613 tiques prélevées sur des ongulés sauvages étaient positives CCHFV dans des zones couvrant la moitié sud de l'Espagne (Moraga-Fernández et al. 2021). Enfin, une étude de 2022 sur plus de 12000 tiques en Espagne prélevées sur des animaux sauvages (731 cerfs, 176 sangliers, 19 daims et 15 mouflons) et domestiques (235 bovins et 8 chèvres) et sur de la végétation a montré une prévalence de 3,2% (IC 95% [2,7% ; 3,8%]) (Sánchez-Seco et al. 2022). Aucune tique récoltée sur un animal domestique n'a été testée positive. Le tableau 1 ci-dessous résume les études réalisées en Espagne sur les tiques depuis 2010 et exposées dans ce manuscrit.

Tableau 1 : Synthèse des études réalisées en Espagne depuis 2010 sur les tiques et exposées dans ce manuscrit

Année	Pays et Région	Nombre de tiques prélevées	Espèce(s) de tique prélevée(s)	Hôte(s)	Résultat
2010	Caceres	1	<i>H. lusitanicum</i>	Cerf	–
2011-2015	Caceres	1 579	<i>H. lusitanicum</i>	- 1 329 sur des animaux sauvages (principalement des cerfs) - 44 sur des bovins	2,78% (IC 95% [2,03% ; 3,72%])

2017	Caceres, Extremadura, Madrid, Castilla-la Mancha et Castilla Leon	9 500 répartis en 3 959 pools	<i>H. lusitanicum</i> principalement, <i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Rhipicephalus sp.</i>	Animaux sauvages et domestiques	128 pools positifs (tous prélevés sur des animaux sauvages)
2019	Andalousie, Madrid, Castilla-la Mancha et Castilla Leon	1 356 tiques répartis en 452 pools	<i>H. lusitanicum</i> , <i>Dermacentor marginatus</i>	Végétation	7 pools positifs sur les 59 prélevés en Andalousie
2020	Moitié sud de l'Espagne	613 tiques	–	Ongulés sauvages	21% (IC 95% [17,7% ; 24,3%])
2022	–	12 000 tiques	–	- 731 cerfs, 176 sangliers, 19 daims et 15 mouflons - 235 bovins et 8 chèvres - Végétation	3,2% (IC 95% [2,7% ; 3,8%])

Des tiques porteuses du CCHFV ont aussi été récoltées en Italie en 2017 sur des oiseaux migrateurs (Mancuso et al. 2019). Aucune tique porteuse du CCHFV n'a encore été prélevée en Allemagne, Royaume-Uni, Autriche et Pays-Bas, mais le nombre d'études réalisées dans ces pays est moindre par rapport à l'Espagne, l'Italie ou la France (Portillo et al. 2021).

En France, une étude réalisée en Corse entre 2016 et 2020 a collecté 8 000 tiques sur des animaux sauvages et domestiques. Parmi les tiques, plus de 2 000 étaient des *H. marginatum*. Toutes les tiques ont donné des résultats négatifs pour la recherche directe du CCHFV (Cicculli et al. 2019). De même, l'étude de (Grech-Angelini, Stachurski, et al. 2020) sur 1 015 tiques dont 362 *H. marginatum* adultes prélevées de 2014 à 2015 n'a montré aucune présence du virus chez celles-ci. D'après les auteurs de cette étude : « Il est possible que le virus CCHF n'ait pas été détecté dans cette étude en raison d'une taille d'échantillon insuffisante de tiques analysées ou d'une détérioration du matériel génétique. » (Grech-Angelini, Stachurski, et al. 2020). On ne peut donc pas affirmer que la prévalence du virus chez les tiques est différente en Corse et en Espagne et les auteurs recommandent d'augmenter le nombre d'analyses chez les tiques mais aussi chez les ruminants domestiques qui sont un réservoir asymptomatique de la maladie.

Les études menées chez les tiques dans les régions où le virus est endémique montrent une prévalence de l'infection faible et variable. La prévalence peut ainsi

varier de 0,7% à 33% (ANSES 2023). Par ailleurs, les études menées en Corse n'ont jusque-là pas encore révélé la présence du virus dans les populations de tiques même si on ne peut pas conclure quant à son absence (Cicculli et al. 2019; Grech-Angelini, Stachurski, et al. 2020; ANSES 2023). Le manque de détection du virus chez les tiques en France ne permet pas de conclure quant à son absence et invite à rester vigilant. En effet, un changement de prévalence chez cette espèce augmenterait les chances d'apparition de cas chez les humains, car la tique est réputée plus agressive envers l'homme qu'envers les autres mammifères (ANSES 2023).

2) Evolution de la distribution de l'infection en Europe chez les animaux vertébrés sauvages et domestiques

Le rapport du ministère de la santé Espagnol de 2019 mentionne une étude sur 639 animaux sauvages (ruminants et sangliers) et 1 102 animaux domestiques (bovins, ovins et caprins) prélevés en 2018 dans les régions d'Extremadura, Madrid, Castilla-la Mancha, Andalousie et Castilla Leon. Trois zones ont été étudiées : une zone avec présence de tiques *Hyalomma* infectées, une zone avec présence de tiques *Hyalomma* dont aucune n'a été trouvée infectée, et une zone où aucune tique *Hyalomma* n'a été trouvée. Les résultats des sérologies ELISA sont présentés dans le tableau 2 (Ministerio de sanidad 2019; Chong-Valbuena et al. 2020) :

Tableau 2 : Résultats de l'étude publiée par le Ministère de la Santé Espagnol sur les animaux domestiques et sauvages en Espagne (Ministerio de sanidad 2019 ; Chong-Valbuena et al. 2020)

	ZONE 1 : PRESENCE DE TIQUES <i>HYALOMMA</i> POSITIVES	ZONE 2 : PRESENCE DE TIQUES <i>HYALOMMA</i> NEGATIVES	ZONE 3 : A PRIORI ABSENCE DE TIQUES <i>HYALOMMA</i>
ANIMAUX DOMESTIQUES	Nombre de prélèvements : 467 Prévalence : 15,8% IC 95% [12,7% ; 19,5%]	Nombre de prélèvements : 309 Prévalence : 3,7% IC 95% [1,8% ; 6,3%]	Nombre de prélèvements : 326 Prévalence : 6,7% IC 95% [4,3% ; 10,0%]
ANIMAUX SAUVAGES	Nombre de prélèvements : 314 Prévalence : 69,5% IC 95% [64,0% ; 74,5%]	Nombre de prélèvements : 206 Prévalence : 25,7% IC 95% [19,9% ; 32,3%]	Nombre de prélèvements : 119 Prévalence : 2,7% IC 95% [0,5% ; 7,2%]

Ces études de séroprévalence en Espagne suggèrent l'établissement d'un cycle tique-hôte-tique (Portillo et al. 2021). **Il est à noter que dans ces études, des animaux étaient séropositifs même dans la zone où aucune tique *Hyalomma* n'a été récoltée.** Il peut d'agir d'animaux déplacés après infection ce qui est le plus probable pour les animaux domestiques. En zone 3, la prévalence est supérieure chez

les animaux domestiques par rapport aux animaux sauvages. Le déplacement des animaux domestiques infectés peut donc jouer un rôle dans le déplacement intra-Espagne du virus et des tiques. Cependant, l'hypothèse de la présence de populations de tiques dans ces régions ne peut être exclue par le simple fait qu'elle n'a pas été observée.

En 2022, une étude sur des bovins dans la région italienne de Basilicate rapporte une séroprévalence de 1,89% (IC 95% : [1,12% ; 3,1%]) (Fanelli et al. 2022).

Concernant la France, une étude réalisée de 2014 à 2016 sur 1 731 bovins, 1 035 caprins et 1 124 ovins en Corse a montré une séroprévalence globale de 9,1% (IC 95% : [6,9% ; 11,9%]), avec 3,1% sur les chèvres (IC 95% : [1,4% ; 7,0%]), 2,5% sur les ovins (IC 95% : [1,0% ; 5,9%]) et 13,3% (IC 95% : [10,2% ; 17,3%]) sur les bovins (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020). Ces résultats montrent la présence du virus chez les animaux d'élevage en Corse sur la quasi-totalité du territoire (avec une séroprévalence plus importante dans le Nord-Ouest de l'île), alors que le virus n'a encore jamais été détecté dans des tiques (Cicculli et al. 2019; Grech-Angelini, Stachurski, et al. 2020; ANSES 2023). L'hypothèse d'une nouvelle souche, génétiquement proche des souches connues, a été émise, pouvant expliquer l'absence de découverte du virus par test direct (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020), bien que la fiabilité des outils de détection actuels limite la considération que l'on accorde à cette hypothèse (ANSES 2023). Plus d'un tiers des élevages testés présentaient au moins un animal ayant un résultat positif au test, mais l'étude a tout de même montré une hétérogénéité entre élevages, avec une séroprévalence allant de 0 à 80% selon les élevages (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020). Sur le continent, le rapport de l'ANSES 2023 mentionne 8 143 sérums de bovin de prophylaxie annuelle issus des départements du pourtour méditerranéen analysés de 2018 à 2020 (ANSES 2023). Des bovins séropositifs ont été détectés dans certains départements (Pyrénées-Orientales, Hérault, Gard, Bouches-du-Rhône, Alpes-Maritimes). Cependant, les séroprévalences par département sont plus faibles sur le pourtour méditerranéen qu'en Corse : elle varie de 0,6% à 1,03% sauf dans les Pyrénées Orientales où elle atteint 9%. D'autres départements (Tarn, Aveyron, reste des Bouches-du-Rhône) ne présentent que quelques animaux séropositifs (séroprévalences de 0,09% à 0,4%). Il peut s'agir de résultats faussement positifs car la valeur prédictive positive (VPP) du test est forcément faible au vu de la très faible séroprévalence. En effet la valeur prédictive positive (probabilité qu'un résultat positif corresponde effectivement à un animal infecté) dépend de la sensibilité et de la spécificité du test mais aussi de la prévalence de la maladie que l'on recherche :

$$VPP = \frac{Se * Pr}{Se * Pr + (1 - Sp) * (1 - Pr)}$$

VPP : Valeur prédictive positive

Se : Sensibilité du test

Sp : Spécificité du test

Pr : Prévalence

Ainsi, une prévalence très faible diminue la VPP du test et augmente la probabilité que les résultats positifs soient des faux positifs.

Les résultats positifs peuvent cependant résulter d'une véritable infection, même lorsqu'ils sont isolés ou peu nombreux. Il peut dans ce cas s'agir d'infections ponctuelles après introduction d'une tique infectée dans un élevage. Par exemple, un oiseau peut introduire une tique immature qui parvient à se transformer en adulte et à infecter un bovin. Enfin, ces quelques animaux ont pu s'infecter dans une autre zone avant d'être déplacés, les déplacements d'animaux n'étant pas étudiés dans ce travail (ANSES 2023). Les résultats de cette étude sont présentés par communes dans la figure 12. Les départements en jaune sont les départements qui ne présentent que quelques résultats positifs et les départements en verts sont les départements qui présentent un plus grand nombre de résultats positifs. Les pourcentages entre parenthèses représentent les variations de séroprévalences intra-élevage dans chaque département.

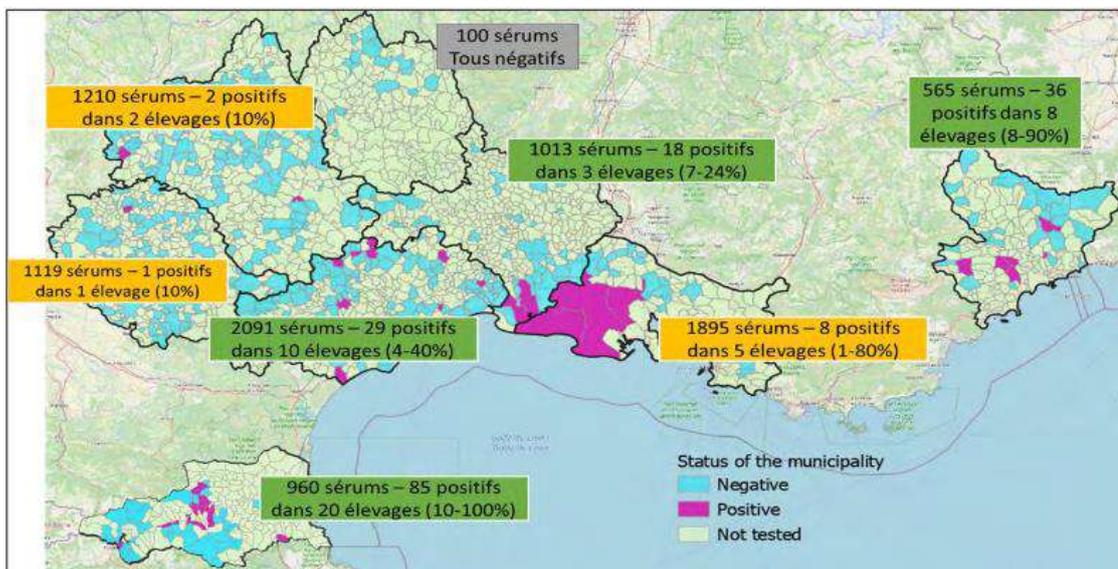


Figure 12 : Résultats des sérologies CCHFV sur les bovins du Sud de la France d'après (ANSES 2023)

Une étude menée de 2008 à 2022 des animaux sauvages en France (sangliers *Sus scrofa*, renards *Vulpes vulpes*, cerfs *Cervus elaphus*, mouflons *Ovis aries musimon*, chevreuils *Capreolus capreolus*) a également montré la présence du virus en France (ANSES 2023). En effet, 46 animaux provenant de l'Hérault, de Corse, de

Lozère et des Hautes-Pyrénées ont été testés positifs sur les 2 383 sérums testés soit une séroprévalence de 1,93% (IC 95% [1,42% ; 2,57%]).

Ces études sérologiques nous montrent que l'on retrouve deux profils sérologiques (ANSES 2023). Certaines régions présentent des séroprévalences élevées qui suggèrent une circulation virale locale. Ces régions sont l'Espagne, la Corse, les Pyrénées-Orientales, l'Hérault, le Gard, les Alpes Maritimes et l'Ouest des Bouches du Rhône (ANSES 2023). D'autres régions au contraire présentent quelques animaux séropositifs souvent isolés ce qui suggère plutôt des expositions ponctuelles sans circulation virale locale et sans mise en place d'un cycle tique-hôte-tique. Ces régions sont l'Italie, le Tarn, l'Aveyron et l'Est des Bouches du Rhône (ANSES 2023). Dans certaines de ces régions, des animaux séropositifs sont découverts alors qu'aucune tique du genre *Hyalomma* n'a été récoltée. Cependant, la valeur prédictive positive du test étant faible, des résultats faussement positifs sont possibles également. Les bovins ont des séroprévalences plus importantes que les autres animaux d'élevage et semblent plus exposés (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020). Ils semblent donc être de bonnes sentinelles de la maladie (ANSES 2023).

3) Evolution de la distribution de l'infection en Europe chez l'être humain

La majorité des cas humains de la CCHF se trouvent en Asie, en Europe de l'Est et en Afrique (ANSES 2023). Concernant l'Europe de l'Ouest, les premières sérologies positives rapportées par la littérature semblent être celles du Portugal dans les années 1980 (Portillo et al. 2021). En 2014, 228 sérums humains provenant de zones rurales en Espagne ont été testés par immunofluorescence. Aucun sérum n'a donné de résultat positif (Palomar et al. 2017). En 2016, on signale deux cas autochtones de la CCHF en Espagne dont un mortel (Negredo et al. 2017). Le premier était un homme de 62 ans piqué par une tique dans le centre-Ouest de l'Espagne et mort des conséquences de la maladie (coagulopathie importante et défaillance multi-organique). Le diagnostic de la CCHF n'a été réalisé que *post mortem* par culture cellulaire. Suite à ce cas, une infirmière de 50 ans qui avait été en contact avec du sang du premier patient lors de la mise en place d'un cathéter artériel déclare à son tour la maladie, sans avoir été *a priori* piquée par une tique (Negredo et al. 2017). Elle n'est pas décédée mais a dû recevoir des soins palliatifs importants avec notamment plusieurs transfusions (Negredo et al. 2017). Ce sont les premiers cas autochtones de l'histoire reconnus en Europe de l'Ouest (Portillo et al. 2021). Au total, douze cas humains ont été confirmés en Espagne de 2016 à 2022 et quatre se sont révélés mortels (Portillo et al. 2021; ANSES 2023). A titre de comparaison, le premier cas humain de la CCHF en Turquie a été diagnostiqué en 2002 et 11 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués de 2002 à 2017 avec environ 5% (IC 95% [4,6% ; 5,4%]) de mortalité (Portillo et al. 2021). En 2018, une enquête réalisée sur 516 donneurs de sang en Espagne a montré une séroprévalence chez ces individus asymptomatiques

de 0,58% (IC 95% [0,12% ; 1,7%]) à 1,16% (IC 95% [0,4% ; 2,5%]) selon le test utilisé (Monsalve Arteaga et al. 2020). En Italie et en France, aucun cas humain autochtone de la CCHF n'est décrit dans la littérature à ce jour (ANSES 2023).

La cartographie de la distribution géographique du CCHFV est représentée par la figure 13 issue de (ANSES 2023).

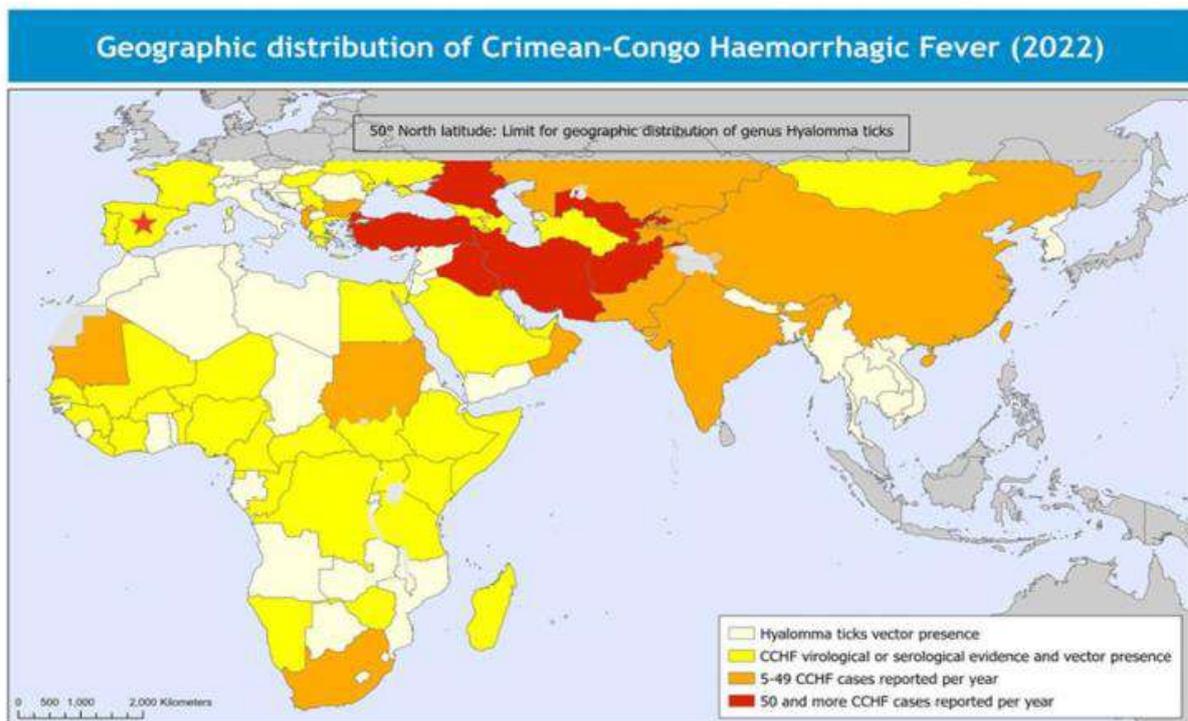


Figure 13 : Cartographie des cas du CCHFV et de la présence du vecteur dans le monde d'après (ANSES 2023)

4) Enjeux en France

Même si à ce jour, la France est indemne de la CCHF car aucun cas autochtone n'a été rapporté (ANSES 2023), il y a un risque d'introduction du virus en France du fait de sa présence en Espagne, de la présence de la tique en France, des nombreux échanges commerciaux entre la France et des pays non indemnes, ainsi que du risque d'introduction par des oiseaux migrateurs provenant du Maghreb et porteurs de tiques immatures infectées (Stachurski et Vial 2018). Des cas humains de personnes infectées en zone endémique et qui arrivent ensuite sur le territoire français sont cependant possibles. Ainsi, un cas humain importé du Sénégal a été décrit en 2004 en France (ANSES 2023).

L'épidémiologie récente de la CCHF a entraîné sa déclaration comme maladie prioritaire par le GLEWS (Global Early Warning and Response System) qui regroupe l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OMSA/OIE), l'Organisation des Nations

Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022). Elle fait également partie des maladies humaines à déclaration obligatoire à l'OMS depuis 2005 (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022). Il convient d'être vigilant à l'installation de la maladie en Europe de l'Ouest qui pourrait provoquer une épidémie grave.

Les cas humains autochtones attestés en Espagne, ainsi que la présence du virus dans certaines populations sauvages et domestique en Espagne invitent à la vigilance pour la France. De plus, bien que peu de cas d'infection aient été signalés dans l'espèce *H. marginatum*, un changement de prévalence chez cette espèce augmenterait les chances d'apparition de cas chez les humains (ANSES 2023).

PARTIE 2

ÉTUDE EXPERIMENTALE

I) Contexte et objectifs de l'étude

La CCHF est une maladie potentiellement mortelle chez les humains (Ergönül 2006; Belobo et al. 2021; Kuehnert et al. 2021; Portillo et al. 2021). Actuellement, aucun traitement spécifique efficace n'est autorisé en France, la thérapie se résume donc à un traitement de soutien, comme pour de nombreuses autres maladies virales aiguës (Garrison, Smith, et Golden 2019). De plus, aucun vaccin n'est disponible en France, limitant de ce fait la prévention de la maladie (Stachurski et Vial 2018; Garrison, Smith, et Golden 2019). Les études citées dans la Partie 1 ont montré une installation de la tique *H. marginatum* dans le pourtour méditerranéen français (départements bordant la Méditerranée et départements limitrophes). Il y a de plus un risque d'introduction de la tique dans de nouveaux départements (par des oiseaux migrateurs provenant de zones où l'infection est endémique et porteurs de tiques immatures infectées, par le transport d'animaux domestiques, par la faune sauvage...) (Stachurski et Vial 2018). Les études sur les animaux d'élevage en Espagne, en Italie, en Corse et dans les départements du pourtour méditerranéen ont révélé une exposition de ceux-ci au virus (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020; Portillo et al. 2021; Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022; ANSES 2023). De plus, certaines études montrent la présence d'animaux séropositifs dans des zones où la tique *Hyalomma marginatum* n'a jamais été récoltée (Chong-Valbuena et al. 2020). Une connaissance de la répartition de ce virus plus large en France continentale semble donc nécessaire pour une meilleure prévention de la CCHF.

Dans le cadre du Projet RESPOND (Université de Lyon) portant sur les Orthonairovirus, genre de virus auquel appartient CCHFV, nous souhaitons donc réaliser un état des lieux du risque d'exposition des bovins au virus en France. Le protocole a été réalisé en concertation avec l'équipe de Laurence Vial du CIRAD de Montpellier qui étudie la circulation du CCHFV en zone méditerranéenne, de façon à apporter des informations complémentaires à celles trouvées par les équipes du CIRAD.

L'objectif de cette étude était de détecter la présence d'une exposition au CCHFV en France, hors de la zone méditerranéenne, chez les animaux. Pour cela, une étude sérologique transversale a été réalisée pour détecter la présence d'anticorps contre le CCHFV chez des bovins. En cas de présence d'anticorps, l'objectif était de caractériser les individus concernés (âge, sexe, race, localisation).

