



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**EPIDEMIOLOGIE DES PHLÉBOVIRUS TRANSMIS PAR LES
PHLÉBOTOMES CHEZ LE CHIEN : REVUE DE LA LITERATURE**

Présenté par
OWUSU Andrews Yeboah
REZKI Issam Eddine

Devant le jury :

Président :	AIT ISSAD N.	M.C.B	ISV Blida
Examineur :	NEBRI R.	M.C.B	ISV Blida
Promoteur :	SELLALI S.	M.A.A	ISV Blida

Année : 2020-2021

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant, qui nous a donné la force, la patience et la volonté pour accomplir ce modeste travail.*

On tient à remercier également nos familles qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

*Ainsi que les membres du jury : la présidente **Mme AIT ISSAD N.**, et l'examineur **M. NEBRI R.** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années des études.

*Encore une fois, nous disons un très grand merci à notre promotrice : **Dr. Sabrina SELLALI**, pour le soutien, le suivi, la disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour l'inspiration et l'aide accordée jusqu'à la dernière minute.*

Dédicace

Je rends grâce au Dieu de m'avoir donné la conscience et la volonté ainsi que la santé pour réussir à faire ce travail.

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents qui m'ont donné tout l'amour et le soutien pour avancer et arriver à ce stade. Merci pour l'éducation et les sacrifices que vous avez fait pour me voir heureux. (Que Dieu vous protège).

Mes frère (Nana Poku) et mes sœurs (Evelyn Owusu Fimpongmaa), qui m'ont toujours encouragé pour aller en avant et tenir mes objectifs, à qui je souhaite le bonheur et la réussite.

A tous mes amis exceptionnellement (Youcef Essedek, Issam Rezki et Sarah Belghazi). Merci pour la fidélité et l'amour.

Résumé

L'objectif de cette étude est de faire une synthèse des connaissances actuelles concernant l'épidémiologie des phlébovirus transmis par les phlébotomes chez le chien de par son rôle présumé dans le cycle de transmission.

La revue de la littérature portée sur 9 articles de séroprévalence des phlébovirus transmis par les phlébotomes chez le chien, a révélé une distribution géographique limitée des chiens exposés avec une ample variation des taux. Tous les travaux ont eu lieu dans Bassin Méditerranéen ce qui confirme la circulation, mais aussi l'endémicité des phlébovirus transmis par les phlébotomes dans cette région avec une prédominance du Nord. Le virus sicilien étant toujours le plus prépondérant.

L'étude des facteurs de risque reliés aux chiens mêmes, à s'avoir l'âge, le sexe et la race, est controversée, et aucune conclusion ne peut être faite. Cependant, une augmentation du taux de séroprévalence proportionnelle à l'âge est toujours observée.

Enfin, nous retenons que :

le Bassin Méditerranéen est une région endémique considéré à haut risque de contamination ;

le chien constitue une espèce sentinelle de choix pour la surveillance de la circulation et l'évolution des phlébovirus transmis par les phlébotomes.

Mots clés : phlébovirus, phlébotomes, chiens, Bassin Méditerranéen.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو القيام بخلاصة شاملة للمعارف الحالية الخاصة بالحالة الوبائية للفيروسات الوريدية المتنقلة لدى الكلاب نظرا لدورها المزعوم في حلقة الانتقال. الدراسة المرجعية القائمة على تسعة منشورات خاصة بالنسب الخلطية للفيروسات الوريدية المتنقلة لدى الكلاب اسفرت عن توزيع جغرافي محدود للكلاب المعرضة مع تفاوت واسع في النسب. كل الدراسات تموقعت في حوض البحر المتوسط وهذا لا يؤكّد تنقل الفيروسات الوريدية في هذه المنطقة فحسب بل وحتى شدة انتشارها مع غالبية في الشمال. فيروس سيسيليا هو السائد بكثرة على الدوام. دراسة عوامل الخطر المرتبطة بالكلاب كالعمر والجنس والعرق افضت عن نتائج خلافية ولا يمكن الوصول الى استنتاجات جازمة. مع ذلك لاحظنا دائما تزايدا طردي للنسب الخلطية بالنسبة الى العمر. ختاماً نستخلص بان حوض البحر المتوسط منطقة موبوءة ومعرضة بشدة لخطر الإصابة. وان الكلب يشكل حيوان حارس بامتياز لمراقبة تنقل وتطور الفيروسات الوريدية المتنقلة.

الكلمات المفتاحية

الفيروسات الوريدية المتنقلة، علم الأوبئة، حوض البحر المتوسط، الكلب.

Abstract

The objective of this study is to synthesize current knowledge concerning the epidemiology of phleboviruses transmitted by sandflies in dogs due to their presumed role in the transmission cycle.

The review of the literature based on 9 articles concerning the seroprevalence of phleboviruses transmitted by sandflies in dogs, revealed a limited geographical distribution of the dogs exposed with a wide variation in the rates. All the work took place in the Mediterranean Basin, which confirms the circulation, but also the endemicity of phleboviruses transmitted by sandflies in this region with a predominance of the North. The Sicilian virus is still the most prominent.

The study of the risk factors associated with dogs themselves, for age, gender and breed, is controversial, and no conclusions can be made. However, an increase in the seroprevalence rate proportional to age is still observed.

Finally, we retain that:

the Mediterranean Basin is an endemic region considered to be at high risk of contamination;

the dog is a sentinel species of choice for monitoring the circulation and evolution of phleboviruses transmitted by sandflies.

Keywords: phleboviruses, sandflies, dogs, Mediterranean Basin.

Table des matières

Introduction	5 et 6
CHAPITRE 1 : Généralité	
1.1.Historique.....	7
1.2.Taxonomie.....	7
1.3.Morphologie.....	9
1.4.Importance.....	10
CHAPITRE 2 : Epidemiologie	
2.1.Transmission.....	12
2.2. Distrisbution géographique.....	13
CHAPITRE 3: Phlébotomes	
3.1Morphologie.....	22
3.2Œufs.....	23
3.3 Nymphe.....	23
3.4 Imago.....	25
3.5 Tête.....	25
3.6.Thorax.....	25
3.7.Abdomen.....	25
3.8 Identification de Male et Femelle.....	26
3.9.Biologie et des Compartements des Phlébotomes.....	27
3.10. Intêret Medicales de Phlébotomes.....	27
3.11. Lutte contre les Phlébotomes dans le lieu de leurs éclosion.....	29
CHAPITRE 4: agents pathogènes transmit par les Phlébotomes	
4.1 Fièvre de