II) Matériel et méthodes

Le projet a été soumis au comité d'éthique de VetAgro Sup préalablement à toutes les manipulations animales.

1) Stratégie d'échantillonnage

(a) Choix de l'espèce

Plusieurs études ont récemment été publiées, ou sont en cours sur la présence de la tique *Hyalomma marginatum* et du virus dans le sud de la France et sur le pourtour méditerranéen. Ces études montrent que la sérologie chez les vertébrés, particulièrement les bovins, est une méthode plus sensible que la recherche directe du virus chez la tique pour détecter la présence du virus. En effet, la récolte des tiques est longue et fastidieuse et les niveaux de prévalence du virus chez les tiques sont faibles. A cela s'ajoute les contraintes de conservation des tiques (transport et congélation à -80°C) et des coûts d'analyse (extraction d'ARN, RT-PCR) plus importants que ceux de tests sérologiques (ANSES 2023). La surveillance sérologique CCHFV des hôtes préférentiels de *Hyalomma* est une méthode indirecte efficace pour la surveillance de l'expansion de la tique et du virus (ANSES 2023).

Nous utilisons donc les bovins comme espèce sentinelle de la maladie étant donné leur exposition régulière aux tiques dans les pâtures, leur séroprévalence généralement supérieure aux ovins et caprins (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020), et leur facilité d'accès par rapport aux animaux sauvages.

(b) Choix des catégories d'animaux

Les prélèvements ont été réalisés à l'abattoir afin d'obtenir rapidement un grand nombre d'échantillons issus d'origines géographiques variées. L'abattoir permet aussi d'obtenir à posteriori des informations concernant les animaux prélevés (race, sexe, âge, département d'origine). Lors de l'échantillonnage, nous n'avons pas d'informations précises sur les animaux. Nous ne pouvions qu'observer le sexe, la race et estimer l'âge des animaux. Le sexe n'ayant *a priori* pas d'impact sur l'exposition des animaux aux tiques, la stratégie d'échantillonnage n'a concerné que deux critères : la race et l'âge.

La probabilité d'avoir été exposé au virus augmente avec l'âge de l'animal (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022), et la durée de persistance des anticorps est *a priori* longue (ANSES 2023). De même, les vaches de races allaitantes passent plus de temps au pré que les vaches de race laitière pure (Prim'holstein principalement) qui sont souvent élevées en bâtiment. Ainsi, la probabilité d'exposition aux tiques est plus élevée chez les vaches allaitantes que chez les laitières. **Nous avons donc évité de prélever les vaches laitières et les animaux jeunes.**

(c) Choix de la zone d'étude

La tique *Hyalomma marginatum* a été retrouvée ponctuellement dans des régions plus au nord que le pourtour méditerranéen. Nous ne disposons d'aucune donnée sur le virus pour la partie nord de la France. Même si les conditions climatiques y sont plus défavorables pour l'installation de la tique, celle-ci peut y être apporté par l'importation d'animaux d'élevage ou par les oiseaux migrateurs, et est donc susceptible de causer une exposition ponctuelle des Vertébrés ou des humains au CCHFV. C'est pourquoi nous avons choisi dans notre étude de nous intéresser à la présence de l'infection chez les bovins dans les zones où l'implantation de la tique n'a pas été prouvée. En effet, les difficultés de récolte et d'identification des tiques font qu'il est difficile de connaître parfaitement les frontières de la répartition de celle-ci.

L'accès aux abattoirs permet de collecter des échantillons de sang sur des bovins venant d'être abattus, provenant de la zone géographique couverte par l'abattoir. Le choix de l'abattoir conditionne l'origine des animaux étudiés. L'abattoir de Saint Etienne, situé au 257 allée de la Halle à la Talaudière (42) a été choisi pour des raisons pratiques (proximité de Lyon), pour son importance quantitative et pour la zone géographique couverte. Il s'agit d'un abattoir privé appartenant à la société La Stéphanoise d'Abattage. La société est spécialisée dans l'abattage d'animaux domestiques, la distribution et la vente en gros de carcasses non préparées. C'est un des cinq plus gros abattoirs de France avec un tonnage de près de 40 000 tonnes par an ce qui correspond à environ 250 bovins abattus chaque jour. Les bovins abattus proviennent de toute la moitié nord de la France, principalement des départements de la Loire, Haute-Loire, Nièvre, Haute-Vienne, Ain, Saône-et-Loire et Allier. Il couvre donc des **départements en limite de zone de présence connue du CCHFV et pour lesquels aucune information sérologique n'est encore disponible.**

Les bovins abattus à St Etienne proviennent essentiellement de trois zones géographiques : la zone locale (départements de la Loire, de la Haute-Loire, Puy de Dôme, Allier, Saône et Loire, Ain, Rhône, Isère), le Limousin (départements de la Corrèze, de la Creuse et de la Haute-Vienne) et le nord-est de la France (Oise, Aisne, Ardennes, Marne, Côte d'Or, Nièvre, Doubs, Haute Saône...). Ces zones ont été déterminées par bassin de production en supposant les zones homogènes en termes de conduite d'élevage et d'exposition aux tiques.

(d) Taille d'échantillon

Dans chaque zone d'étude, on suppose que la séroprévalence est faible (estimée à 1%) et on cherche la taille d'échantillon nécessaire pour être sûr (à 99%) de détecter au moins un cas si la maladie est présente. Ainsi, avec une telle taille d'échantillon, si aucun cas séropositif n'est détecté, on peut conclure que la séroprévalence est inférieure au seuil choisi, avec un risque d'erreur connu (ici 1%).

Pour une séroprévalence estimée à 1% et un seuil de confiance à 99%, la taille d'échantillon requise est de (Thrusfield et Christley 2018) :

$$\frac{\ln(Pr)}{\ln(1 - Pr * Se)} = 474 \text{ échantillons}$$

Pr : prévalence estimée 1%

Se : sensibilité du test utilisé. Se = 96,8% valeur basse de l'intervalle de confiance à 95% (Sas et al. 2018)

Soit une prévision de **500 échantillons par zone d'étude** pour tenir compte des résultats non interprétables pouvant survenir. Pour l'abattoir de St Etienne, les trois zones d'étude sont les trois zones de provenance géographique des animaux définies ci-dessus (zone locale, Limousin et quart Nord-Est de la France), soit un objectif de 1 500 prélèvements.

2) Méthode de prélèvement

Les prélèvements ont été réalisés dans le cadre d'un stage au Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive situé au 43 Boulevard du 11 Novembre 1918 à Villeurbanne. Ce stage a permis d'être assuré pour les transports et pour toutes les manipulations nécessaires à ce travail. Une fois à l'abattoir, les prélèvements ont pu être réalisés grâce à l'accueil et à l'aide du Docteur Valérie Farre, vétérinaire en charge du suivi sanitaire de l'abattoir, qui s'est également occupé de l'organisation et des autorisations qui m'ont permis de rentrer dans l'abattoir ; et grâce à toute l'équipe des services vétérinaires, des responsables qualité de l'abattoir et des opérateurs qui m'ont accompagné à mon poste tous les jours.

Les prélèvements se font dans cet abattoir au niveau du poste de tuerie. Le prélèvement sanguin a été réalisé après la mise à mort de l'animal, évitant toute souffrance animale ou stress potentiellement causé par le prélèvement. La présence d'une chaîne d'abattage « gros bovins » qui n'abat que des bovins adultes permet de ne pas avoir de trop jeunes animaux dont l'exposition aux tiques est moindre.

Matériel :

- Tubes secs stériles
- Bloc-notes
- Crayons et feutres
- Seau d'eau et savon
- Essuie-tout

Prélèvement : Le préleveur est situé au poste de saignée de l'abattoir. Il attend que l'animal soit tué et pendu par les pattes. Il récupère 5 millilitres de sang qui coule de la carcasse dans un tube sec prénuméroté au marqueur indélébile (numérotation des

tubes de 1 à 2085). Le tube est nettoyé et rangé et le numéro à 10 chiffres de la bête est inscrit dans le bloc note, dans la case correspondant au numéro du tube. La figure 14 représente le poste de prélèvement à l'abattoir.

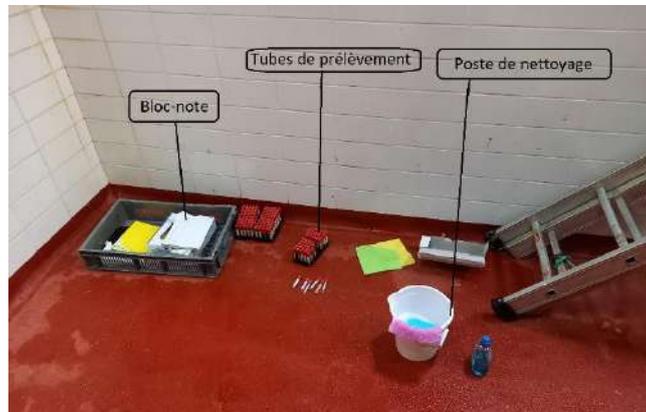


Figure 14 : Poste de prélèvement à l'abattoir

3) Récolte des données relatives à chaque bovin

Afin d'avoir une description précise de l'échantillon une fois les prélèvements réalisés, nous avons récolté des données concernant les animaux qui permettent d'étudier les éventuels résultats positifs. Cela comprend des données géographiques (origine des animaux), des données individuelles (âge, sexe, race des animaux) et des données temporelles (date de prélèvement). Les données descriptives de l'échantillon sont récoltées à l'abattoir en utilisant les numéros de boucle à 10 chiffres des bovins qui nous donnent accès à la Base de Données Nationale d'Identification (BDNI) des bovins. Afin de protéger l'anonymat, aucune information concernant l'élevage n'est relevée. A l'aide du numéro d'identification de l'animal, les informations suivantes seront recueillies dans la BDNI :

- « Sexe » : sexe du bovin, variable qualitative à deux modalités (Mâle ou Femelle)
- « Race » : race du bovin, variable qualitative à 18 modalités : le code de la race est relevé dans la BDNI (Abondance, Aubrac, Jersiaise, Pie Rouge des Plaines, Brune, Salers, Tarentaise, Limousine, Simmental, Charolaise, Croisée, Montbéliarde, Normande, Vosgienne, Prim'Holstein, Parthenaise, Blonde d'Aquitaine, Hereford).
- « Âge » : âge du bovin en mois, variable quantitative discrète.
- « Département » : département d'origine du bovin, variable qualitative à 50 modalités. Les départements prélevés ainsi que leurs numéros associés sont

représentés dans le tableau 3 ci-dessous. Afin repérer des animaux positifs qui auraient pu s'infecter dans une autre zone avant d'être déplacés, nous avons étudié tous les déplacements des animaux au cours de leur vie.

Tableau 3 : Liste des départements d'origine des animaux prélevés

NUMERO	DEPARTEMENT	NUMERO	DEPARTEMENT
1	Ain	49	Maine-et-Loire
2	Aisne	51	Marne
3	Allier	52	Haute-Marne
7	Ardèche	55	Meuse
8	Ardenes	58	Nièvre
9	Ariège	59	Nord
10	Aube	60	Oise
12	Aveyron	62	Pas-de-Calais
13	Bouches-du-Rhône	63	Puy-de-Dôme
16	Charente	68	Haut-Rhin
18	Cher	69	Rhône
19	Corrèze	70	Haute-Saône
21	Côte-d'Or	71	Saône-et-Loire
23	Creuse	72	Sarthe
24	Dordogne	73	Savoie
25	Doubs	74	Haute-Savoie
26	Drôme	76	Seine-Maritime
36	Indre	77	Seine-et-Marne
37	Indre-et-Loire	79	Deux-Sèvres
38	Isère	82	Tarn-et-Garonne
39	Jura	86	Vienne
41	Loir-et-Cher	87	Haute-Vienne
42	Loire	88	Vosges
43	Haute-Loire	89	Yonne
45	Loiret	90	Territoire de Belfort

Nous rajoutons ensuite une variable qualitative à deux modalités pour le résultat du test (« positif » et « négatif »).

4) Organisation chronologique

Chaque journée à l'abattoir nécessite un accueil par l'équipe des services vétérinaires de l'abattoir, il est donc intéressant de limiter le nombre de jours à l'abattoir. Afin d'avoir un nombre suffisant d'échantillons par journée à l'abattoir, les prélèvements débutent vers 6h et se terminent à 11h. Puis les informations de BDNI sur les animaux sont récoltées sur un ordinateur des services vétérinaires de 11h à 14h. Enfin, les prélèvements sont rapportés au laboratoire LBBE (Villeurbanne) à 15h pour centrifuger les tubes et aliquoter les sérums.

5) Analyse sérologique des échantillons

(a) Choix du type de test

Les bovins ne développant pas ou peu de symptômes de la maladie, la surveillance de la maladie chez cette espèce ne peut se faire que par des tests de laboratoire. Un animal infecté ne peut pas être repéré ni de son vivant par des signes cliniques, ni sur sa carcasse par des lésions. La virémie chez les animaux est de courte durée, limitant l'intérêt de l'utilisation d'un test diagnostique direct tels qu'une RT-PCR ou une amplification par recombinaison polymérase (Raabe 2020; Kuehnert et al. 2021). En revanche, lorsque ceux-ci sont exposés au virus, leur système immunitaire produit des anticorps pouvant persister *a priori* longtemps après l'infection et servir ainsi de marqueurs de la présence de celui-ci (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020; ANSES 2023). Ainsi, dans les pays endémiques de la maladie, plusieurs études ont montré un haut niveau de prévalence sérologique chez le bétail. **Un immunodosage sérologique semble alors pertinent pour une surveillance épidémiologique de la maladie.**

(b) Le test utilisé

Le test utilisé est le test de chez IDVet « ID Screen CCHF double antigène multi-espèces ». Il s'agit du seul test sérologique multi espèces disponibles sur le marché. Il détecte les anticorps IgG dirigés contre la nucléoprotéine N (Sas et al. 2018).

Au fond des puits, se trouvent des nucléoprotéines CCHF purifiées qui jouent le rôle d'antigène. Si des immunoglobulines sont présentes dans le sérum, elles se fixent à l'antigène, formant un complexe anticorps-antigène. Après rinçage, un nouvel antigène (nucléoprotéine N conjuguée à la peroxydase de raifort HRP) est ajouté au puits. Il se fixe sur le fragment FAB libre des immunoglobulines liées aux nucléoprotéines N du fond du puit. Après un deuxième rinçage, on ajoute la solution de substrat (Tétraméthylbenzidine TMB, révélateur de la peroxydase). La coloration résultante dépend de la quantité d'anticorps spécifiques présents dans l'échantillon initial. Une coloration jaune indique un test positif alors qu'un test négatif ne sera pas coloré. La densité optique (DO) de la plaque est lue à 450 nanomètres (Sas et al. 2018).

On calcule le rapport :

$$(S/P\%) = \frac{DO_{\text{échantillon}}}{DO_{PC}}$$

$DO_{\text{échantillon}}$: densité optique de l'échantillon à 450nm

DO_{PC} : densité optique du contrôle positif à 450nm

Le résultat est positif si (S/P%) > 30 %

La sensibilité de ce test a été évaluée à partir de 95 sérums de bovins et 176 sérums de petits ruminants provenant d’Albanie, du Cameroun, du Kosovo, de l’ex-République yougoslave de Macédoine, de Mauritanie, du Pakistan et de Turquie. Ces sérums contenaient des anticorps, détectés par deux tests sérologiques déjà présents sur le marché (VectorBest ELISA et Euroimmun IFA). La sensibilité toutes espèces confondues se trouve dans l’intervalle de confiance à 95% [96,8% ; 99,8%] (valeur la plus probable : 98,9%). La spécificité a été estimée à partir de l’analyse de 2 136 sérums issus d’animaux a priori non exposés, provenant d’Allemagne et de France a montré que l’intervalle de confiance à 95% de sa spécificité est de [99,8% ; 100%] (valeur la plus probable : 100%). Les sérums utilisés étaient des sérums de 19 espèces différentes dont l’Humain, des animaux domestiques (bovins, équidés, ovins, caprins...) et des animaux sauvages (chamois, renards, mouflons...) (Sas et al. 2018). La sensibilité et la spécificité ont ensuite été estimées pour chaque espèce.

Chez les bovins, la sensibilité est estimée à 97,9% (IC95% [92,6% ; 99,4%]) et la spécificité est estimée à 100% (IC95% [99,1% ; 100%]) (Sas et al. 2018). La figure 15 représente les courbes de la sensibilité et de spécificité en fonction du seuil de positivité du rapport (S/P%) choisi. Plus le seuil choisi est élevé, plus la sensibilité du test est faible et plus sa spécificité est élevée. Le seuil de 30% finalement choisi par le fournisseur permet d’avoir une spécificité très proche de 1.

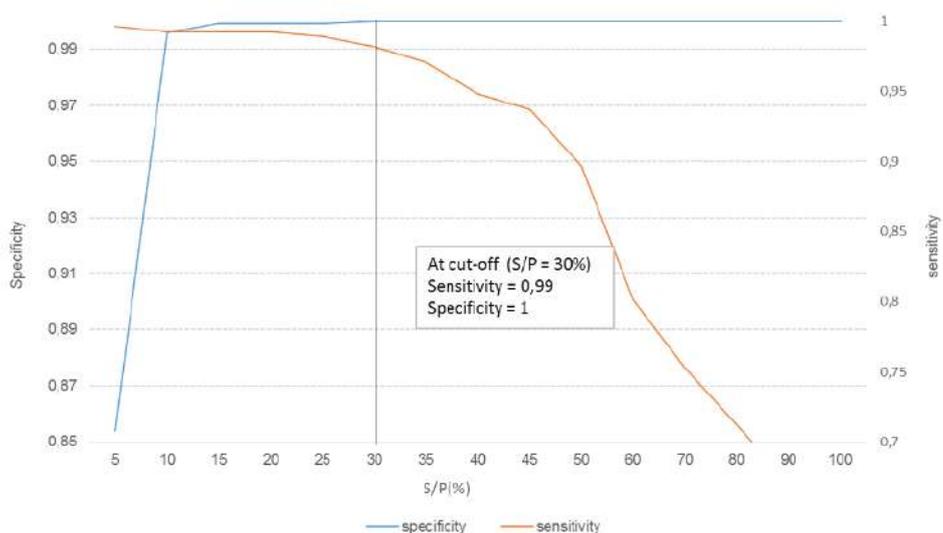


Figure 15 : Courbe représentant le Sensibilité et la Spécificité en fonction du rapport (S/P%) du test ID Screen chez les bovins, moutons et chèvres d'après (Sas et al., 2018)

L’analyse de 402 sérums de bovins supposés non exposés (issus d’Allemagne et de France) lors de la phase d’essai du test a montré que tous les rapports (S/P%) étaient inférieurs à 5%. Cependant, la répartition des rapports (S/P%) de 95 sérums d’animaux infectés était plus étendue. Ainsi, les résultats variaient de 25% à plus de 100% comme le montre la figure 16 (Sas et al. 2018).

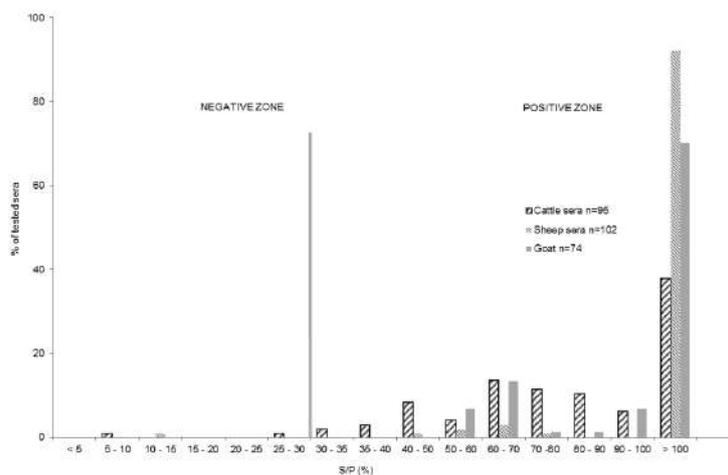


Figure 16 : Distribution des résultats du test ELISA (rapports (S/P%)) de sérums de bovins, ovins et caprins présentant des anticorps détectés par une autre méthode (n=271)

Une étude indique que le test ne semble pas avoir de réaction croisée avec d'autres virus proches du CCHFV comme le virus Hazara ou le virus de Dugbe. Dans cette étude, 3 890 sérums ont été testés et 35 ont donné un résultat positif. Parmi ces 35 sérums, aucun n'a montré d'anticorps neutralisant contre le virus Hazara ou le virus Dugbe (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020). Il est de plus bien corrélé aux tests par immunofluorescence chez les bovins d'après une étude réalisée sur 500 bovins avec une séroprévalence de 75% dans l'échantillon (Balinandi et al. 2021). Les qualités intrinsèques de ce test en font un des tests les plus utilisés pour la surveillance du CCHFV dans les études récentes (Sas et al. 2018; Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020; Grech-Angelini, Stachurski, et al. 2020; Balinandi et al. 2021; ANSES 2023). Le test est conservé au réfrigérateur pendant la période de prélèvements.

(c) Protocole d'analyse

Les analyses sérologiques ont été réalisées au LBBE grâce à la convention de stage. La majorité des analyses ont été réalisées par Jade Guillemot, étudiante en licence de biologie et également en stage au LBBE, pendant que je faisais les prélèvements à l'abattoir.

Les échantillons sont centrifugés (10 minutes à 2500*g) à l'aide d'une centrifugeuse *ependorf Centrifuge 5804 R*, représentée sur la figure 17. La centrifugation se fait minimum 4h à 6h après le prélèvement du sang (le temps de finir les prélèvements, recueillir les données sur l'ordinateur et retourner au laboratoire).



Figure 17 : Centrifugation des tubes 10 minutes à 25000 m.s-2

Les sérums sont ensuite aliquotés dans des plaques de 96 puits comme le montre la figure 18 (les quatre premiers puits étant laissés vides pour les solutions témoins positives et négatives du test sérologique). Des plans de plaques sont imprimés et parfaitement suivis pour éviter toute erreur. Une fois recouvertes, les plaques sont numérotées de 01 à 23.

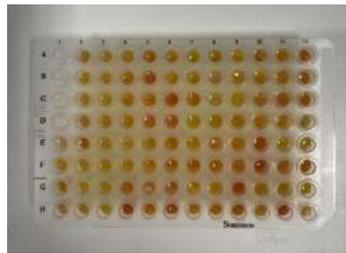


Figure 18 : Exemple de plaque d'aliquotage

6) Analyses statistiques

Par la suite, nous avons réalisé une série d'analyses statistiques pour décrire et expliquer nos résultats. Notamment, nous essayons d'interpréter les résultats obtenus pour plusieurs échantillons ayant des valeurs de (S/P%) « positifs faibles » ou « douteux élevés » (voir plus bas), et pour cela de comprendre quelles catégories d'individus sont davantage concernées par ces résultats non négatifs. Ces analyses sont rendues complexes par le fait que peu d'échantillons sont concernés, plusieurs approches ont donc été combinées. Une analyse des correspondances multiples a d'abord permis de décrire les liens entre les variables mesurées dans l'échantillon. La variabilité des rapports (S/P%) a ensuite été étudiée en cherchant les variables associées à ces résultats par une démarche explicative utilisant des modèles à plusieurs variables explicatives. Les valeurs de (S/P%) ont été analysées par un modèle linéaire. Enfin, en considérant que les résultats « positifs faibles » ou « douteux élevés » représentaient un groupe spécifique, nous avons réalisé un modèle

logistique afin d'expliquer la probabilité que le résultat soit « positif faible » ou « douteux élevé ».

(a) Analyse des correspondances multiples

➤ Objectifs

Nous avons réalisé une Analyse des Correspondances Multiples (ACM), pour étudier les ressemblances et différences entre individus. Nous cherchions à visualiser des liens éventuels entre variables qualitatives, au sens où une modalité d'une variable peut être souvent associée à une modalité d'une autre variable. L'ACM permet d'obtenir une visualisation d'ensemble des associations entre modalités et ainsi d'identifier des risques de confusions entre variables dans les modèles explicatifs.

➤ Méthode

L'ACM concerne les variables qualitatives. Elle doit si possible concerner un petit nombre de variables, ayant chacune un nombre relativement faible et homogène de modalités (2 à 6), de façon que chacune soit représentée par un nombre élevé d'individus. Un effectif équilibré entre les modalités est aussi souhaitable. Nous étudions ici les variables « âge », « sexe », « origine géographique », « race », « date de prélèvement » et « valeurs (S/P%) ».

Nous avons tout d'abord transformé les variables quantitatives (âge, date de prélèvement et valeurs (S/P%)) en variables qualitatives. Pour les deux premières variables, nous avons séparé les individus en 4 groupes d'effectifs égaux correspondant aux quartiles des variables. Pour la variable « valeurs (S/P%) », nous ne pouvons pas utiliser les quartiles car le troisième quartile est égal à 6,59%. Les individus du groupe 4 auraient alors des valeurs de (S/P%) comprises entre 6,59% et 60% ce qui n'a pas de sens biologique. Nous les avons donc séparés en seulement deux groupes avec comme valeur de séparation un rapport (S/P%) égal à 15%. Ce seuil permet d'obtenir un groupe de 41 individus suffisamment grand pour l'analyse. La variable « origine géographique » a été transformée en une variable « région » à trois modalités, correspondant aux trois zones géographiques définies précédemment (zone locale, Limousin et Nord-Est). La variable « race » a été transformée en une variable à 4 modalités correspondant à la filière de l'animal (allaitant, laitier, mixte ou croisée). Ainsi, les variables ont toutes un faible nombre de modalités, et les individus sont répartis le plus équitablement possible au sein de chaque variable.

Les variables obtenues et les effectifs par modalités sont les suivants :

➤ « Cat_age » :

- « [0 ; 34] » mois : 534 individus
- « [35 ; 56] » mois : 515 individus
- « [57 ; 86] » mois : 518 individus
- « [87 ; 218] » mois : 512 individus

- « Sexe » :
 - « femelle » : 1 878 individus
 - « mâle » : 207 individus
- « Région » :
 - « Locale » : 1 116 individus (notée ALOC sur les graphiques)
 - « Nord-Est » : 555 individus
 - « Limousin » : 409 individus
- « type_race » :
 - « Allaitant » : 1 191 individus
 - « Mixte » : 521 individus
 - « Laitier » : 250 individus
 - « Croisée » : 118 individus
- « Cat_date » :
 - « D1 » : individus prélevés du 4 au 14 avril : 786 individus
 - « D2 » : individus prélevés du 2 au 4 mai : 294 individus
 - « D3 » : individus prélevés du 9 au 11 mai : 435 individus
 - « D4 » : individus prélevés du 12 au 22 mai : 565 individus
- « Cat_SP » :
 - « [3,24 ; 15] » % : 2 039 individus
 - « [15 ; 59,7] » % : 41 individus

(b) Modèle linéaire

➤ Objectifs

L'objectif est d'expliquer les variations des valeurs de rapport (S/P%) obtenues et en particulier de savoir si les valeurs sont liées aux caractéristiques de l'animal (âge, race, sexe, origine géographique) et/ou au moment de prélèvement. On fait l'hypothèse que si les valeurs élevées de (S/P%) sont liées à une cause biologique quelle qu'elle soit, elles seront plus fréquentes dans un groupe de lieu, de date, d'âge, de race ou de sexe.

➤ Méthode

Un modèle linéaire a été réalisée avec comme variable à expliquer la valeur du rapport (S/P%) obtenue pour l'échantillon. Cette variable n'ayant pas une distribution normale, elle a été log-transformée pour obtenir une distribution des résidus du modèle plus proche d'une distribution normale.

Les variables explicatives candidates sont l'« âge » (variable quantitative en mois), le « sexe » (variable qualitative à deux modalités), la « région » (variable qualitative à trois modalités), la « date julienne » (variable quantitative en jours, du 04 avril au 22 mai), le « type_race » (variable qualitative à quatre modalités).

Nous avons tout d'abord étudié les liens entre la variable à expliquer (valeur du rapport (S/P%)) et chacune des variables explicatives, par des analyses univariées (régression linéaire simple ou comparaison de moyenne). La significativité globale des relations est évaluée par la statistique de Fisher. C'est le test de l'hypothèse de nullité de tous les paramètres du modèle à l'exception de l'ordonnée à l'origine. Dans le cas d'une analyse univariée, ce test correspond à l'hypothèse de nullité de la pente ou d'égalité des moyennes. Ce test permet donc de montrer un lien entre la variable à expliquer et une variable explicative.

Mais cette stratégie ne permet pas de prendre en compte des éventuelles confusions entre variables explicatives. Nous utilisons donc par la suite un modèle multivarié intégrant au départ toutes les variables explicatives. La significativité globale des modèles est évaluée par la statistique de Fisher (test de l'hypothèse de nullité de tous les paramètres du modèle à l'exception de l'ordonnée à l'origine) et les effets de chaque variable dans le modèle sont étudiés par la statistique de Student (test d'hypothèse de nullité de la pente ou d'égalité des moyennes d'une seule variable). Nous retirons ensuite du modèle toutes les variables qui n'ont aucun lien avec la variable résultat : c'est une stratégie descendante de construction du modèle. Le modèle linéaire permet de prendre en compte plusieurs variables explicatives simultanément, et donc de séparer les effets de variables possiblement confondues.

Le modèle final est ensuite décrit grâce aux p-value des statistiques de Student qui donnent la significativité des relations. Nous utilisons également les coefficients associés à chaque variable qui donnent l'importance de la relation (facteur de multiplication entre deux moyennes ou pente) : plus le coefficient est élevé, plus l'effet est fort. La qualité globale de l'ajustement est étudiée grâce au coefficient de détermination du modèle R^2 . C'est un indice de la qualité de la prédiction du modèle. Enfin, la validité du modèle est étudiée grâce à la distribution et à l'homogénéité des résidus. Les résidus observés sont l'écart entre la valeur observée de la variable à expliquer, et la valeur estimée par le modèle. La distribution des résidus doit suivre une loi normale et la dispersion des résidus doit être homogène (la dispersion des résidus ne doit pas augmenter avec l'augmentation des valeurs prédites). Ce sont les respectivement les hypothèses de normalité et d'homoscédasticité.

(c) Modèle logistique

➤ Objectif

Nous avons obtenu des résultats « positifs faibles » et des résultats « douteux élevés » (voire plus bas). L'objectif du modèle logistique était d'expliquer la

survenue de ses résultats en fonction des caractéristiques des animaux et de la date de prélèvement.

➤ Méthode

Etant donné le faible nombre de bovins positifs dans l'échantillon, une analyse des résultats avec la variable « résultat » comme une variable qualitative à deux modalités (« positif » et « négatif ») ne peut pas être réalisée. Nous avons réalisé une régression logistique dans laquelle la variable « Résultat » est une variable qualitative à deux modalités valant « 1 » si l'échantillon a un résultat « positif faible » ou « douteux élevé » et « 0 » sinon. Les variables explicatives sont les mêmes que pour la régression linéaire à savoir l'âge, le sexe, la région, la date julienne de prélèvement et le type de race.

Pour comparer les modèles ajustés, nous utilisons le Critère d'Information d'Akaike (AIC) qui dépend de la déviance du modèle (mesure de l'ajustement du modèle, une déviance faible correspond à un bon modèle) et du nombre de paramètres. C'est une mesure de la qualité du modèle qui représente le compromis entre déviance et nombre de paramètres. Le modèle présentant le meilleur compromis a la plus faible valeur d'AIC. La stratégie choisie consiste à comparer les modèles emboîtés. Nous partons du modèle incluant les cinq variables explicatives et nous le simplifions progressivement. A chaque étape, une variable est retirée et nous comparons l'AIC entre les deux modèles. La variable dont le retrait provoque la plus forte diminution de l'AIC du modèle est définitivement retirée. On obtient un modèle à 4 variables et on recommence. Lorsque plus aucune variable ne provoque de diminution de l'AIC lorsqu'on la retire du modèle global, nous nous arrêtons là et toutes les variables restantes sont maintenues dans le modèle.

Pour savoir si une variable a un effet significatif sur la variable résultat, nous utilisons la p-value du test de nullité de la valeur bêta.

III) Résultats

1) Description de l'échantillon

Au total, 2 085 échantillons ont été prélevés. L'objectif initial de 1500 échantillons a donc été atteint. Nous avons réalisé plus de prélèvements pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nous n'avons que très peu de résultats positifs et beaucoup de résultats avaient des valeurs de rapports (S/P%) proches du seuil de 30%. Nous expliquons ci-après nos réflexions sur ces animaux. De plus, les origines géographiques des prélèvements étaient très déséquilibrées entre la zone locale, la région Nord-Est et le Limousin : la majorité des animaux provenaient de la zone locale. Nous avons donc décidé de continuer l'échantillonnage pour augmenter le nombre de prélèvements dans les deux autres zones. Enfin, nous devons initialement réaliser des prélèvements

dans un autre abattoir mais cela n'a pas pu se faire pour des raisons logistiques, nous avons donc prolonger notre collaboration avec l'abattoir de Saint-Etienne.

(a) Âge des animaux

L'objectif était de prélever des animaux d'un âge suffisant pour avoir été en pâture extérieure dans leur vie. L'âge des animaux n'étant pas connu au moment du prélèvement de sang, le choix a été fait de prélever sur la chaîne « gros bovins » qui n'abat que des animaux adultes (de plus de 2 ans en théorie). Cependant, des animaux plus jeunes peuvent y être abattus. Lorsque je trouvais un animal trop petit, je ne le prélevais pas en considérant qu'il était trop jeune. La figure 19 présente l'histogramme de répartition de l'âge des bovins de l'échantillon.

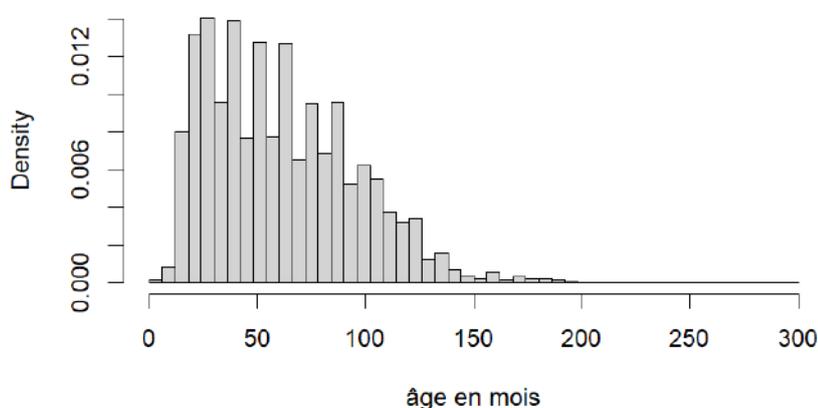


Figure 19 : Histogramme de répartition de l'âge des bovins

L'âge moyen des animaux est de 61,8 mois (un peu plus de 5 ans) avec un âge médian de 56 mois (un peu plus de 4 ans et demi) (voir le diagramme des fréquences cumulées représenté par la figure 20). L'écart type est de 33,8 mois et le coefficient de variation de 54,7%.

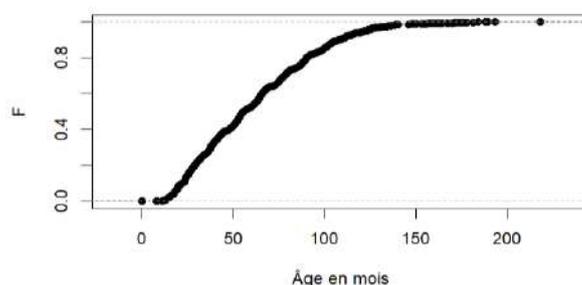


Figure 20 : Diagramme des fréquences cumulées de l'âge des bovins

La comparaison des histogrammes groupés de mon échantillon avec ceux du cheptel bovin français en 2021, ainsi que ceux de l'ensemble des bovins abattus en 2021 dans les abattoirs de France métropolitaine, confirme que mon échantillon

présente une plus grande proportion de vaches de plus de 2 ans (les données ont été tirées des statistiques agricoles annuelle de 2021 de l'Agreste). Ces histogrammes sont représentés à la figure 21.

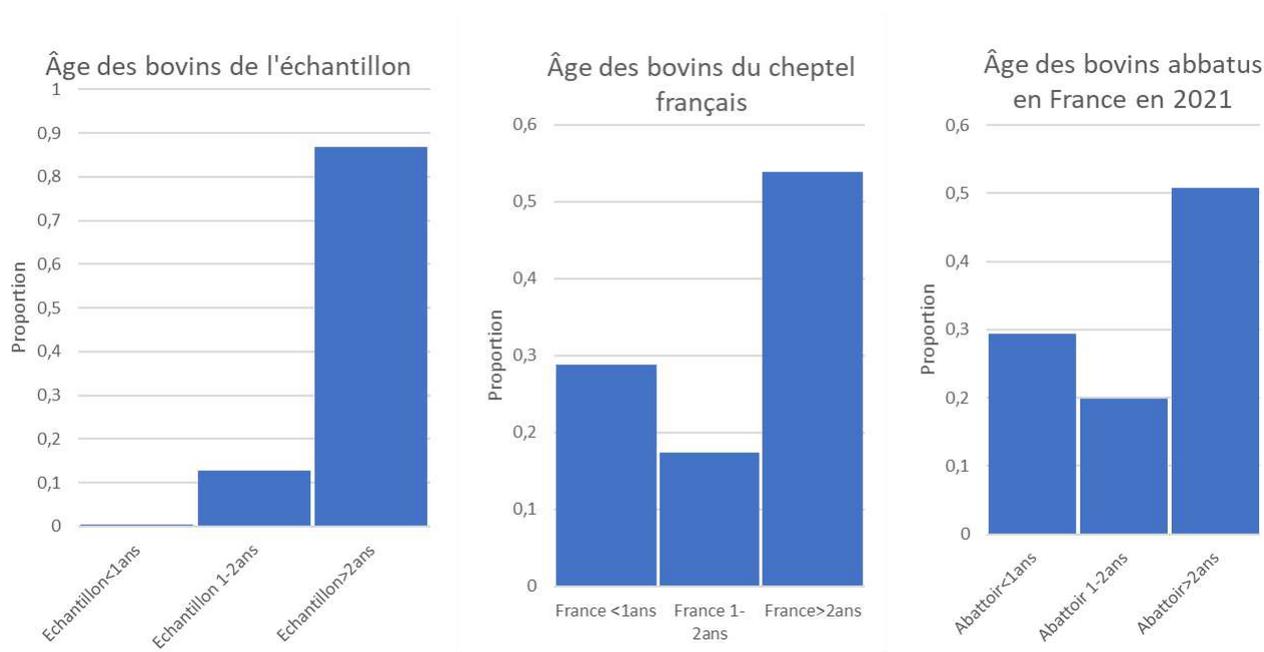
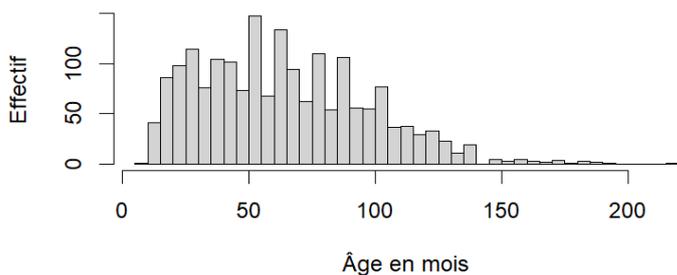


Figure 21 : Comparaison de la répartition des âges des bovins de l'échantillon avec le cheptel français total et les animaux abattus en France en 2021

La structure d'âge n'est pas la même dans la population des mâles et celle des femelles comme le montrent les figures 22 et 23.

Histogramme de répartition de l'âge des bovins femelle



Histogramme de répartition de l'âge des bovins femelle

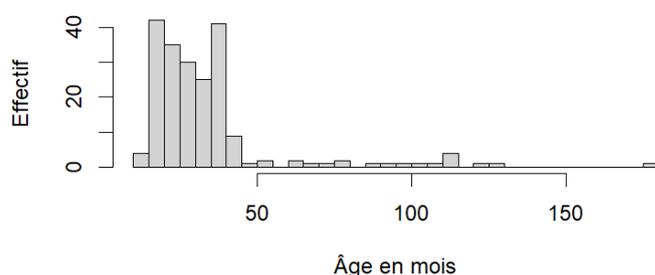


Figure 22 : Histogramme de répartition de l'âge des bovins femelles (à gauche) et mâles (à droite)

La comparaison de l'âge des groupes mâles et femelles a été réalisée à l'aide d'un test de Student. L'âge moyen des bovins est significativement différent chez les mâles et chez les femelles ($p < 0,001$) : les mâles sont plus jeunes que les femelles de 30 mois en moyenne comme le montre la figure 23. En conséquence, les facteurs âge

et sexe sont liés dans cet échantillon, ce qui doit être pris en compte pour l'analyse des données.

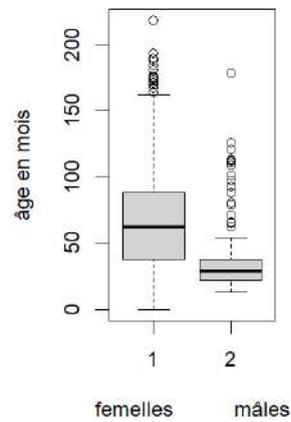


Figure 23 : Distribution des âges pour les bovins femelles et mâles

(b) Sexe des animaux

Le sexe des animaux n'a pas été pris en compte lors des prélèvements. L'abattage concernait majoritairement des femelles. Ainsi, sur les 2 085 animaux prélevés, 90,1% étaient des femelles comme le montre la figure 24.

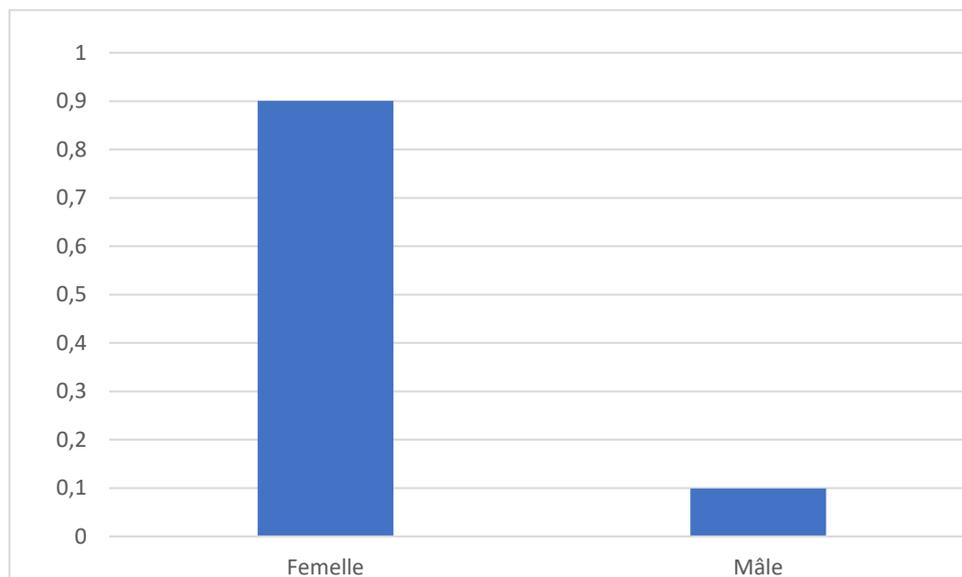


Figure 24 : Histogramme du sexe des animaux

(c) Races des animaux

Nous avons privilégié les animaux de races allaitantes (Charolaises, Limousines, Aubracs...) ou mixtes (Montbéliardes, Abondances...) par rapport aux races laitières (Prim'Holstein et Jersiaise). En effet, les vaches laitières sont plus

souvent en élevage intérieur strict que les allaitantes (cette information n'a pas pu être confirmée, ni par les données AGRESTE ni par les Unités Nationales de Sélection et Promotion des Races).

Au total, 18 races de bovins différentes ont été prélevées (figure 25).

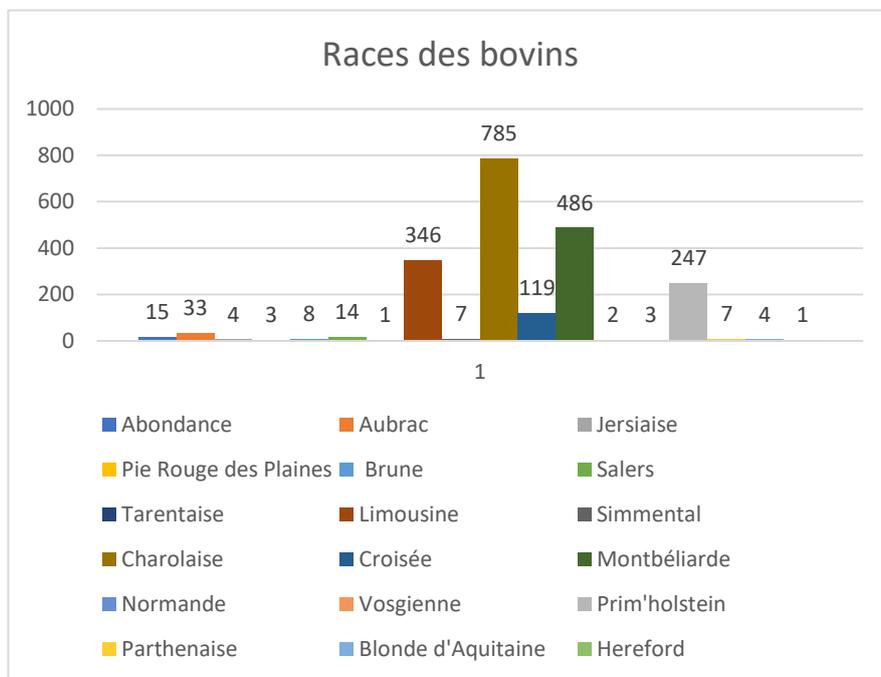


Figure 25 : Diagramme en barres des races de bovins

Nous avons séparé les animaux en quatre groupes correspondants aux filières d'élevage en fonction de la race (voir figure 26) :

- Les animaux de race allaitante pure qui représentent 57% de l'effectif : Aubrac, Pie Rouge des plaines, Salers, Limousine, Charolaise, Parthenaise, Blonde d'Aquitaine, Hereford
- Les animaux de race laitière qui représentent 12% de l'effectif : Jersiaise et Prim'Holstein
- Les animaux de race mixte qui représentent 25% de l'effectif : Abondance, Brune, Tarentaise, Simmental, Montbéliarde, Normande, Vosgienne
- Les animaux de race croisée qui correspondent à 6% de l'effectif

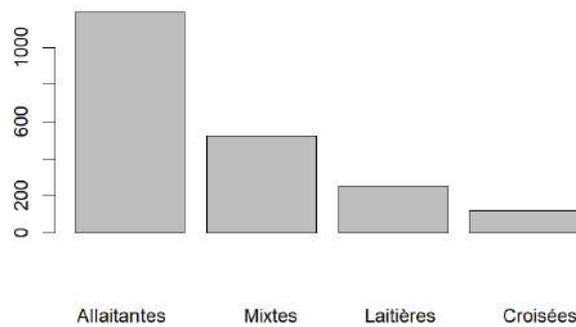


Figure 26 : Diagramme en barres du type de race des animaux

(d) Origine géographique des animaux

Les animaux prélevés proviennent de 50 départements différents (figure 27).

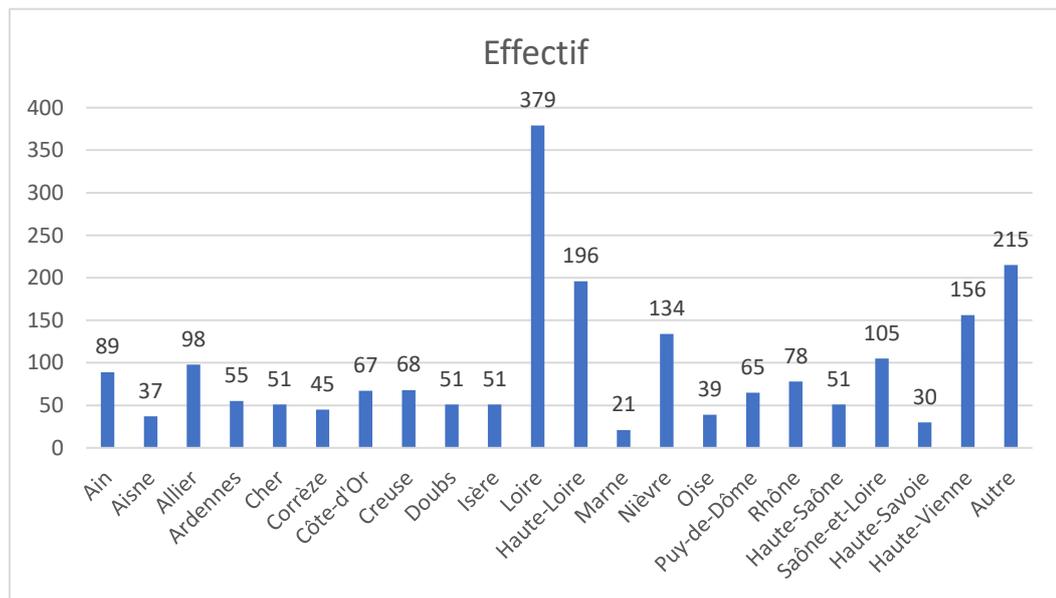


Figure 27 : Diagramme en barres des départements d'origine des animaux (22 départements principaux)

La carte des départements français avec le nombre d'échantillons provenant de chaque département est représentée dans la figure 28.

Tableau 4 : Liste des départements des zones géographiques définies

Zone Locale	Nord-Est	Limousin
Ain	Aisne	Charente
Allier	Ardennes	Cher
Ardèche	Aube	Corrèze
Drôme	Côte-d'Or	Creuse
Haute-Loire	Doubs	Deux-Sèvres
Isère	Haute-Marne	Dordogne
Loire	Haute-Saône	Haute-Vienne
Puy-de-Dôme	Haute-Savoie	Indre
Rhône	Haut-Rhin	Indre-et-Loire
Saône-et-Loire	Jura	Loiret
	Marne	Loir-et-Cher
	Meuse	Maine-et-Loire
	Nièvre	Sarthe
	Nord	Vienne
	Oise	
	Pas-de-Calais	
	Savoie	
	Seine-et-Marne	
	Seine-Maritime	
	Territoire de Belfort	
	Vosges	
	Yonne	

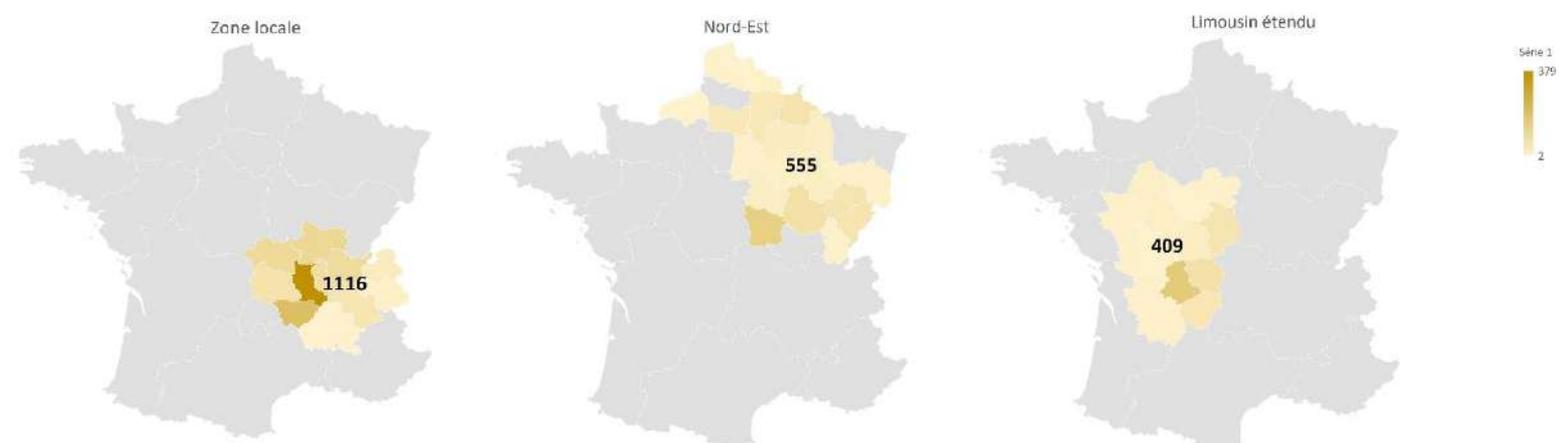


Figure 30 : Répartition des échantillons en trois zones géographiques

Seuls les départements des Bouches du Rhône (2 échantillons), de l'Aveyron (1 échantillon), du Tarn-et-Garonne (1 échantillon) et de l'Ariège (1 échantillon) n'ont pas été attribués à une zone du fait de leur faible nombre de prélèvements respectifs et de leur isolement par rapport aux autres.

2) Résultats sérologiques

(a) Sélection des résultats considérés positifs

Le mode d'emploi du test indique un seuil de positivité à 30%, un seuil atteint pour 19 résultats lors du premier test effectué. Cependant, compte-tenu des valeurs (S/P%) relativement faibles pour ces 19 résultats, et du grand nombre de résultats ayant un rapport (S/P%) supérieur à 5%, se posait la question de l'origine de ces valeurs intermédiaires, notamment la possibilité de résultats faussés par une manipulation incorrecte (contamination croisée par les témoins ou autre problème non identifié). Pour discriminer ces situations, les 40 échantillons avec un rapport (S/P%) supérieur à 20% ont été testés une seconde, voire une troisième fois en fonction du résultat obtenu (voir ci-dessous) et lorsque des plaques restaient disponibles. Un coefficient de variation des valeurs (S/P%) obtenus pour un même échantillon a été calculé. Les résultats sont exposés dans le tableau 5. Ces résultats ont permis de différencier quatre groupes d'échantillons :

- **Les échantillons pour lesquels une erreur de manipulation est très probable** au premier test (n = 12) : ces échantillons n'ont été testés que deux fois car la valeur obtenue la deuxième fois était toujours très inférieure à la première (coefficient de variation supérieur à 60%, avec des rapports (S/P%) obtenus lors du deuxième test compris entre 6,6% et 9,9%). Trois de ces échantillons proviennent de la plaque n°1 et présentaient des valeurs mesurées de densité optique élevées alors qu'aucun des puits ne présentait de coloration jaune visuellement, une erreur lors de la mesure de l'absorbance est donc probable. Les autres proviennent de la plaque n°23 qui a donné plusieurs échantillons avec un résultat positif les uns à côté des autres, suggérant une possible contamination entre échantillons et avec les témoins positifs. La valeur de rapport (S/P%) retenue finalement pour ces échantillons est la plus petite des deux valeurs.
- **Les échantillons pour lesquels une erreur de manipulation est possible** au premier test (n = 12) : les valeurs obtenues entre les deux ou trois réplicas du test sont très différentes (coefficient de variation supérieur à 60% avec des rapports (S/P%) obtenus des deuxièmes et troisièmes tests compris entre 4,5% et 10,9%). Il n'est pas facile d'expliquer la survenue d'un test avec un rapport (S/P%) élevé pour ces échantillons. Une erreur de manipulation est donc supposée mais non expliquée. La valeur retenue pour ces échantillons est la plus faible des deux si l'échantillon n'a subi que deux

tests, et la moyenne des deux plus faibles s'il a subi trois tests. Ainsi, tous ces résultats sont finalement en-dessous du seuil de 30% pour limiter le risque de faux positifs.

- **Les échantillons pour lesquels une erreur de manipulation est peu probable** (n = 10). Leur coefficient de variation est inférieur à 30%. La valeur retenue pour ces échantillons est la moyenne de tous les tests qu'ils ont subis.
- **Les échantillons qui ne rentrent dans aucune des trois autres catégories** (n = 6) : leur coefficient de variation est intermédiaire, il n'y a aucune explication évidente concernant une potentiel erreur de manipulation. La valeur retenue pour ces échantillons est la moyenne de tous les tests qu'ils ont subis.

Tableau 5 : Résultats des tests et identification des erreurs de manipulation pour les résultats avec un rapport (S/P%) initial supérieur à 20%

N° échantillon	(S/P)_1	(S/P)_2	(S/P)_3	(S/P) Retenu	Résultat final	Coefficient de variation (%)	Problème
800	33,0	5,2	4,5	5,0	0	114,21	Manipulation possible
1886	43,7	5,4	9,4	7,4	0	107,96	Manipulation possible
1950	21,6	6,3	9,2	7,5	0	65,71	Manipulation possible
1969	25,4	5,1	10,9	13,8	0	75,77	Manipulation possible
1973	20,5	4,5	10,1	11,7	0	69,39	Manipulation possible
2027	25,4	9,2		9,2	0	66,21	Manipulation possible
2028	23,9	9,0		9,0	0	64,05	Manipulation possible
2029	33,3	9,2		9,2	0	80,19	Manipulation possible
2043	45,3	10,3		10,3	0	89,02	Manipulation possible
2049	33,9	9,9		9,9	0	77,49	Manipulation possible
2083	31,1	9,6		9,6	0	74,71	Manipulation possible
2085	37,3	9,0		9,0	0	86,44	Manipulation possible
5	26,9	6,6		6,6	0	85,70	Manipulation très probable
35	42,2	7,5		7,5	0	98,74	Manipulation très probable
75	23,4	9,4		9,4	0	60,36	Manipulation très probable

2052	26,4	9,0		9,0	0	69,51	Manipulation très probable
2053	43,5	9,9		9,9	0	88,98	Manipulation très probable
2054	25,3	9,0		9,0	0	67,21	Manipulation très probable
2060	25,3	9,4		9,4	0	64,80	Manipulation très probable
2061	42,7	9,6		9,6	0	89,50	Manipulation très probable
2068	38,9	9,2		9,2	0	87,32	Manipulation très probable
2069	32,7	9,4		9,4	0	78,27	Manipulation très probable
2076	24,1	9,6		9,6	0	60,85	Manipulation très probable
2077	34,1	9,9		9,9	0	77,78	Manipulation très probable
734	31,6	44,8	39,2	38,5	1	17,19	Pas de problème de manipulation
756	35,7	44,4	43,9	41,3	1	11,82	Pas de problème de manipulation
944	55,2	62,6	61,2	59,7	1	6,59	Pas de problème de manipulation
1283	29,7	42,9	29,5	34,0	1	22,56	Pas de problème de manipulation
1285	26,7	18,4	16,8	20,6	0	25,76	Pas de problème de manipulation
1690	27,2	23,7	19,5	23,5	0	16,43	Pas de problème de manipulation
1783	33,9	23,0	28,1	28,3	0	19,25	Pas de problème de manipulation
1805	36,3	21,3	27,2	28,3	0	26,73	Pas de problème de manipulation
1923	27,8	18,2	18,2	21,4	0	25,90	Pas de problème de manipulation
1964	22,2	22,8	28,7	24,6	0	14,62	Pas de problème de manipulation
818	28,2	21,3	11,1	20,2	0	42,59	Non interprétable
998	23,4	32,8	9,2	21,8	0	54,50	Non interprétable

1777	22,4	13,1	12,8	16,1	0	33,90	Non interprétable
1837	25,6	14,8	13,3	17,9	0	37,49	Non interprétable
1902	37,8	18,4	19,7	25,3	0	42,86	Non interprétable
1942	22,5	11,9	10,1	14,8	0	45,17	Non interprétable

Parmi les résultats pour lesquels aucune erreur de manipulation n'a été identifiée ou suspectée, nous avons considéré comme « **positifs faibles** » 4 résultats : ceux dont la valeur de SP retenue était supérieure à 30% (4 échantillons : 734, 756, 944 et 1283) en rouge dans le tableau 5.

Au-delà de ces résultats positifs, nous avons considéré 6 résultats comme « **douteux élevés** » :

- Ceux dont la valeur de rapport (S/P%) retenue est légèrement inférieure (28-30%) mais dont une des valeurs était supérieur à 30% et avec un coefficient de variation faible inférieur à 30% (2 échantillons : 1783 et 1805). Ces échantillons sont représentés en orange dans le tableau 5.
- Ceux dont le premier résultat de rapport (S/P%) était supérieur à 20% et qu'aucun problème de manipulation n'était identifié (4 échantillons : 1285, 1690, 1923 et 1964). Ces résultats sont représentés en jaune dans le tableau 5.

Les résultats « positifs faibles » et « douteux élevés » ont fait l'objet de plusieurs analyses visant à comprendre la variabilité des résultats obtenus.

Nous avons donc finalement 4 résultats positifs faibles parmi 2 085 à l'issue de notre étude soit, si on considère que ces résultats sont de vrais positifs (voir plus bas), une séroprévalence de 0,19% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,05% ; 0,49%].

(b) Description des résultats « positifs faibles »

La description des animaux dont les résultats étaient positifs faibles est donnée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Description des animaux avec un résultat « positif faible » à l'issue de l'étude

NUMERO DE TUBE	DATE DE PRELEVEMENT	NUMERO DE PLAQUE	SEXE	ÂGE EN MOIS	RACE	DEPARTEMENT D'ORIGINE
734	14/04/2023	08	femelle	98	Montbéliarde	Haute-Loire
756	14/04/2023	09	femelle	67	Charolaise	Saône-et-Loire
944	04/05/2023	11	femelle	121	Montbéliarde	Ain
1283	10/05/2023	14	femelle	27	Aubrac	Loire

L'âge des bovins correspondants varie de 2 à 10 ans avec un âge moyen à 78 mois soit 6,5 ans. Les échantillons ne semblent pas avoir été prélevés à la fin de la période de prélèvement lorsque les tiques sont plus actives (ANSES 2023). Quatre races différentes sont représentées. Il est intéressant de noter que tous les échantillons avec un résultat positif sont issus de la zone locale. Cependant c'est la zone qui contient le plus d'échantillons (51,6% des échantillons). Quatre départements sont donc représentés dans les résultats positifs. Les animaux proviennent tous d'élevages différents et aucun d'entre eux n'a changé de département au cours de sa vie.

La zone locale est la zone *a priori* la plus à risque car c'est la seule qui contient des départements dans lesquels des tiques du genre *Hyalomma* ont été observées (Ardèche et Drôme) ou des départements frontaliers à des départements dans lesquels elle a été observée (ANSES 2023). Elle est donc considérée comme une zone d'étude à part entière. La prévalence globale, à l'échelle des individus, dans la zone locale est de 4/1076 soit 0,37% (IC95% : [0,10% ; 0,95%]) alors qu'elle est nulle dans les deux autres régions. L'intervalle de confiance à 95% dans la région Nord-Est est de [0,00% ; 0,66%] et celui de la région Limousin étendu est de [0,00% ; 0,90%]. Les prévalences respectives des différents départements sont présentées dans la figure 31 et les intervalles de confiance associés sont présentés dans le tableau 7.

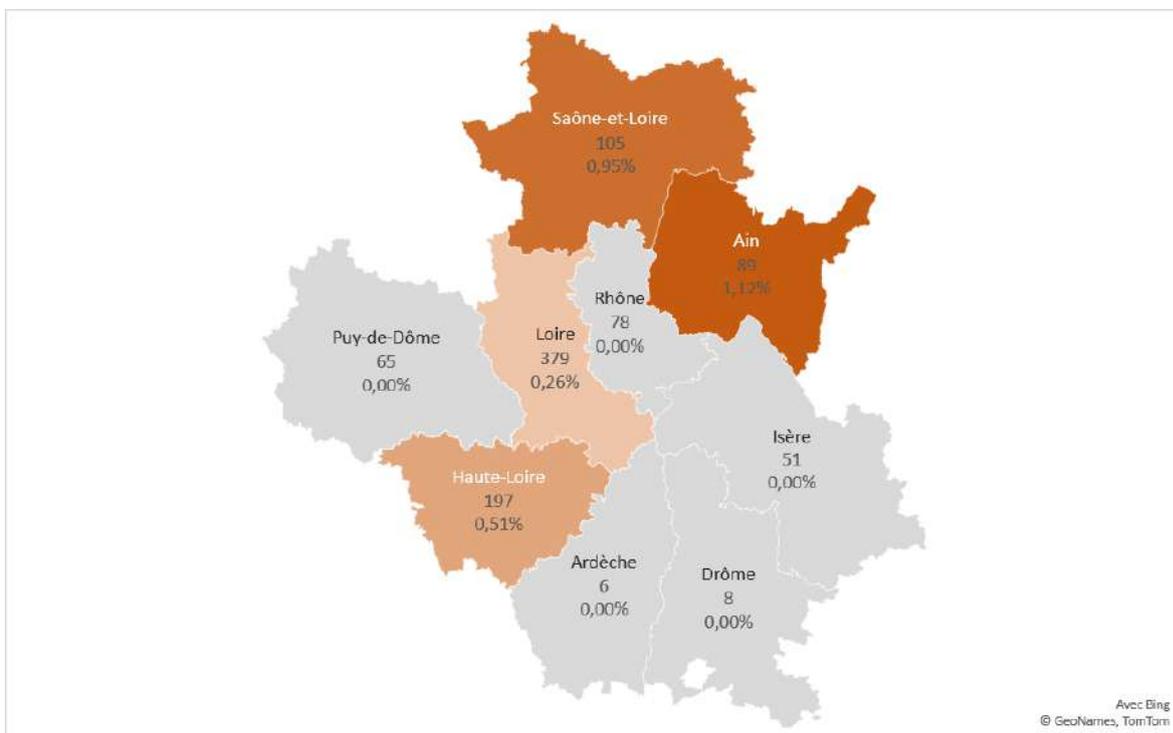


Figure 31 : Nombre de prélèvements et séroprévalence obtenues par départements

Tableau 7 : Séroprévalence et intervalles de confiance à 95% pour les départements d'origine des 4 résultats "positifs faibles"

DEPARTEMENT	SEROPREVALENCE OBTENUE	IC 95%
AIN	1,12%	[0,03% ; 6,10%]
LOIRE	0,26%	[0,01% ; 1,46%]
HAUTE-LOIRE	0,51%	[0,01% ; 2,80%]
SAONE-ET-LOIRE	0,95%	[0,02% ; 5,19%]

(c) Description des résultats « douteux élevés »

La description des animaux dont les résultats étaient douteux élevés est donnée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Description des animaux "douteux élevés"

NUMERO DE TUBE	DATE DE PRELEVEMENT	NUMERO DE PLAQUE	SEXE	ÂGE EN MOIS	RACE	DEPARTEMENT D'ORIGINE
1285	10/05/2023	14	mâle	21	Limousine	Rhône 69
1690	15/05/2023	19	femelle	39	Limousine	Loire 42
1783	15/05/2023	20	femelle	81	Prim'Holstein	Rhône 69
1805	15/05/2023	20	mâle	30	Croisée	Loire 42
1923	16/05/2023	21	femelle	44	Charolaise	Allier 3
1964	22/05/2023	21	femelle	90	Montbéliarde	Loire 42

L'âge des bovins correspondants varie de 2 à 7,5 ans avec un âge moyen à 50,8 mois soit 4,2 ans. Six races différentes sont représentées. Ils proviennent de trois départements différents qui appartiennent tous à la zone locale. Ils viennent tous d'élevages différents et aucun d'entre eux n'a changé de département au cours de sa vie.

La carte de répartition des échantillons avec un résultat « douteux élevé » est représentée par la figure 32.



Figure 32 : Répartition géographique des résultats "douteux élevés"

(d) Description des valeurs de rapports (S/P%) obtenus et leur distribution

La figure 33 représente la distributions des valeurs de rapports (S/P%) par un histogramme.

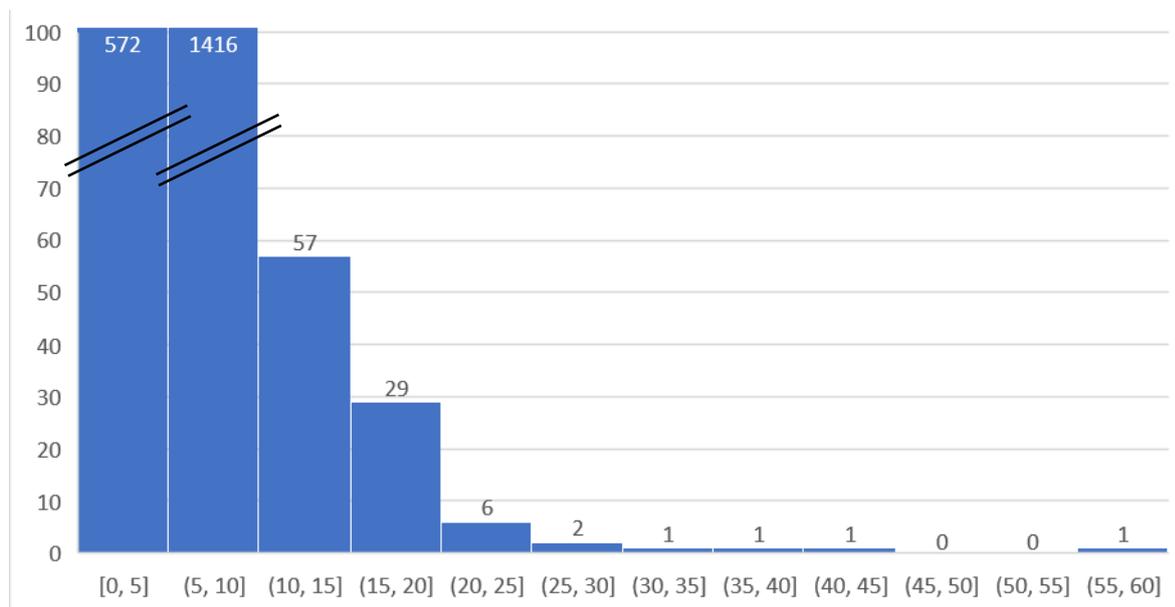


Figure 33 : Histogramme des valeurs de rapport (S/P%)

Il est intéressant de noter que nous obtenons beaucoup de résultats intermédiaires par rapport aux données exposées par Sas et ses collaborateurs (Sas et al. 2018). En effet, tous leurs résultats négatifs de bovins ont un rapport (S/P%)

inférieur à 5%. Or, dans notre étude, nous avons 94 résultats entre 10% et 30% et 1416 entre 5% et 10%. Nous essaierons plus tard d'expliquer ces valeurs de rapport (S/P%) intermédiaires. La distribution des valeurs du rapport (S/P%) ne semble pas suivre une distribution normale comme le montrent le diagramme quantile-quantile et la courbe de la fonction de distribution cumulative représentés respectivement dans les figures 34 et 35. En effet, en cas de distribution normale, le diagramme quantile-quantile montrerait une droite et la courbe de la fonction de distribution cumulative serait en forme de « S ».

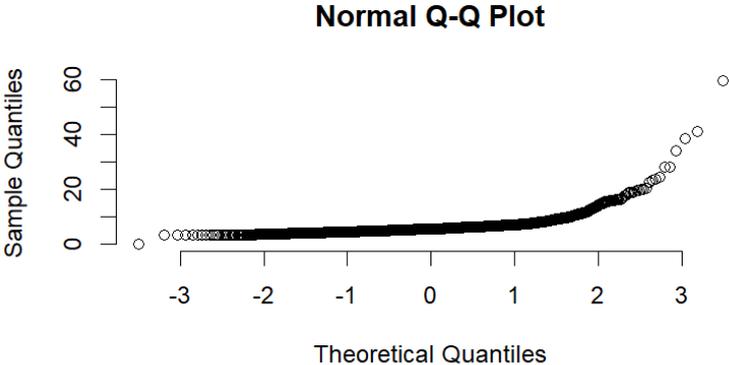


Figure 34 : Diagramme quantile-quantile des valeurs de rapport (S/P%)

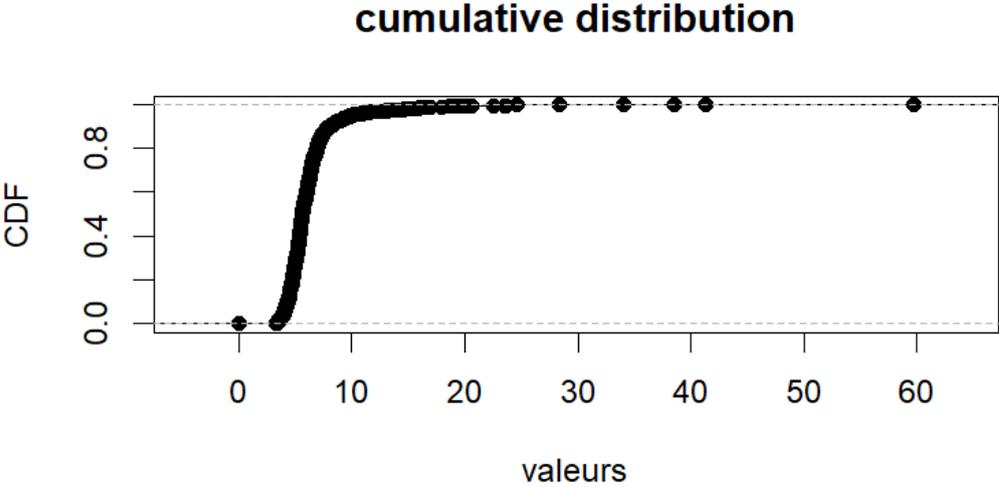


Figure 35 : Distribution cumulative des valeurs de (S/P%)

3) Analyse des correspondances multiples entre les variables

(a) Analyse d'inertie

L'inertie associée à chacun des axes correspond à la part de la variabilité expliquée par les axes. C'est la qualité de la représentation du nuage de points sur l'axe. L'inertie est égale à la valeur propre associée à l'axe divisée par la somme des valeurs propres. La figure 36 représente le diagramme en barre des valeurs d'inerties associées à chaque axe.

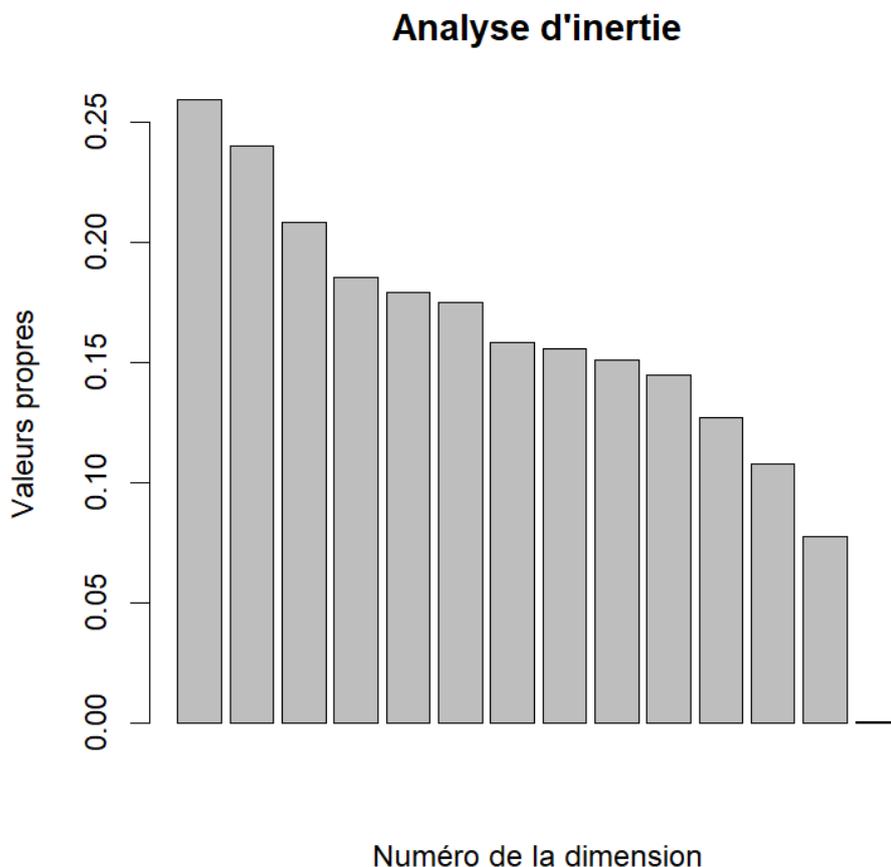


Figure 36 : Diagramme en barre de la valeur d'inertie par dimension (dimension 1 à gauche)

Les trois premiers axes ont une inertie supérieure à 20% et pourront être étudiés. Il y a une forte diminution de l'inertie à partir de l'axe 4 donc les axes ne seront *a priori* pas étudiés à partir de l'axe 4. L'axe 4 sera représenté avec l'axe 3, par souci de simplicité de la représentation graphique, mais ne sera pas commenté.

(b) Nuage des individus

L'allure générale du nuage des individus est homogène. On a un gradient de situations et pas de points agrégés qui correspondraient à des groupes distincts d'individus. Les figures 37 et 38 représentent respectivement les nuages des individus

avec les dimensions 1 en abscisse et 2 en ordonnée, et les dimensions 3 en abscisse et 4 en ordonnée.

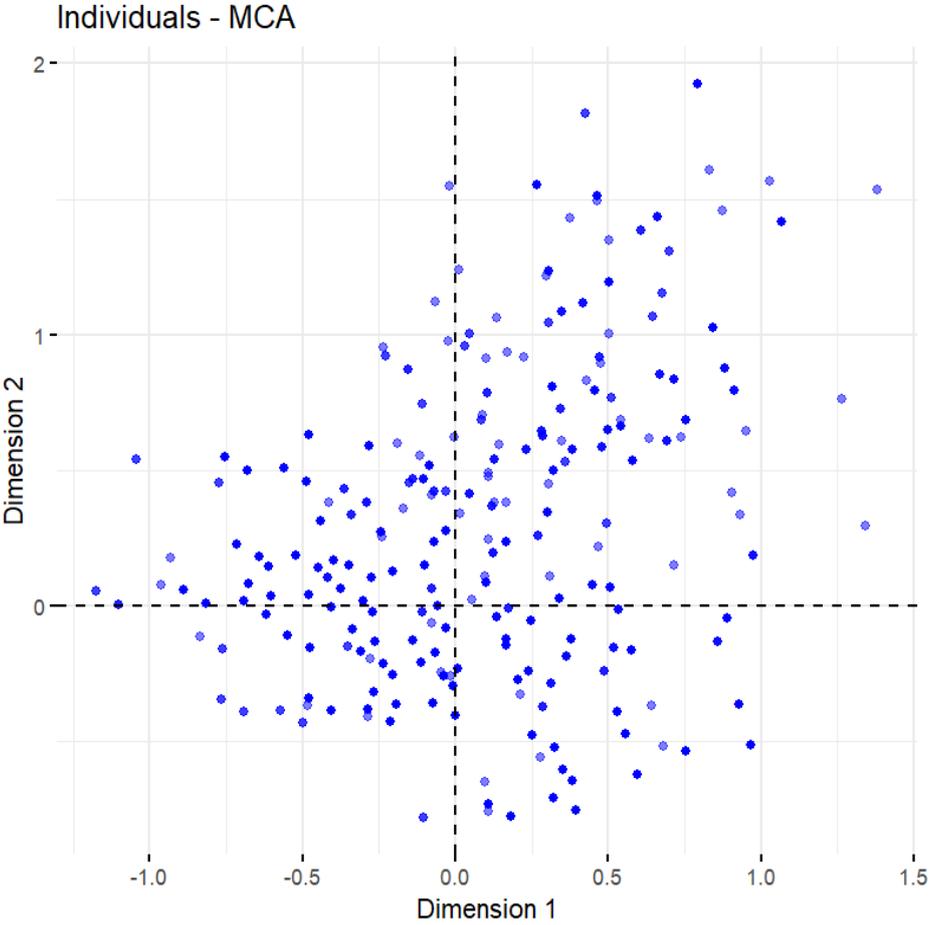


Figure 37 : Nuage des individus de l'ACM avec la dimension 1 (inertie de 26%) en abscisse et la dimension 2 (inertie de 24%) en ordonnée

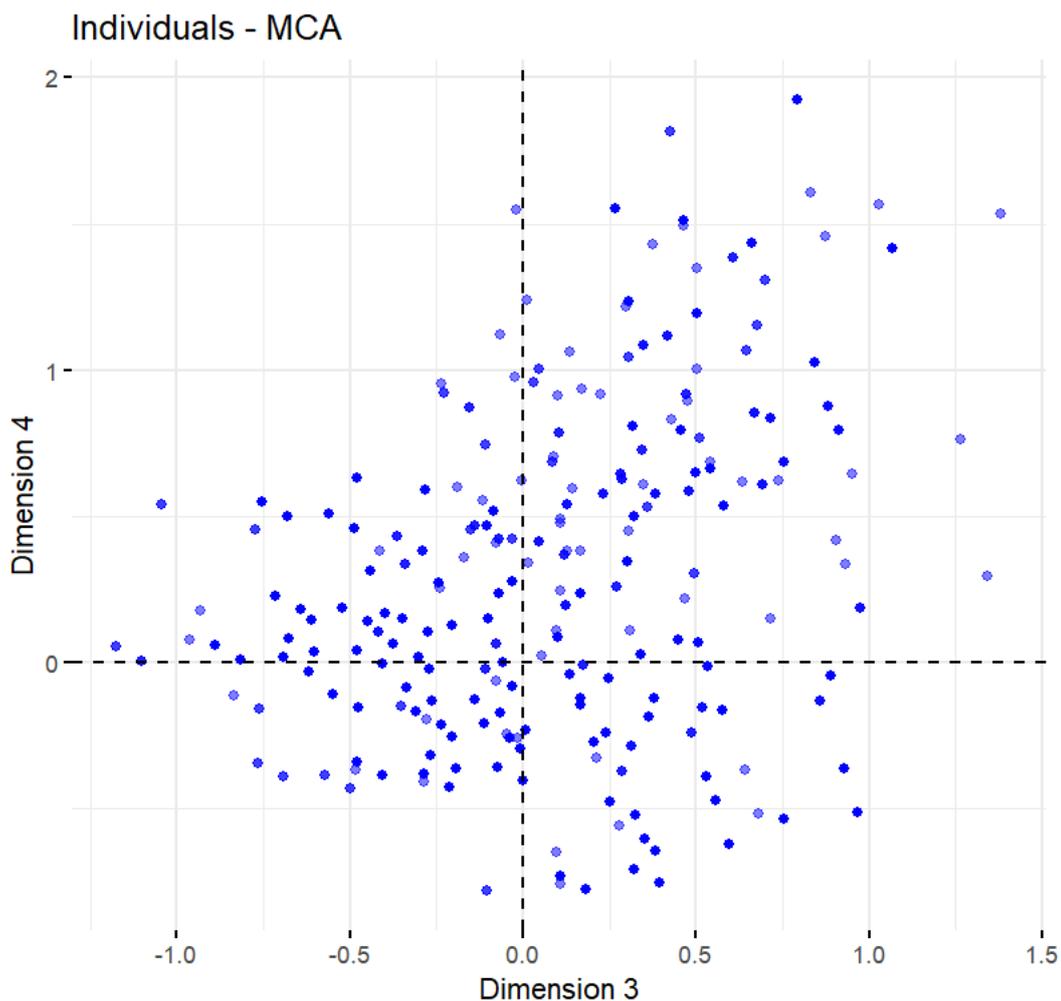


Figure 38 : Nuage des individus de l'ACM avec la dimension 3 (inertie de 22%) en abscisse et la dimension 4 (non étudiée) en ordonnée

(c) Rapports de corrélation entre les variables et les axes

Pour une interprétation pertinente des variables par l'ACM, nous nous intéressons d'abord aux rapports de corrélation. Ils représentent les contributions de chaque axe à la représentation de chaque variable c'est-à-dire dans quelle mesure une variable est bien représentée sur un axe. La somme des rapports de corrélation d'une variable est égale au nombre de modalités de la variable moins un. La valeur du rapport de corrélation est donc à interpréter en fonction du nombre de modalités de la variable. Par exemple, la variable « cat_SP » n'a que deux modalités donc la somme de ses rapports de corrélation est égale à 1, alors que la variable « cat_date » a quatre modalités donc la somme des rapports de corrélation est égale à 3. Ainsi, si le rapport de corrélation est égal à 0,3 par exemple, cela aura beaucoup plus de poids pour la variable « cat_SP » que pour la variable « cat_date ». Le tableau 9 montre les rapports de corrélation des variables sur les axes 1, 2, 3 et 5.

On peut voir que l'axe 1 représente bien les variables « cat_age », « region » et « type_race », l'axe 2 représente bien les variables « cat_date », « region », « sexe », et « type_race » et l'axe 3 représente bien les variables « cat_date », « cat_age », « cat_SP » et « region ».

Tableau 9 : Rapports de corrélation des variables sur les axes 1, 2 et 3

	AXE 1	AXE 2	AXE 3
CAT_DATE	0.07	0.24	0.43
CAT_AGE	0.6	0.07	0.22
CAT_SP	0.01	0.00	0.13
REGION	0.46	0.19	0.44
SEXE	0.12	0.5	0.00
TYPE_RACE	0.3	0.44	0.03

(d) Cartes factorielles de l'analyse

La figure 39 représente la carte factorielle de l'ACM avec l'axe 1 en abscisse et l'axe 2 en ordonnées. L'axe 1, principalement orienté par l'âge et la région, montre que les animaux du Limousin sont des animaux jeunes (d'âge inférieur à 34 mois). On peut voir également sur l'axe 1 que les mâles sont des animaux jeunes.

Sur l'axe 2, principalement orienté par le sexe et le type de race, on remarque que les mâles sont plutôt des animaux de race croisée, et que les animaux provenant du Limousin sont plutôt des animaux de race allaitante, ce qui est attendu.

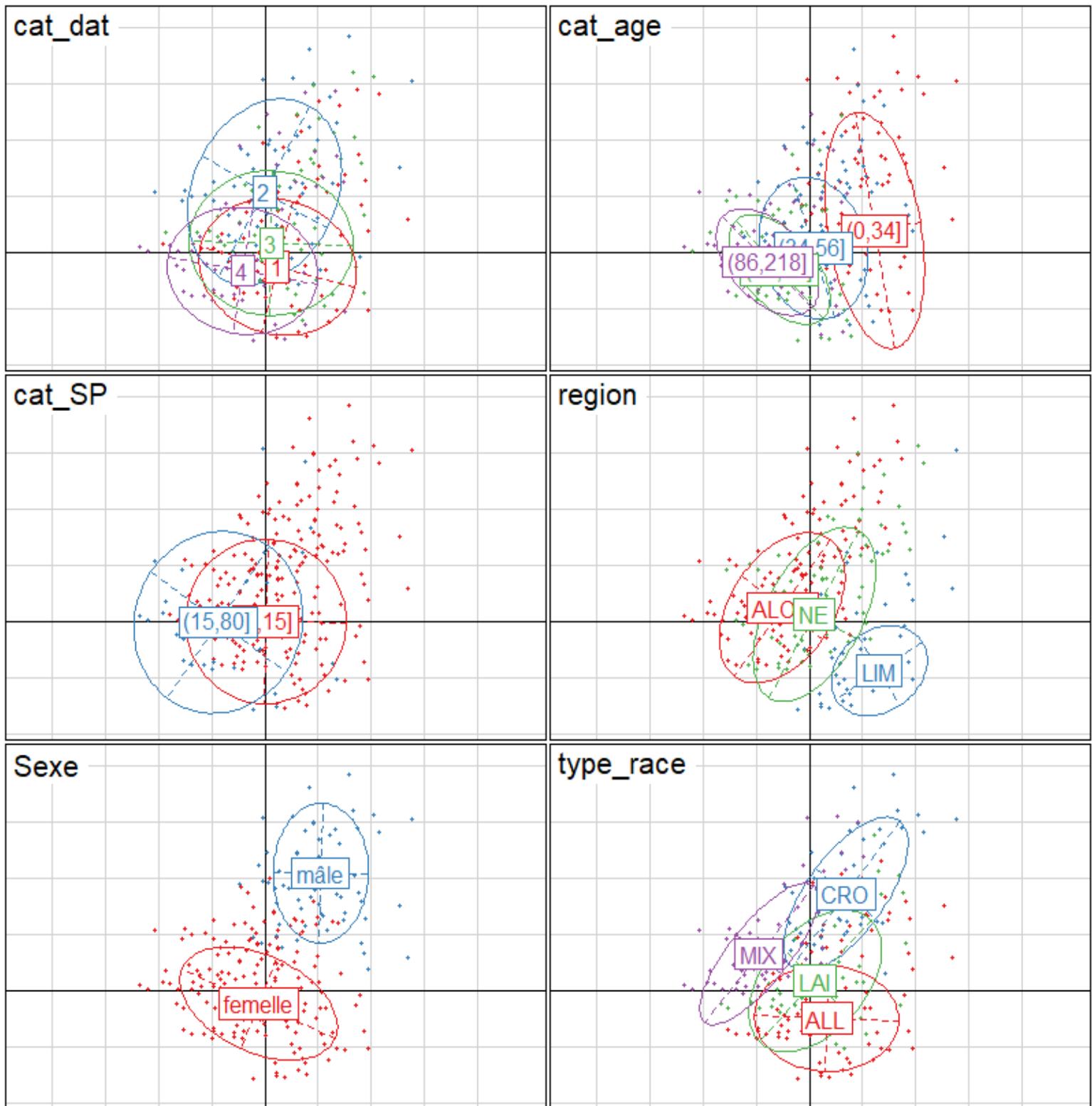


Figure 39 : Carte factorielle de l'ACM avec l'axe 1 en abscisse et l'axe 2 en ordonnée

La figure 40 représente la carte factorielle avec l'axe 3 en abscisse et l'axe 4 en ordonnées. L'axe 3 est principalement orienté par la date et la région. Sur l'axe 3, on remarque que les animaux du Nord-Est ont été prélevés en premier (modalité « 1 » de la variable cat_dat c'est-à-dire les animaux prélevés en avril). Il semble également ressortir que les animaux ayant un rapport (S/P%) supérieur à 15% proviennent de la région locale et du limousin.

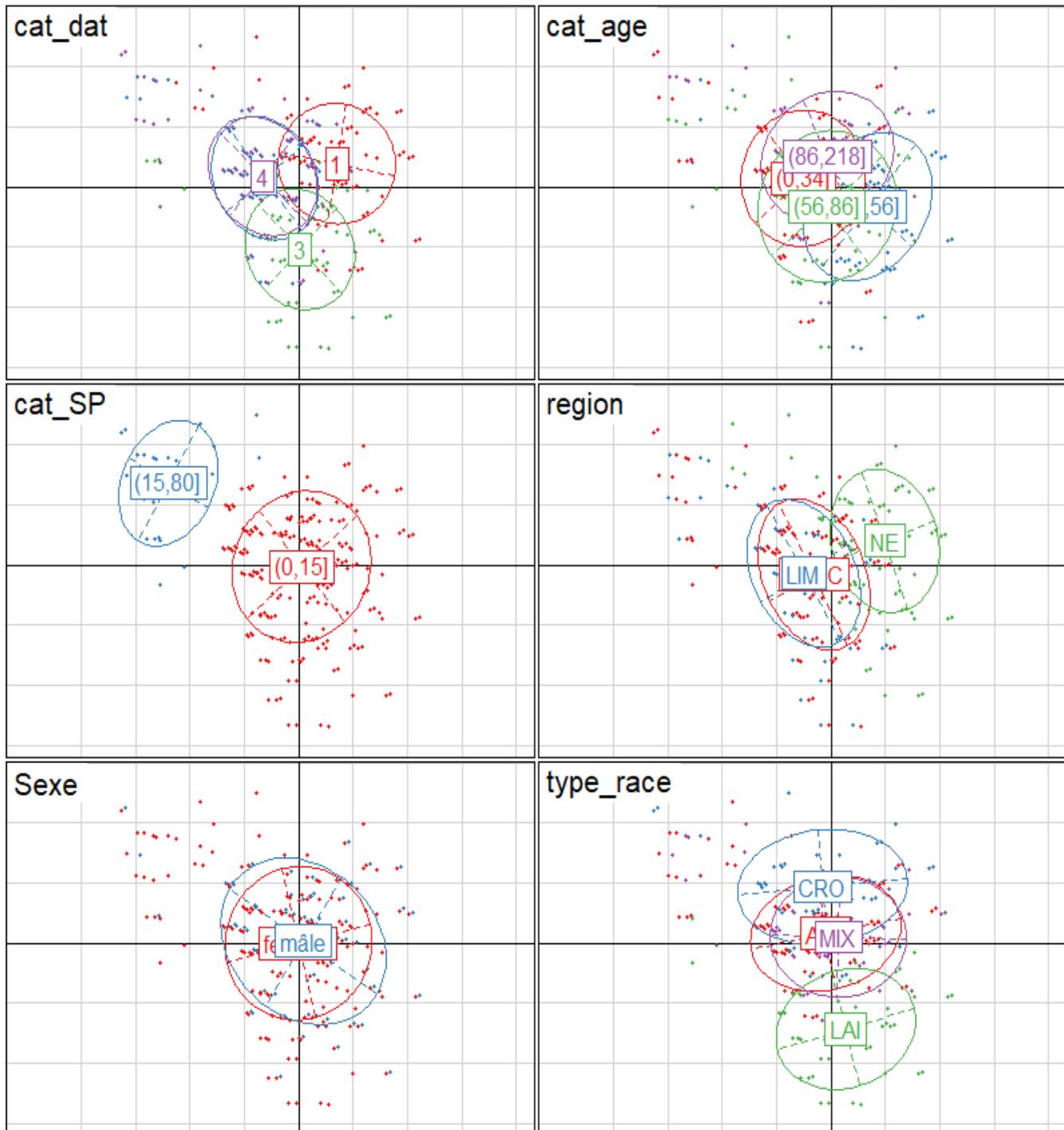


Figure 40 : Carte factorielle de l'ACM avec l'axe 3 en abscisse et l'axe 4 en ordonnée

(e) Conclusions sur l'analyse des correspondances multiples

Les résultats de l'ACM permettent de mettre en évidence la structure de l'échantillon en termes de race, âge, région et date. Certains résultats sont relativement triviaux comme le lien entre la région Limousine et le type de race allaitant. D'autres résultats le sont moins comme les liens entre l'âge, la race et le sexe (les mâles sont des animaux plutôt jeunes et de race croisée et les animaux du limousin sont des animaux plutôt jeunes), ou le lien entre la région et la date (les animaux prélevés au mois d'avril sont plutôt issus de la région Nord-Est). Par contre, d'après les rapports de corrélations, les valeurs de rapport (S/P%) ne semblent que faiblement expliqués par les axes 1 à 3 et donc très faiblement associés à la date et la région même s'il semble que les animaux avec un rapport (S/P%) supérieur à 15% proviennent des régions Locale et Limousine.

4) Résultats des modèles linéaires

(a) Modèle 1 : effet de l'âge seul

La figure 41 représente le nuage de points du logarithme de la valeur du rapport (S/P%) en fonction de l'âge en mois ainsi que la droite de régression linéaire donnée par le modèle.

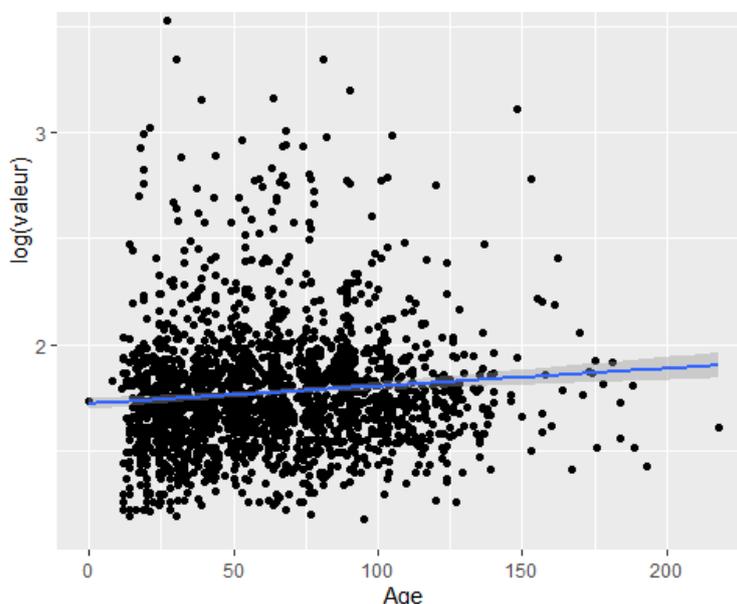


Figure 41 : Nuage de points de la valeur du rapport (S/P%) en fonction de l'âge des individus

Le test de Fisher de significativité globale du modèle (qui correspond ici test l'hypothèse de nullité de la pente) donne une p-value inférieure à 0,001. **Il y a donc un effet significatif de l'âge sur la valeur du rapport (S/P%). Les valeurs de (S/P%) augmentent avec l'âge. Le coefficient de détermination R^2 vaut 0,009, donc la part de variation expliquée par l'âge est faible.**

Pour mieux décrire la relation entre âge et valeur (S/P%), un modèle linéaire à deux variables (variable « âge » et variable « âge² ») a été ajusté. L'objectif était de savoir si l'augmentation de la valeur (S/P%) avec l'âge était linéaire ou si la valeur (S/P%) arrêterait d'augmenter au bout d'un certain âge. La statistique de Fisher pour la significativité globale (test l'hypothèse de nullité de tous les coefficients excepté l'ordonnée à l'origine) du modèle donne une p-value inférieure à 0,001. Les tests de la valeur de la pente pour les deux variables réalisés grâce à un test de Student (test l'hypothèse de nullité de la pente d'une variable) donnent des p-value inférieures à 0,001. Il y a donc un effet significatif des deux variables. Les effets sont un effet significatif positif de l'âge et un effet significatif négatif de l'âge à la puissance 2 :

La fonction est de type :

$$y = 1,651 + 3,254 * 10^{-3} * x - 1,629 * 10^{-5} * x^2$$

On obtient donc une courbe en parabole avec une asymptote, il existe donc bien un âge à partir duquel la valeur du rapport (S/P%) n'augmente plus. La courbe obtenue est représentée sur la figure 42.

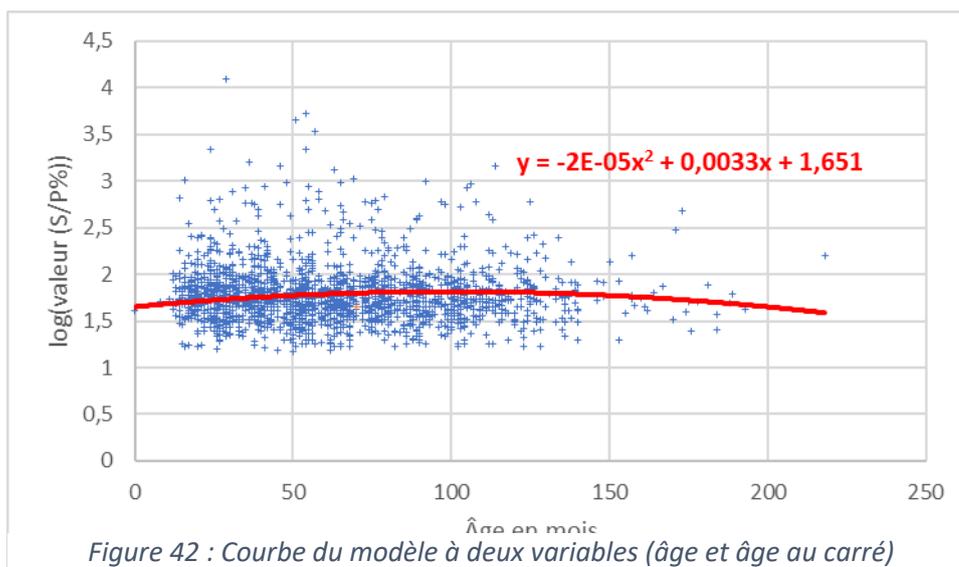


Figure 42 : Courbe du modèle à deux variables (âge et âge au carré)

Le coefficient d'ajustement de ce modèle est $R^2 = 0,01494$. Ce modèle a donc un meilleur ajustement que le modèle avec seulement l'âge.

(b) Effet des autres variables : analyses univariées

Les analyses univariées des autres variables montrent les effets suivants :

- Relation significative entre le sexe et la valeur du rapport (S/P%) : les mâles ont des valeurs significativement plus faibles que les femelles avec une différence de 0,93% entre les deux groupes (avec $p = 0,003$). On rappelle cependant que les mâles sont plus jeunes que les femelles en moyenne dans cet échantillon, il existe donc probablement une confusion entre les variables sexe et âge.

- Relation significative entre la région et la valeur du rapport (S/P%) : les animaux de la région Nord-Est ont des valeurs significativement plus élevées de 1,04% par rapport à ceux de la région Locale ($p = 0,019$) et les animaux de la région Limousin ont des valeurs significativement plus faibles de 0,96% par rapport à ceux de la région Locale ($p = 0,015$).
- Le modèle ne permet pas de détecter de lien entre la race de l'animal, ou la date de prélèvement de l'échantillon et la valeur (S/P%).

Cependant, l'Analyse des Correspondances Multiples nous a montré que les mâles étaient des animaux jeunes. De même, les animaux provenant de la région Limousin sont également des animaux jeunes. L'analyse univariée ayant montré un effet de l'âge sur la valeur du rapport (S/P%), il est possible qu'il y ait confusion entre l'âge, le sexe et la région. La régression linéaire permet de prendre en compte plusieurs variables explicatives simultanément, et donc de séparer les effets de variables possiblement confondues.

(c) *Modèle linéaire multivarié*

Le modèle incluant les cinq variables explicatives montre un effet significatif de l'âge, de la région et du type de race sur la valeur de rapport (S/P%). Il n'y a cependant aucun effet de sexe ou de date de prélèvement. Ces variables sont éliminées du modèle. Le modèle linéaire finalement sélectionné inclut donc l'âge, la région et le type de race. Ce modèle est résumé dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des coefficients du modèle linéaire final expliquant la valeur (S/P%) (transformée en log)

VARIABLE	VALEUR ESTIMEE	ERREUR STANDARD	P-VALUE DU TEST DE STUDENT DE NULLITE DE LA PENTE
ORDONNEE A L'ORIGINE	1,658	2,630e-02	< 2e-16
ÂGE	3,219e-03	7,038e-04	< 0,001
ÂGE ²	-1,606e-05	4,457e-06	< 0,001
REGION LIMOUSINE	-2,337e-02	1,919e-02	0,223461
REGION NORD-EST	3,447e-02	1,518e-02	0,023284
TYPE DE RACE CROISEE	3,148e-02	2,928e-02	0,282375
TYPE DE RACE LAITIERE	-4,948e-02	2,088e-02	0,017869
TYPE DE RACE MIXTE	-3,089e-02	1,644e-02	0,060430

La région Nord-Est a des valeurs significativement supérieures à la région locale ($p= 0,022$). Cependant, le coefficient associé est très faible (0,034) ce qui montre que l'effet de la région est significatif mais faible. En effet, les animaux de la région Nord-Est ont des valeurs de rapport (S/P%) en moyenne plus élevées de : $\exp(0,034) = 1,03$ fois par rapport aux animaux de la région Locale.

Les laitières ont des valeurs significativement plus faibles que les allaitantes ($p= 0.016$). Cependant, ici aussi l'effet est très faible (coefficient de 0,05).

Enfin, nous retrouvons un effet significatif de l'âge : **les animaux âgés ont des valeurs de rapport (S/P%) plus grandes**. Quand l'âge augmente d'un an, la valeur du rapport (S/P%) est multipliée par :

$$e^{3,083 \cdot 10^{-3} \cdot 12} = 1,04$$

Ce modèle multivarié confirme qu'il y avait une confusion entre variables explicatives dans les modèles univariés. En effet, nous ne retrouvons ici aucun effet de sexe et la région limousine n'a pas de valeurs significativement différentes de la région locale.

Le coefficient de détermination du modèle est de : $R^2 = 0,0241$.

(d) Validité du modèle : distribution et homogénéité des résidus

Afin d'étudier la validité du modèle, nous nous intéressons à la distribution des résidus. Les résidus observés sont l'écart entre la valeur observée de la variable à expliquer, et la valeur estimée par le modèle.

Les figures 43 et 44 représentent respectivement l'histogramme des résidus et le diagramme quantile-quantile des résidus. Les quantiles de la distribution de l'échantillon représentés en fonction des quantiles de la distribution normale ne sont pas alignés avec la bissectrice. La distribution des résidus n'est donc pas une distribution normale.

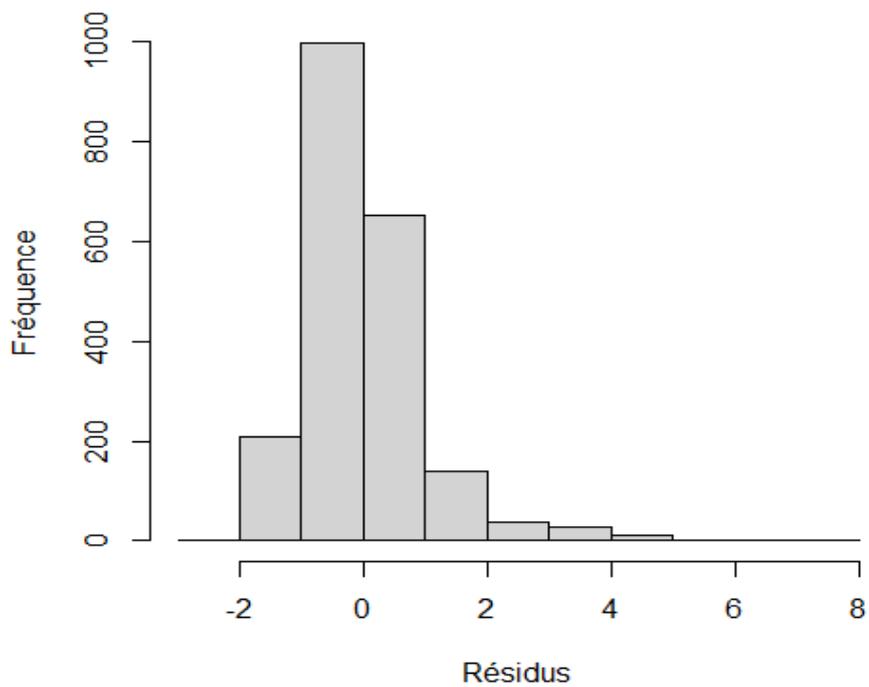


Figure 43 : Histogramme de répartition des résidus du modèle linéaire multivarié

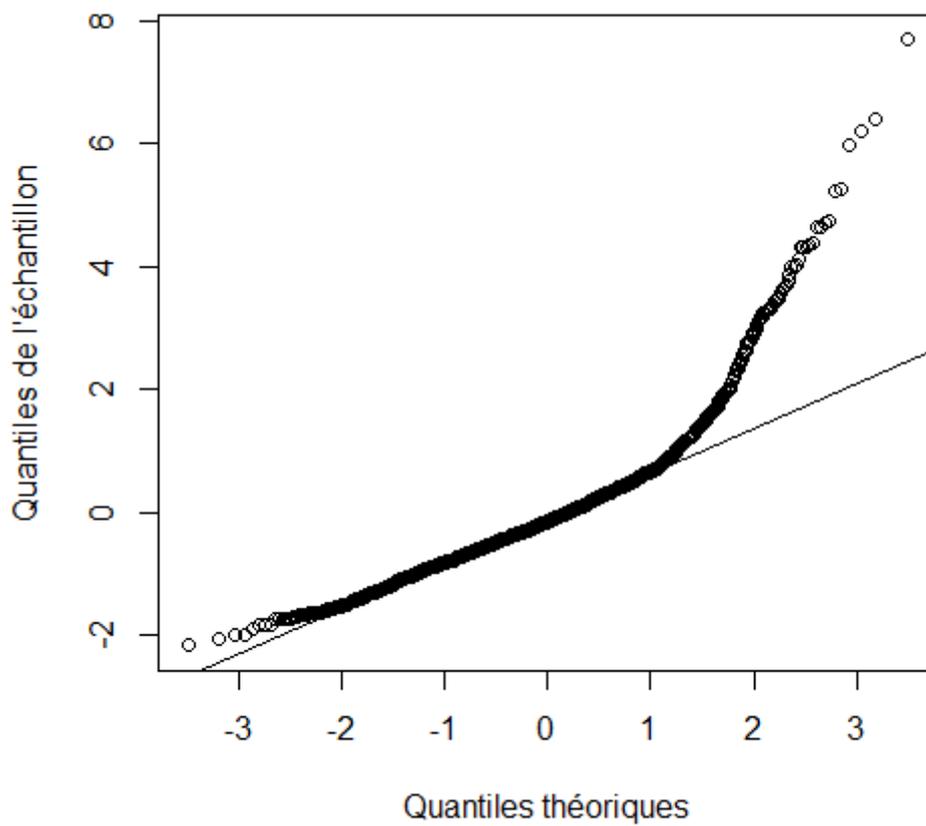


Figure 44 : Diagramme quantile-quantile des résidus du modèle linéaire multivarié

La figure 45 illustre le nuage de points des résidus en fonction des valeurs prédites par le modèle. Elle montre que la dispersion des résidus n'augmente pas avec l'augmentation des valeurs prédites. Les résidus sont donc homogènes autour de zéro. L'hypothèse d'homoscédasticité est vérifiée.

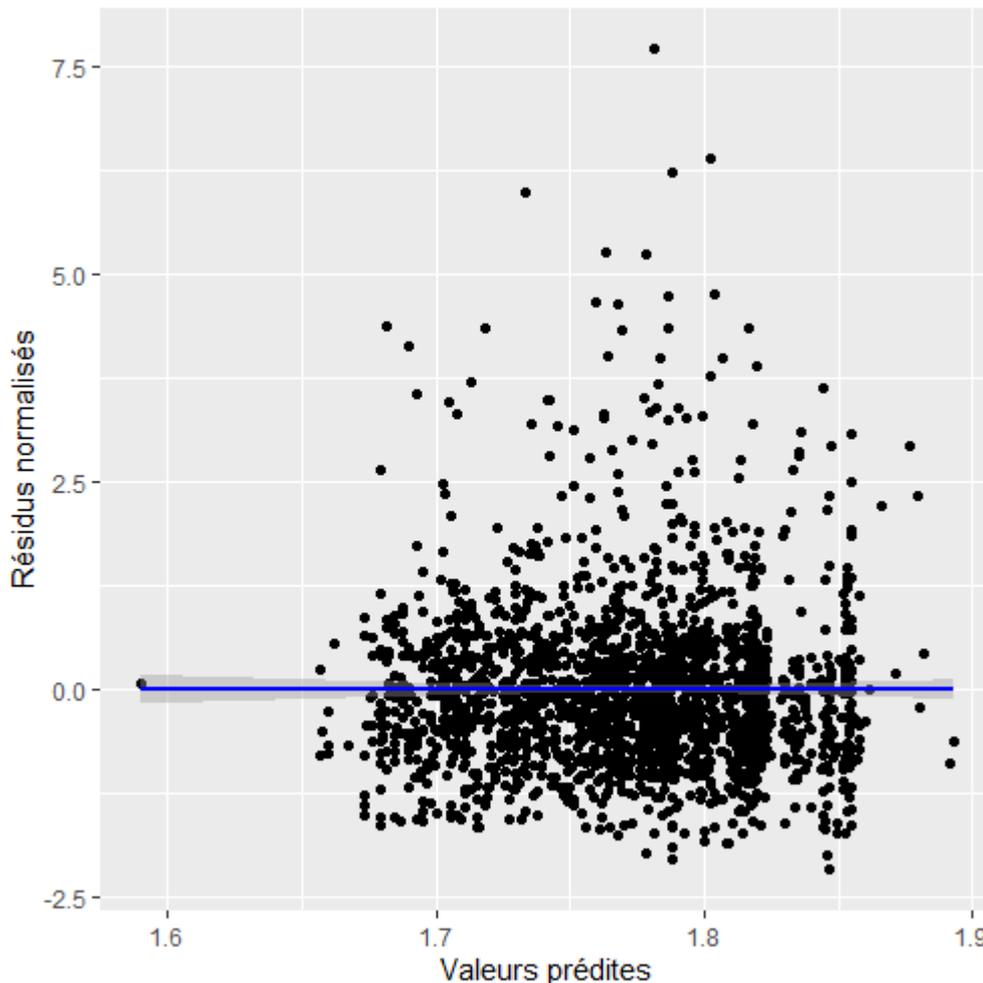


Figure 45 : Nuage de points des résidus en fonction des valeurs prédites (en log) par le modèle

5) Modèle logistique : analyses multivariées et sélection du modèle, probabilité d'obtenir un résultat « positif faible » ou « douteux élevé »

Pour cette analyse, la variable « Résultat » à expliquer prend la valeur « 1 » si l'individu fait partie des animaux dont le résultat a été considéré comme « positif faible » ou « douteux élevé » (10 animaux) et « 0 » sinon.

(a) Sélection d'un modèle explicatif

Une analyse multivariée permet d'identifier les variables ayant un effet significatif sur la variable « Résultat ». L'analyse du modèle complet (avec les cinq variables explicatives) par un test de nullité de la valeur bêta montre que la « Date

julienne » (date de prélèvement en jours) est la seule variable ayant un effet significatif sur le résultat ($p=0.023$).

On utilise le critère d'information AIC pour comparer les modèles emboîtés. Finalement, seule la variable « Date julienne » est conservée dans le modèle. Les paramètres du modèle final sont représentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres du modèle final avec pour seule variable explicative la date de prélèvement

Coefficient Béta0	Coefficient Béta1	Erreur-standard	Pvalue du test de nullité de la valeur de beta	Déviance du modèle	AIC
- 6,41448	0,04924	0,02161	0,02	180,81	184,81

(b) Analyse du modèle explicatif final

Il y a donc un lien significatif entre la date julienne et le résultat du test ($p=0,023$). Lorsque la date de prélèvement augmente d'une unité, le logarithme de l'odd-ratio augmente de 0,049. Autrement dit, lorsque le prélèvement se fait un mois plus tard, le risque relatif pour qu'un individu soit dans le groupe « possiblement réagissant » augmente de :

$$e^{30 \times 0,049} = 4,38$$

La date julienne de prélèvement est donc la seule variable explicative qui a un effet sur la probabilité d'obtenir un résultat « positif faible » ou « douteux élevé ».

IV) Discussion

1) Rappel de l'objectif de l'étude

La Fièvre Hémorragique de Crimée Congo est une zoonose potentiellement mortelle à risque d'introduction en France métropolitaine (Ergönül 2006; Stachurski et Vial 2018; Garrison, Smith, et Golden 2019; Belobo et al. 2021; Kuehnert et al. 2021; Portillo et al. 2021; Bah et al. 2022). La récente installation de la tique *H. marginatum* dans le Sud de la France et la présence de bovins séropositifs en Corse et dans le pourtour méditerranéen nous invite à surveiller de près l'installation de la maladie et de son vecteur en France. **Une surveillance de la répartition de ce virus plus large en France continentale semble donc nécessaire pour une meilleure prévention de la CCHF.**

Dans ce contexte l'objectif de cette étude était de détecter la présence d'expositions ponctuelles au CCHFV en France, hors de la zone méditerranéenne, chez les bovins.

2) Stratégie d'échantillonnage

(a) Taille de l'échantillon

La récolte des prélèvements à l'abattoir a permis d'avoir rapidement un échantillon de taille importante. Cependant, l'objectif de 500 prélèvements par zone d'étude n'a pas été atteint. En effet, nous n'avons obtenu que 409 prélèvements dans la région Limousine. L'effectif ne permet pas de dire avec un risque d'erreur de 1% que la séroprévalence dans cette zone est d'au moins 1% (Thrusfield et Christley 2018). L'intervalle de confiance à 95% dans cette région est de [0,00% ; 0,90%]. En revanche, l'objectif pour la région Nord-Est a été atteint et aucun résultat positif n'a été trouvé. Il est donc possible de conclure que la séroprévalence dans cette zone est inférieure à 1%, avec un risque d'erreur de 1% (Thrusfield et Christley 2018). L'intervalle de confiance à 95% de la séroprévalence dans cette zone est d'ailleurs de [0,00% ; 0,66%], la borne supérieure est bien inférieure à 1%.

(b) Choix de la zone d'étude et choix de l'espèce

La tique *H. marginatum* est *a priori* absente des zones d'étude que nous avons choisies (Vial et al. 2016; ANSES 2023). Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée sérologique dans cette zone (Portillo et al. 2021; ANSES 2023). De plus, des animaux séropositifs ont déjà été détectés dans des zones où aucune tique *Hyalomma* n'avait été récoltée et où ce genre était supposé absent, notamment en Espagne (Chong-Valbuena et al. 2020; Ministerio de sanidad 2019; ANSES 2023). Nos choix concernant la zone d'étude et l'espèce étudiée ont donc été liés. Nous avons décidé de concentrer nos efforts sur les régions du territoire français vierges de toutes données épidémiologiques et dans lesquelles la tique *Hyalomma* est *a priori* absente. Nous avons donc fait le choix de se limiter à un dosage d'anticorps chez les bovins sans étude chez la tique. A cela s'ajoute que les prévalences du virus chez les tiques sont souvent faibles, particulièrement en France où aucune tique positive CCHFV n'a été détectée par un test direct à ce jour. De plus, les conditions de récoltes et de conservation des tiques sont souvent complexes (ANSES 2023; Grech-Angelini, Stachurski, et al. 2020).

(c) Biais de sélection

La sélection des individus n'est pas aléatoire puisqu'il s'agit d'animaux que l'éleveur a choisi de faire abattre. De plus, la chaîne d'abattage « gros bovins » sélectionne les animaux plus âgés qui sont plus à risque car la probabilité d'avoir été exposé au virus augmente avec l'âge (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022).

L'échantillon n'est donc pas représentatif de la population de bovins en France. Les séroprévalences obtenues ne correspondent donc pas aux séroprévalences de la population bovine française, mais plutôt à celles des animaux plus âgés destinés à être abattus.

3) Test diagnostique

Le test de chez IDVet « ID Screen CCHF double antigène multi-espèces » est très utilisé dans les études récentes sur la surveillance du CCHFV chez les mammifères (Negredo et al. 2017; Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020; ANSES 2023). La très bonne spécificité du test en fait un test adapté pour une étude comme la nôtre, car nous étudions des régions dans lesquelles on ne s'attend pas forcément à trouver des résultats positifs donc avec une prévalence faible (Sas et al. 2018; ANSES 2023).

4) Date des prélèvements

Pour des raisons pratiques, les prélèvements de notre étude ont été réalisés de début avril à fin mai. Cela ne correspond pas au pic d'infestation de *Hyalomma*, qui se trouve plutôt à la deuxième moitié du mois de mai et au mois de juin (ANSES 2023). Donc la période de prélèvements ne correspond *a priori* pas au pic de contamination des bovins par CCHFV. Le mois de mai correspond cependant au début du pic donc il est possible de trouver des bovins récemment infectés en mai (ANSES 2023). De plus, la durée de vie des anticorps chez les bovins est supposée longue donc les bovins prélevés au mois d'avril 2023 peuvent quand même être séropositifs s'ils ont été infectés au printemps 2022 (ANSES 2023).

Il aurait bien sûr été intéressant de poursuivre les prélèvements pendant toute la durée du pic d'activité de *Hyalomma* et même après. On aurait ainsi pu confirmer ou infirmer l'effet de la date de prélèvement sur la survenue de résultats « positifs faibles » ou « douteux élevés » montré par le modèle logistique. Si la survenue de bovins avec des rapports (S/P%) intermédiaires coïncide avec le pic d'activité de *Hyalomma*, l'hypothèse que ces bovins aient été récemment infectés et soient en phase de séroconversion serait l'hypothèse principale. Malheureusement, le manque de temps pour finaliser ma thèse ne m'a pas permis d'étendre la durée de prélèvements.

5) Questionnements sur les résultats positifs

(a) Considération sur les valeurs prédictives du test

Le test sérologique de chez IDVet « ID Screen CCHF double antigène multi-espèces » a une spécificité comprise dans l'intervalle de confiance à 95% [99,1% ; 100%] et une sensibilité comprise dans l'intervalle de confiance à 95% [92,6% ; 99,4%] (Sas et al. 2018). La sensibilité correspond à la probabilité qu'un individu atteint donne

un résultat positif au test et la spécificité correspond à la probabilité qu'un individu non atteint donne un résultat négatif au test (Thrusfield et Christley 2018). Ces valeurs permettent de calculer les valeurs prédictives négatives et positives (respectivement VPP et VPN) du test qui dépendent également de la prévalence obtenue. La VPP est la probabilité qu'un résultat positif corresponde effectivement à un individu atteint, et la VPN est la probabilité qu'un résultat négatif corresponde effectivement à un individu non atteint.

$$VPP = \frac{Se * Pr}{Se * Pr + (1 - Sp)(1 - Pr)}$$

$$VPN = \frac{Sp * (1 - Pr)}{(1 - Se) * Pr + Sp * (1 - Pr)}$$

Se : sensibilité du test
Sp : spécificité du test
Pr : prévalence de l'échantillon

La prévalence globale, à l'échelle des individus, observée dans la zone locale est de 4/1076 soit 0,37% (IC 95% : ([0,10% – 0,95%])). La prévalence étant très faible, la valeur prédictive positive est également faible, c'est-à-dire que la probabilité que le résultat corresponde à un faux positif est élevé. Le tableau 12 représente les valeurs prédictives (pour une séroprévalence de 0,37%), en fonction de la sensibilité et de la spécificité du test données par l'étude de Sas et ses collaborateurs. Les IC 95% ont été calculés grâce à la formule suivante (Ying et al. 2020):

$$\alpha \pm 1,96 * \sqrt{VAR(\alpha)}$$

Avec α : VPP ou VPN

$$VAR(VPP) = \frac{[Pr * (1 - Sp) * (1 - Pr)]^2 * \frac{Se * (1 - Se)}{n1} + [Pr * Se * (1 - Pr)]^2 * \frac{Sp * (1 - Sp)}{n0}}{[Se * Pr + (1 - Sp) * (1 - Pr)]^4}$$

$$VAR(VPN) = \frac{[Sp * (1 - Pr) * Pr]^2 * \frac{Se * (1 - Se)}{n1} + [Pr * (1 - Se) * (1 - Pr)]^2 * \frac{Sp * (1 - Sp)}{n0}}{[(1 - Se) * Pr + Sp * (1 - Pr)]^4}$$

Avec :

Pr : prévalence obtenue
 Se : sensibilité du test
 Sp : spécificité du test

n0 : nombre d'individus non atteints lors du calcul de la sensibilité et spécificité
 n1 : nombre d'individus atteints lors du calcul de la sensibilité et spécificité

Les valeurs de n0 et n1 sont données par l'étude qui a permis de calculer la sensibilité et la spécificité (Sas et al. 2018) : n0 = 420 et n1 = 95.

Tableau 12 : Valeurs prédictives positives et négatives en fonction de la sensibilité et de la spécificité du test pour une prévalence de 0,37% (la formule précédente ne permet pas de calculer d'intervalle pour une spécificité de 1)

Au mieux : valeurs hautes de l'intervalle de confiance Se=0,979, Sp=1		Au pire : valeurs basses de l'intervalle de confiance Se=0,926, Sp=0,991	
VPP	VPN	VPP	VPN
1 IC 95% {1}	0,9999 IC 95% [0,9998 ; 1]	0,2765 IC 95% [0 ; 0,6820]	0,9997 IC 95% [0,9995 ; 0,9999]

Ainsi, si la valeur prédictive positive est de 28%, chaque résultat considéré comme « positif faible » a en réalité une probabilité de 28% de correspondre à une infection par le virus CCHFV, et donc une probabilité de 72% de correspondre à un résultat faussement positif, quelle qu'en soit l'origine. Cependant, nous avons quatre bovins testés positifs. En considérant les quatre événements indépendants, la probabilité que les quatre résultats « positifs faibles » soient tous de faux positifs est seulement de $0,72^4 = 27\%$

La possibilité d'avoir au moins une vache positive dans l'étude est donc à envisager car la probabilité est de 73%.

Cependant, le fait que les 4 résultats positifs aient des valeurs de rapport (S/P%) très proches du seuil amène à la prudence. Ce ne sont pas des résultats aberrants en considérant les graphiques obtenus par (Sas et al. 2018) sur des animaux considérés comme atteints (voir la figure 19). Mais ce sont quand même des résultats qui peuvent faire penser soit à des faux positifs, soit à des animaux avec des taux d'anticorps bas.

Les VPP faibles et les valeurs de (S/P%) faibles ne permettent pas de savoir si les résultats « douteux élevés » et « positifs faibles » résultent ou non d'une infection par le CCHFV. La variabilité des résultats (S/P%), et notamment la distribution des

résultats « douteux élevés » et « positifs faibles » a donc été étudiée pour comprendre qu'elle était leur origine. Si ces résultats « douteux élevés » et « positifs faibles » résultent d'un processus biologique (notamment une réaction immunitaire) on s'attend à ce qu'ils ne soient pas distribués au hasard dans l'échantillon.

(b) Questionnements sur les quatre résultats « positifs faibles »

Nous pouvons tout d'abord noter la proximité entre les départements dans lesquels des bovins ont été testés positifs et les départements de l'Ardèche et de la Drôme (voir figure 31) où des tiques du genre *Hyalomma* ont été retrouvées (Bah et al. 2022). **Cela peut suggérer soit une installation récente de la tique dans les départements frontaliers à l'Ardèche et la Drôme, soit des mouvements d'animaux entre ces départements expliquant la présence de bovins séropositifs dans les départements étudiés.**

En considérant que les résultats ne sont pas de faux positifs, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer leur séropositivité :

- Installation de populations reproductrices de tiques du genre *Hyalomma* dans les départements de la zone locale, sans observation de cette installation pour le moment. Une tique locale aurait alors contaminé les bovins. Cette hypothèse est soutenue par le fait que certains départements dans lesquels on observe des résultats « positifs faibles » sont proches de départements où la tique a été observée.
- Introduction ponctuelle d'une tique immature par un oiseau migrateur par exemple. La tique aurait trouvé localement des conditions favorables à sa maturation et l'adulte aurait contaminé les bovins. Les départements concernés sont en effet situés sur des couloirs migratoires. En particulier, la Loire, l'Ain et la Saône et Loire comprennent de vastes Zones à Risque Particulier (ZRP) pour la contamination par l'influenza aviaire, des élevages aviaires par les oiseaux sauvages (Ministère de l'Agriculture 2023). La Haute-Loire est le seul département ne contenant pas de ZRP et dans lequel un résultat positif a été trouvé, cependant ce département est également voisin de l'Ardèche, dans laquelle des tiques *Hyalomma* ont été observées.
- Introduction de bovins ayant été infectés auparavant dans des régions dans lesquelles la maladie est endémique. Les bovins testés positifs n'ont jamais changé de département au cours de leur vie. Il est en revanche possible qu'un autre bovin atteint ait été introduit dans l'élevage. Cet autre bovin aurait alors transmis le virus. Cette dernière hypothèse paraît peu probable car la contamination entre

bovins sans aucune implication de la tique semble rare même si encore une fois, le manque d'étude à ce sujet nous empêche d'exclure complètement cette hypothèse (ANSES 2023).

- Il est tout à fait possible que plusieurs de ces hypothèses concernent nos 4 résultats positifs. Notamment, le résultat positif en Saône-et-Loire semble être trop éloigné du front d'expansion de la tique pour que l'hypothèse d'une installation des *Hyalomma* dans ce département soit l'hypothèse principale. L'hypothèse d'une contamination ponctuelle après qu'une tique immature déposée par un oiseau ait réussi à se transformer en adulte semble la plus probable, compte-tenu de la présence de ZRP dans 3 départements dans lesquels des résultats positifs ont été trouvés (Loire, Ain, Saône-et-Loire). En revanche, pour les départements frontaliers à l'Ardèche et à la Drôme (Loire et Haute-Loire), l'hypothèse d'une installation récente de *Hyalomma* qui serait passée inaperçue ne peut être totalement rejetée.

6) Distribution des valeurs de rapport (S/P%)

Nous avons déjà relevé la présence de valeurs de rapport (S/P%) intermédiaires dans nos résultats par rapport à l'étude de (Sas et al. 2018). Notamment, 41 échantillons ont eu une valeur de rapport (S/P%) finale supérieure à 15%. Il convient toutefois de bien identifier trois situations différentes :

- La répartition globale des valeurs de rapport (S/P%) sans aucune notion de seuil. Elle a été étudiée par l'analyse linéaire multivariée.
- La présence de résultats « positifs faibles » ou « douteux élevés » Ces résultats ont été étudiés par le modèle logistique.
- La présence d'animaux avec un rapport (S/P%) retenu à l'issue de deux ou trois tests supérieurs à 15%. Ces animaux ont été étudiés par l'ACM. Nous avons également étudié ces résultats avec un rapport (S/P%) supérieur à 15% par un second modèle logistique dans lequel la variable « Résultat » prend la valeur « 1 » si le rapport (S/P%) est supérieur à 15% et « 0 » sinon. Les résultats de ce modèle sont tout à fait similaires à celui du modèle logistique qui a déjà été présenté.

(a) Questionnement sur la répartition globale des valeurs de rapport (S/P%)

Le modèle linéaire a permis de mettre en évidence un effet du type de race, de l'âge et de la région sur la valeur du rapport (S/P%).

Sous l'hypothèse que la valeur (S/P%) correspond à une réponse anticorps à un stimulus antigénique présent de manière chronique, cette relation s'expliquerait par

le fait que les animaux âgés ont été exposés plus longtemps au stimulus que les animaux jeunes. Les adultes ont aussi une meilleure maturité immunitaire (Lewin 1989) donc leur taux d'anticorps en cas d'exposition à un stimulus est plus élevé. Quand l'âge de l'animal augmente, la probabilité qu'il ait été en contact avec un agent pathogène quelconque augmente. Cela est vrai pour le CCHFV (Fanelli, Tizzani, et Buonavoglia 2022) mais également pour un autre antigène inconnu qui augmenterait la valeur du rapport (S/P%). Pour étudier plus précisément cet effet de l'âge, il aurait été pertinent de s'intéresser au potentiel âge seuil à partir duquel la valeur du rapport (S/P%) cesse d'augmenter. Malheureusement, nous n'avons pas pu le faire dans cette thèse par manque de temps, mais les données ont été conservées et les analyses pourront être poursuivies.

Nous avons également mis en évidence une relation entre la région et la valeur du rapport (S/P%). Les quatre vaches sélectionnées positives proviennent toutes de la région locale mais c'est plutôt la région Nord-Est qui a des valeurs de rapports (S/P%) élevées par rapport à la région locale. Cependant, le coefficient associé étant très faible (facteur de 1,03 en unité de DO), l'effet de la région est significatif mais faible. Nous ne discuterons pas de cet effet.

Enfin, Les laitières ont des valeurs significativement plus faibles que les allaitantes. Cela peut être dû au fait que les laitières sont plus souvent élevées en bâtiment que les vaches allaitantes et pourraient ainsi être moins exposées à certains agents pathogènes. Elles auraient alors des valeurs plus faibles. Cependant, ici aussi l'effet est très faible (facteur de 1,05 en unité de DO) ce qui nous empêche encore une fois de tirer de véritables conclusions sur cette relation.

(b) Questionnement sur la répartition des résultats « positifs faibles » et « douteux élevés »

Les résultats « positifs faibles » et « douteux élevés » ne sont pas apparus au hasard dans l'échantillon. En effet, la date de prélèvement est la seule variable ayant un effet sur l'apparition de ces résultats.

Ces rapports (S/P%) intermédiaires pourraient correspondre à plusieurs causes :

- Existence d'un virus proche du CCHFV qui provoquerait la sécrétion d'anticorps qui interagiraient avec le test (ANSES 2023).
- Modifications des paramètres des réactifs du test en fonction par exemple de la température du laboratoire au moment du test.
- Bovins en début de phase de séroconversion avec un taux d'anticorps faible, ou des bovins ayant été infectés il y a longtemps.

L'existence d'un virus proche du CCHFV ou d'une souche du CCHFV encore non caractérisée est possible (ANSES 2023), d'autant plus que le virus n'a

pas encore été détecté en France métropolitaine dans des tiques par RT-PCR. Ce virus serait suffisamment proche du CCHFV pour induire une réponse immunitaire détectable par le test ELISA. Cependant, il serait suffisamment différent pour échapper à la détection directe par le test RT-PCR chez les tiques. Mais même si cette hypothèse ne peut pas être totalement écartée, les autres orthonairovirus connus (notamment Dugbe et Hazara) ne semblent pas provoquer de telles réactions croisées (Grech-Angelini, Lancelot, et al. 2020). De plus, les outils de détection actuels devraient être suffisamment fiables pour détecter le virus chez les tiques (ANSES 2023).

Le modèle logistique montre un effet significatif de la date de prélèvement sur la survenue de résultats « douteux élevés » ou « positifs faibles », un résultat qui a été confirmé concernant les bovins avec un rapport (S/P%) supérieur à 15% (résultats non détaillés). Selon ce modèle, le risque relatif qu'un résultat soit « positif faible » ou « douteux élevé » est multiplié par 4,38 (Intervalle de confiance à 95% : [0,24 ; 79,24]) lorsque l'on fait le prélèvement un mois plus tard. Tout d'abord, on ne peut pas omettre **l'hypothèse que cela soit dû aux réactifs du test**. En effet, les échantillons ont été testés sur la période des prélèvements. Même si nous avons *a priori* respecté les consignes du fabricant, il est envisageable qu'il y ait eu un problème dans la conservation des tests (problème dans la réfrigération par exemple) à un moment donné. Les réactifs auraient alors pu être détériorés et cela aurait provoqué la survenue de résultats avec des densités optiques plus élevées. Cette hypothèse est en accord avec le fait que la probabilité de survenue de ces résultats augmente avec la date de prélèvement. Cependant, des données sur les résultats du test en fonction de la température semblent en contradiction avec cette hypothèse (Sas et al. 2018).

Des rapports (S/P%) intermédiaires peuvent aussi être causés par des **taux d'anticorps faibles chez ces bovins**. On pourrait alors avoir affaire à des **bovins infectés il y a longtemps** (peut-être plus de 1 an, la durée de vie des anticorps chez les bovins est supposée longue, plusieurs années, mais nous ne disposons que de trop peu de données pour l'affirmer (ANSES 2023)). Cependant, rien n'expliquerait alors l'effet de la date de prélèvement sur la survenue de ces échantillons intermédiaires.

Il est aussi possible que les résultats aient plus de chance d'être « positifs faibles » ou « douteux élevés » à la fin des prélèvements si la probabilité d'avoir des animaux positifs augmente au cours du temps.

Une deuxième hypothèse serait alors que nous ayons affaire à des bovins infectés récemment et qui seraient au début de la phase de séroconversion. Leur taux d'anticorps sanguins serait alors suffisamment élevé pour être détecté par ELISA. Mais il ne serait pas suffisamment élevé pour que le rapport (S/P%) soit au-dessus du seuil de 30% concernant les résultats « douteux élevés ». Et concernant les résultats « positifs faibles », le taux d'anticorps ne serait pas suffisamment élevé pour que le rapport (S/P%) atteignent les valeurs que d'autres études ont montré c'est-à-dire jusqu'à 100% (Sas et al. 2018; ANSES 2023). Nous avons prélevé des animaux de

début avril à fin mai. Au début du mois d'avril, les tiques *Hyalomma* adultes ne sont pas actives. Leur pic d'activité est plutôt la deuxième moitié du mois de mai et le mois de juin (ANSES 2023). Mais elles commencent à être actives plus tôt donc les prélèvements que j'ai réalisés début mai peuvent être des **animaux qui viennent de se faire piquer et qui sont en cours de séroconversion**. Les résultats « positifs » ou « élevés » correspondraient alors à des animaux en cours de séroconversion.

Une fois encore, nous ne disposons que de peu d'informations sur la phase de séroconversion des bovins contre CCHFV (Garrison, Smith, et Golden 2019). Il est à noter toutefois que cette hypothèse n'est possible que si une population de tiques *Hyalomma* est installée dans les zones où nous avons détecté ces bovins douteux. Ils ne seraient alors pas le fruit d'une contamination sporadique après le dépôt d'une tique immature par un oiseau migrateur. Or, les départements d'origine des animaux avec un résultat « douteux élevé » sont la Loire, le Rhône et l'Allier, et les départements d'origine des animaux avec un résultat « positif faible » sont la Loire, la Haute-Loire, la Saône-et-Loire et l'Ain. A l'exception de l'Allier et de la Saône-et-Loire, tous ces départements sont frontaliers soit avec la Drôme et l'Ardèche où les tiques du genre *Hyalomma* sont présentes, soit avec l'Isère où la tique n'a pas été récoltée mais qui est un département pour lequel il y a eu moins d'effort de collecte et qui est à risque élevé de présence des tiques du genre *Hyalomma* (ANSES 2023). Si l'hypothèse d'une implantation de la tique est envisageable dans des départements frontaliers à certains départements où son implantation a été prouvée, cette hypothèse paraît moins probable pour des départements plus au nord tels que l'Allier ou la Saône-et-Loire.

(c) Questionnement sur de nouveaux tests

Il aurait pu être intéressant de tester les échantillons ayant donné des résultats « positifs faibles » ou « douteux élevé » avec d'autres tests. Notamment, un test de séroneutralisation aurait pu être fait et il est prévu qu'il soit réalisé. Cependant, le test de séroneutralisation détecte plutôt des anticorps anti glycoprotéines GN et GC alors que notre test détecte plutôt des anticorps anti protéine N (Sas et al. 2018; ANSES 2023). Un test ELISA qui détecte les IgM aurait également pu être réalisé. En effet, les IgM sont sécrétés plus précocement chez les humains (Raabe 2020). Même si encore une fois nous ne disposons que de peu de données chez les bovins, il semblerait que cela soit le cas chez cette espèce également. Ces tests détectant les IgM auraient pu confirmer ou infirmer l'hypothèse pour laquelle les valeurs intermédiaires de rapport (S/P%) correspondraient à des animaux en début de phase de séroconversion.

7) Perspectives de travail

(a) Perspectives sur les échantillons « positifs faibles » et « douteux élevés »

Comme mentionné précédemment, de nouvelles analyses sérologiques telles que des tests de séroneutralisations ou des dosages d'IgM pourraient permettre de mieux caractériser les 4 résultats « positifs faibles » et les 6 résultats « douteux élevés ». Malheureusement, je n'ai pas eu le temps de mettre en place ces investigations qui ne figureront donc pas dans cette thèse. Les sérums prélevés ont cependant été conservés ce qui pourra peut-être permettre de les faire plus tard.

(b) Perspectives sur les données et les analyses statistiques

Les analyses exposées dans cette thèse ont permis de mettre en exergue quelques relations entre les variables explicatives et la variable résultat. Mais les modèles utilisés sont des modèles simples et nous atteignons rapidement leurs limites. Par exemple, le coefficient de détermination du modèle linéaire est de : $R^2 = 0,0241$. Cela veut dire que le modèle ne permet d'expliquer que 2,41% de la variance de la variable résultat qui est la valeur du rapport (S/P%). Le modèle linéaire est un bon compromis entre simplicité et efficacité. Dans l'idéal il faudrait chercher un meilleur modèle et essayer par exemple d'explorer plus précisément l'effet de l'âge pour mieux comprendre la distribution globale des valeurs de rapport (S/P%). Des analyses statistiques plus poussées pourraient permettre de mieux expliquer les variations de la valeur du rapport (S/P%) ou la survenue des résultats « positifs faibles » et « douteux élevés ».

(c) Perspectives sur de nouvelles études

Les résultats de toutes les études récentes conduites en France, celle-ci y compris, amènent à considérer la Fièvre Hémorragique de Crimée Congo comme un sujet d'actualité et d'intérêt sanitaire pour la France. Les efforts de collecte de tique doivent se poursuivre pour caractériser au mieux le territoire d'implantation de *Hyalomma marginatum*. Une surveillance sérologique chez les animaux domestiques et/ou sauvages pourrait également être mise en place afin de mieux surveiller la répartition et l'expansion nationale du virus. Concernant les études comme celle qui a été réalisée ici, je pense qu'il serait très intéressant de continuer à mener des études sur ces territoires dans lesquels la tique *H. marginatum* est *a priori* absente. En effet, l'absence de récolte de la tique ne veut pas dire absence de tique, et encore moins absence d'animaux séropositifs. De plus, si des résultats positifs au test ELISA, sont confirmés, par exemple par séroneutralisation, une étude incluant une information sur l'origine exacte des animaux (commune voire élevage) permettrait de mieux caractériser les zones qui présentent des infections ponctuelles. Il aurait par exemple été intéressant de regarder si les animaux avec un résultat « positif faible » sont dans des ZRP pour la grippe aviaire.

CONCLUSION

La Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo est une zoonose virale grave à risque d'émergence en France métropolitaine ces prochaines années. Elle devient endémique en Espagne et l'aire de répartition de la tique *Hyalomma marginatum*, son principal vecteur, semble augmenter sur le territoire français. Des bovins séropositifs vis-à-vis du virus CCHF ont déjà été détectés en Corse et sur le pourtour méditerranéen français, faisant suspecter l'installation d'un cycle tique-hôte-tique dans ces régions, sans que le virus ait été détecté à ce jour par des tests directs. Aucun cas autochtone n'est rapporté chez l'humain en France métropolitaine à ce jour.

Cette étude réalisée sur 2085 bovins prélevés dans un abattoir français visait à chercher la présence de traces sérologiques du virus CCHFV hors de la zone méditerranéenne, notamment en régions Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est et Centre-Ouest, à l'aide d'un test ELISA commercial. Bien qu'aucune valeur de résultat au test ne se rapproche des valeurs élevées obtenues en Corse, quelques résultats peuvent être qualifiés de « positifs faibles » (4 résultats) ou « douteux élevés » (6 résultats). Les résultats « positifs faibles » sont observés en région Auvergne-Rhône-Alpes, dans des départements soit comportant des zones de migrations d'oiseaux sauvages, soit proches de départements dans lesquels la tique *Hyalomma* a été observée. La découverte d'animaux non séronégatifs dans des zones *a priori* indemnes de tiques *Hyalomma* mais proches de son front d'expansion suggère que la répartition de la maladie et de son vecteur en France métropolitaine évolue actuellement. Si la maladie n'est à ce stade pas encore endémique dans les zones étudiées, la présence de cas sporadiques d'infection ne peut être écartée notamment en région Auvergne-Rhône Alpes. Compte-tenu de ces résultats, une surveillance semble nécessaire. En particulier, la présence de la tique vectrice, son infection par le virus et la présence d'infections chez les animaux domestiques et sauvages devraient faire l'objet d'un suivi y compris hors de la zone méditerranéenne, particulièrement en région Auvergne-Rhône-Alpes. L'installation de la tique et/ou du virus seraient en effet une source de risque, notamment pour le personnel d'abattoir, les éleveurs et les vétérinaires.

BIBLIOGRAPHIE

- ANSES. 2023. « Analyse des risques pour la santé humaine et animale liés aux tiques du genre *Hyalomma* en France ». 2023. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0039Ra.pdf>.
- Aytekin, Feyza Yıldız, Hüseyin Şener Barut, Aydın Rüstemoğlu, Ayfer Atay, Özgür Günal, et Fazilet Duygu. 2019. « Factors Related to Fatalities and Clinical Progression of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Patients and the Effects of IL 28-B Gene Polymorphism ». *Archives of Virology* 164 (2): 547-57. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-4106-1>.
- Bah, Madiou Thierno, Vladimir Grosbois, Frédéric Stachurski, Facundo Muñoz, Maxime Duhayon, Ignace Rakotoarivony, Anaïs Appelgren, et al. 2022. « The Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Tick Vector *Hyalomma Marginatum* in the South of France: Modelling Its Distribution and Determination of Factors Influencing Its Establishment in a Newly Invaded Area ». *Transboundary and Emerging Diseases* 69 (5): e2351-65. <https://doi.org/10.1111/tbed.14578>.
- Balinandi, Stephen, Claudia von Brömssen, Alex Tumusiime, Jackson Kyondo, Hyesoo Kwon, Vanessa M. Monteil, Ali Mirazimi, Julius Lutwama, Lawrence Mugisha, et Maja Malmberg. 2021. « Serological and Molecular Study of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Cattle from Selected Districts in Uganda ». *Journal of Virological Methods* 290 (avril): 114075. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114075>.
- Belobo, Jean Thierry Ebogo, Sebastien Kenmoe, Cyprien Kengne-Nde, Cynthia Paola Demeni Emoh, Arnol Bowo-Ngandji, Serges Tchatchouang, Jocelyne Noel Sowe Wobessi, et al. 2021. « Worldwide epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in humans, ticks and other animal species, a systematic review and meta-analysis ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 15 (4): e0009299. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009299>.
- Bente, Dennis A., Naomi L. Forrester, Douglas M. Watts, Alexander J. McAuley, Chris A. Whitehouse, et Mike Bray. 2013. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: History, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Syndrome and Genetic Diversity ». *Antiviral Research* 100 (1): 159-89. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>.
- Blitvich, Bradley J., Barry J. Beaty, Carol D. Blair, Aaron C. Brault, Gerhard Dobler, Michael A. Drebot, Andrew D. Haddow, et al. 2018. « Bunyavirus Taxonomy: Limitations and Misconceptions Associated with the Current ICTV Criteria Used for Species Demarcation ». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 99 (1): 11-16. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0038>.
- Bodur, Hürrem, Esragül Akinci, Sibel Ascioğlu, Pinar Öngürü, et Yavuz Uyar. 2012. « Subclinical Infections with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Turkey ». *Emerging Infectious Diseases* 18 (4): 640-42. <https://doi.org/10.3201/eid1804.111374>.
- Bonnet, Sarah, Gwenaél Vourc'h, Alice Raffetin, Alessandra Falchi, Julie Figoni, Johanna Fite, Thierry Hoch, Sara Moutailler, et Elsa Quillery. 2022. « The Control of *Hyalomma* Ticks, Vectors of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Where Are We Now and Where Are We Going? ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 16 (11): e0010846. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010846>.
- Burt, F. J., R. Swanepoel, W. J. Shieh, J. F. Smith, P. A. Leman, P. W. Greer, L. M. Coffield, et al. 1997. « Immunohistochemical and in Situ Localization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Virus in Human Tissues and Implications for CCHF Pathogenesis ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 121 (8): 839-46.
- Casals, J. 1969. « Antigenic Similarity between the Virus Causing Crimean Hemorrhagic Fever and Congo Virus ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 131 (1): 233-36. <https://doi.org/10.3181/00379727-131-33847>.
- Chong-Valbuena, Andrea, Sonia Fernández-Balbuena, María José Sierra Moros, Fernando Simón Soria, Anabel Negredo Antón, Beatriz Fernández Martínez, Cristina Ruiz Sopeña, et al. 2020.

- « Detección de casos de Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en Salamanca ». *Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias*, 1-8.
- Cicculi, V., L. Capai, Y. Quilichini, S. Masse, A. Fernández-Alvarez, L. Minodier, P. Bompard, R. Charrel, et A. Falchi. 2019. « Molecular Investigation of Tick-Borne Pathogens in Ixodid Ticks Infesting Domestic Animals (Cattle and Sheep) and Small Rodents (Black Rats) of Corsica, France ». *Ticks and Tick-Borne Diseases* 10 (3): 606-13. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.02.007>.
- Connolly-Andersen, Anne-Marie, Iyadh Douagi, Annette A. Kraus, et Ali Mirazimi. 2009. « Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Infects Human Monocyte-Derived Dendritic Cells ». *Virology* 390 (2): 157-62. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.06.010>.
- Connolly-Andersen, Anne-Marie, Guido Moll, Cecilia Andersson, Sara Åkerström, Helen Karlberg, Iyadh Douagi, et Ali Mirazimi. 2011. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Activates Endothelial Cells ▽ ». *Journal of Virology* 85 (15): 7766-74. <https://doi.org/10.1128/JVI.02469-10>.
- De Liberato, Claudio, Raffaele Frontoso, Adele Magliano, Alessandro Montemaggiori, Gian Luca Autorino, Marcello Sala, Andrew Bosworth, et Maria Teresa Scicluna. 2018. « Monitoring for the Possible Introduction of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus in Italy Based on Tick Sampling on Migratory Birds and Serological Survey of Sheep Flocks ». *Preventive Veterinary Medicine* 149 (janvier): 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.10.014>.
- Demirtas, Erdal, Mehmet Bakir, Seyit Ali Buyuktuna, Caner Oksuz, Murtaza Oz, Kivanc Cebecioglu, et Meltem Unlusavuran. 2020. « Comparison of the Predictive Performances of qSOFA, APACHE II, and SGS for Evaluation of the Disease Prognosis of CCHF Patients at the Emergency Department ». *Japanese Journal of Infectious Diseases* 73 (5): 323-29. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2019.507>.
- Dowall, Stuart D., Miles W. Carroll, et Roger Hewson. 2017. « Development of vaccines against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus ». *Vaccine* 35 (44): 6015-23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.031>.
- Duh, Darja, Ana Saksida, Miroslav Petrovec, Salih Ahmeti, Iusuf Dedushaj, Marcus Panning, Christian Drosten, et Tatjana Avšič-Županc. 2007. « Viral Load as Predictor of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Outcome ». *Emerging Infectious Diseases* 13 (11): 1769-72. <https://doi.org/10.3201/eid1311.070222>.
- Ergönül, Önder. 2006. « Crimean-Congo haemorrhagic fever ». *The Lancet. Infectious Diseases* 6 (4): 203-14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2).
- Ergönül, Önder, Şiran Keske, Melis Gökçe Çeldir, İlayda Arjen Kara, Natalia Pshenichnaya, Gulzhan Abuova, Lucille Blumberg, et Mehmet Gönen. 2018. « Systematic Review and Meta-Analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers ». *Emerging Infectious Diseases* 24 (9): 1642-48. <https://doi.org/10.3201/eid2409.171709>.
- Estrada-Peña, Agustín, Nieves Ayllón, et José de la Fuente. 2012. « Impact of Climate Trends on Tick-Borne Pathogen Transmission ». *Frontiers in Physiology* 3 (mars): 64. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00064>.
- Estrada-Peña, Agustín, Ana M. Palomar, Paula Santibáñez, Nely Sánchez, Miguel A. Habela, Aránzazu Portillo, Lourdes Romero, et José A. Oteo. 2012. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Southwestern Europe, 2010 ». *Emerging Infectious Diseases* 18 (1): 179-80. <https://doi.org/10.3201/eid1801.111040>.
- Fanelli, Angela, Domenico Buonavoglia, Gianvito Lanave, Federica Monaco, Vincenzo Quaranta, Roberta Catanzariti, Francisco Ruiz-Fons, et Canio Buonavoglia. 2022. « First Serological Evidence of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus in Transhumant Bovines in Italy ». *Transboundary and Emerging Diseases* 69 (6): 4022-27. <https://doi.org/10.1111/tbed.14710>.
- Fanelli, Angela, Paolo Tizzani, et Domenico Buonavoglia. 2022. « Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) in animals: Global characterization and evolution from 2006 to 2019 ». *Transboundary and Emerging Diseases* 69 (3): 1556-67. <https://doi.org/10.1111/tbed.14120>.

- Figoni, Julie, Chirouze, Hansmann, et Lemogne. 2019. « Lyme Borreliosis and Other Tick-Borne Diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): Prevention, Epidemiology, Diagnosis | Elsevier Enhanced Reader ». 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381>.
- Fuente, José de la, Sandra Antunes, Sarah Bonnet, Alejandro Cabezas-Cruz, Ana G. Domingos, Agustín Estrada-Peña, Nicholas Johnson, et al. 2017. « Tick-Pathogen Interactions and Vector Competence: Identification of Molecular Drivers for Tick-Borne Diseases ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 7: 114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00114>.
- Gargili, Aysen, Agustín Estrada-Peña, Jessica R. Spengler, Alexander Lukashov, Patricia A. Nuttall, et Dennis A. Bente. 2017. « The Role of Ticks in the Maintenance and Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: A Review of Published Field and Laboratory Studies ». *Antiviral Research* 144 (août): 93-119. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.05.010>.
- Garrison, Aura R., Sergey V. Alkhovsky [Альховский Сергей Владимирович], Tatjana Avšič-Žuranc, Dennis A. Bente, Éric Bergeron, Felicity Burt, Nicholas Di Paola, et al. 2020. « ICTV Virus Taxonomy Profile: Nairoviridae ». *The Journal of General Virology* 101 (8): 798-99. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001485>.
- Garrison, Aura R., Darci R. Smith, et Joseph W. Golden. 2019. « Animal Models for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Human Disease ». *Viruses* 11 (7): 590. <https://doi.org/10.3390/v11070590>.
- Gordon, S. W., K. J. Linthicum, et J. R. Moulton. 1993. « Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Two Species of Hyalomma Ticks from Infected Adults to Cofeeding Immature Forms ». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 48 (4): 576-80. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1993.48.576>.
- Grech-Angelini, Sébastien, Renaud Lancelot, Olivier Ferraris, Christophe Nicolas Peyrefitte, Nathalie Vachery, Aurélie Pédarrieu, Armelle Peyraud, et al. 2020. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Antibodies among Livestock on Corsica, France, 2014–2016 ». *Emerging Infectious Diseases* 26 (5): 1041-44. <https://doi.org/10.3201/eid2605.191465>.
- Grech-Angelini, Sébastien, Frédéric Stachurski, Renaud Lancelot, Jérôme Boissier, Jean-François Allienne, Sylvain Marco, Oscar Maestrini, et Gerrit Uilenberg. 2016. « Ticks (Acari: Ixodidae) infesting cattle and some other domestic and wild hosts on the French Mediterranean island of Corsica ». *Parasites & Vectors* 9 (1): 582. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1876-8>.
- Grech-Angelini, Sébastien, Frédéric Stachurski, Muriel Vayssier-Taussat, Elodie Devillers, François Casabianca, Renaud Lancelot, Gerrit Uilenberg, et Sara Moutailler. 2020. « Tick-Borne Pathogens in Ticks (Acari: Ixodidae) Collected from Various Domestic and Wild Hosts in Corsica (France), a Mediterranean Island Environment ». *Transboundary and Emerging Diseases* 67 (2): 745-57. <https://doi.org/10.1111/tbed.13393>.
- Gruber, Cesare E. M., Barbara Bartolini, Concetta Castilletti, Ali Mirazimi, Roger Hewson, Iva Christova, Tatjana Avšič, et al. 2019. « Geographical Variability Affects CCHFV Detection by RT-PCR: A Tool for In-Silico Evaluation of Molecular Assays ». *Viruses* 11 (10): 953. <https://doi.org/10.3390/v11100953>.
- Guglielmone, Alberto Alejandro, Richard G. Robbins, Dmitry A. Apanaskevich, Trevor N. Petney, Agustín Estrada Peña, Ivan G. Horak, Renfu Shao, et Stephen C. Barker. 2010. « The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the World: A List of Valid Species Names », juillet. <https://doi.org/10.11646/zootaxa.2528.1.1>.
- Hawman, David W., et Heinz Feldmann. 2018. « Recent advances in understanding Crimean–Congo hemorrhagic fever virus ». *F1000Research* 7 (octobre): F1000 Faculty Rev-1715. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16189.1>.
- Hoch, Thierry, Eric Breton, et Zati Vatanséver. 2018. « Dynamic Modeling of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV) Spread to Test Control Strategies ». *Journal of Medical Entomology* 55 (5): 1124-32. <https://doi.org/10.1093/jme/tjy035>.
- Jameson, Lisa J., Peter J. Morgan, Jolyon M. Medlock, George Watola, et Alexander G. C. Vaux. 2012. « Importation of Hyalomma Marginatum, Vector of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

- Virus, into the United Kingdom by Migratory Birds ». *Ticks and Tick-Borne Diseases* 3 (2): 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2011.12.002>.
- Kuehnert, Paul A., Christopher P. Stefan, Catherine V. Badger, et Keersten M. Ricks. 2021. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV): A Silent but Widespread Threat ». *Current Tropical Medicine Reports* 8 (2): 141-47. <https://doi.org/10.1007/s40475-021-00235-4>.
- Lewin, H. A. 1989. « Disease Resistance and Immune Response Genes in Cattle: Strategies for Their Detection and Evidence of Their Existence ». *Journal of Dairy Science* 72 (5): 1334-48. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(89\)79241-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(89)79241-9).
- Mancuso, Elisa, Luciano Toma, Andrea Polci, Silvio G. d'Alessio, Marco Di Luca, Massimiliano Orsini, Marco Di Domenico, et al. 2019. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Genome in Tick from Migratory Bird, Italy ». *Emerging Infectious Diseases* 25 (7): 1418-20. <https://doi.org/10.3201/eid2507.181345>.
- Ministère de l'Agriculture. 2023. « Influenza aviaire : la situation en France ». Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. <https://agriculture.gouv.fr/influenza-aviaire-la-situation-en-france>. [En ligne]
- Ministerio de sanidad. 2019. « INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO (FHCC) EN ESPAÑA ». https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_FHCC.pdf. [En ligne]
- Monsalve Arteaga, Lía, Juan Luis Muñoz Bellido, María Carmen Vieira Lista, María Belén Vicente Santiago, Pedro Fernández Soto, Isabel Bas, Nuria Leralta, et al. 2020. « Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus-specific antibody detection in blood donors, Castile-León, Spain, summer 2017 and 2018 ». *Eurosurveillance* 25 (10): 1900507. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.1900507>.
- Moraga-Fernández, Alberto, Francisco Ruiz-Fons, Miguel A. Habela, Lara Royo-Hernández, Rafael Calero-Bernal, Christian Gortazar, José de la Fuente, et Isabel G. Fernández de Mera. 2021. « Detection of New Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus Genotypes in Ticks Feeding on Deer and Wild Boar, Spain ». *Transboundary and Emerging Diseases* 68 (3): 993-1000. <https://doi.org/10.1111/tbed.13756>.
- Morel, Pierre-Claude. 2003. *Les tiques d'Afrique et du bassin méditerranéen*. CIRAD-EMVT. <https://agritrop.cirad.fr/521055/>. [En ligne]
- Moulinier, C. 2003. *Parasitologie et mycologie médicales. Eléments de morphologie et de biologie*. Editions Médicales Internationales. Pages 624 à 627, pages 635 à 637
- Negredo, Anabel, Fernando de la Calle-Prieto, Eduardo Palencia-Herrejón, Marta Mora-Rillo, Jenaro Astray-Mochales, María P. Sánchez-Seco, Esther Bermejo Lopez, et al. 2017. « Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain ». *New England Journal of Medicine* 377 (2): 154-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615162>.
- Palomar, Ana M., Aránzazu Portillo, Sonia Santibáñez, Lara García-Álvarez, Agustín Muñoz-Sanz, Francisco J. Márquez, Lourdes Romero, José M. Eiros, et José A. Oteo. 2017. « Molecular (Ticks) and Serological (Humans) Study of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in the Iberian Peninsula, 2013-2015 ». *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica* 35 (6): 344-47. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.009>.
- Pascucci, Ilaria, Marco Di Domenico, Giulia Capobianco Dondona, Annapia Di Gennaro, Andrea Polci, Andrea Capobianco Dondona, Elisa Mancuso, et al. 2019. « Assessing the Role of Migratory Birds in the Introduction of Ticks and Tick-Borne Pathogens from African Countries: An Italian Experience ». *Ticks and Tick-Borne Diseases* 10 (6): 101272. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101272>.
- Portillo, Aránzazu, Ana M. Palomar, Paula Santibáñez, et José A. Oteo. 2021. « Epidemiological Aspects of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Western Europe: What about the Future? » *Microorganisms* 9 (3): 649. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030649>.

- Raabe, Vanessa 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>.
- Rodriguez, Sergio E., David W. Hawman, Teresa E. Sorvillo, T. Justin O'Neal, Brian H. Bird, Luis L. Rodriguez, Éric Bergeron, et al. 2022. « Immunobiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever ». *Antiviral research* 199 (mars): 105244. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105244>.
- Sánchez-Seco, María Paz, María José Sierra, Agustín Estrada-Peña, Félix Valcárcel, Ricardo Molina, Eva Ramírez de Arellano, Angeles Sonia Olmeda, et al. 2022. « Widespread Detection of Multiple Strains of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Spain ». *Emerging Infectious Diseases* 28 (2): 394-402. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211308>.
- Sands, Arthur F., Dmitry A. Apanaskevich, Sonja Matthee, Ivan G. Horak, Alan Harrison, Shahid Karim, Mohammad K. Mohammad, et al. 2017. « Effects of Tectonics and Large Scale Climatic Changes on the Evolutionary History of Hyalomma Ticks ». *Molecular Phylogenetics and Evolution* 114 (septembre): 153-65. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2017.06.002>.
- Sas, Miriam A., Loïc Comtet, Fabien Donnet, Marc Mertens, Zati Vatansever, Noel Tordo, Philippe Pourquier, et Martin H. Groschup. 2018a. « A Novel Double-Antigen Sandwich ELISA for the Species-Independent Detection of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus-Specific Antibodies ». *Antiviral Research* 151 (mars): 24-26. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.01.006>.
- Service, M. 2012. *Medical entomology for students. 5th edition*. Cambridge University Press. Page 237
- Shepherd, A. J., R. Swanepoel, A. J. Cornel, et O. Mathee. 1989. « Experimental Studies on the Replication and Transmission of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Some African Tick Species ». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 40 (3): 326-31. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1989.40.326>.
- Shepherd, A. J., R. Swanepoel, S. P. Shepherd, P. A. Leman, et O. Mathee. 1991. « Viraemic Transmission of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus to Ticks ». *Epidemiology and Infection* 106 (2): 373-82. <https://doi.org/10.1017/S0950268800048524>.
- Spengler, Jessica R., Éric Bergeron, et Pierre E. Rollin. 2016. « Seroepidemiological Studies of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Domestic and Wild Animals ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10 (1): e0004210. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004210>.
- Spengler, Jessica R., Éric Bergeron, et Christina F. Spiropoulou. 2019. « Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Expansion from Endemic Regions ». *Current Opinion in Virology* 34 (février): 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.12.002>.
- Stachurski, Frédéric, et Laurence Vial. 2018. « Santé animale - alimentation ». *Bulletin Épidémiologique*, 1-5.
- Thrusfield, Michael, et Robert Christley. 2018. *Veterinary epidemiology. 4th edition*. Wiley-Blackwell. Page 289
- Valcárcel, Félix, Julia González, Marta G. González, María Sánchez, José María Tercero, Latifa Elhachimi, Juan D. Carbonell, et A. Sonia Olmeda. 2020. « Comparative Ecology of Hyalomma lusitanicum and Hyalomma marginatum Koch, 1844 (Acarina: Ixodidae) ». *Insects* 11 (5): 303. <https://doi.org/10.3390/insects11050303>.
- Vial, Laurence, Frédéric Stachurski, Agnès Leblond, Karine Huber, Gwenaël Vourc'h, Magalie René-Martellet, Isabelle Desjardins, et al. 2016. « Strong Evidence for the Presence of the Tick Hyalomma Marginatum Koch, 1844 in Southern Continental France ». *Ticks and Tick-Borne Diseases* 7 (6): 1162-67. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.08.002>.
- Xiao, Xiaodong, Yang Feng, Zhongyu Zhu, et Dimitre S. Dimitrov. 2011. « Identification of a Putative Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Entry Factor ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 411 (2): 253-58. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.06.109>.

Ying, Gui-Shuang, Maureen G. Maguire, Robert J. Glynn, et Bernard Rosner. 2020. « Calculating Sensitivity, Specificity, and Predictive Values for Correlated Eye Data ». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 61 (11): 29. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.29>.

CONTRIBUTION A L'EVALUATION DE L'EXPOSITION DES BOVINS AU VIRUS DE LA FIEVRE HEMORRAGIQUE DE CRIMEE CONGO EN FRANCE

Auteur

GIULI Constant

Résumé

La Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) est une maladie vectorielle, transmise par les tiques du genre *Hyalomma*, potentiellement mortelle pour l'être humain. Du fait des changements climatiques, *Hyalomma* est aujourd'hui présente dans le Sud de la France métropolitaine. Les bovins sont des sentinelles de la maladie du fait de leurs expositions régulières aux tiques. Des enquêtes sérologiques ont montré une circulation du virus chez cette espèce en Corse, et dans certains départements du pourtour méditerranéen. Nous n'avons aucune donnée sur le reste du territoire français. Dans le cadre du projet RESPOND (université de Lyon) portant sur les *Orthonairovirus*, nous avons réalisé 2 085 prélèvements de sang de bovins issus de 50 départements différents. Ils ont été réalisés à l'abattoir de Saint-Etienne du 04 avril au 22 mai 2023. Un test ELISA a été réalisé sur chaque échantillon avec le test ID Screen CCHF (IDVet). La séroprévalence estimée de la population est de 0,19% soit 4 animaux positifs. Les animaux positifs proviennent de Loire, Haute-Loire, Ain et Saône-et-Loire). Nous avons également obtenu 6 échantillons considérés comme douteux. Ces résultats non négatifs concernaient significativement davantage les animaux âgés, la région Grand-Est, les races allaitantes et les dates de prélèvement tardives. Ces résultats suggèrent de possibles infections ponctuelles dans les régions étudiées.

Une première partie fait un état des lieux sur la CCHF, son importance pour la santé humaine et les enjeux actuels pour la France. Une deuxième partie décrit l'étude, en suivant un plan classique d'enquête épidémiologique descriptive.

Mots-clés

CCHFV, Epidémiosurveillance, Bovins, Tiques

Jury

Président du jury : Pr HAEGELEN Claire
Directeur de thèse : Pr GILOT-FROMONT Emmanuelle
2ème assesseur : Pr CHALVET-MONFRAY Karine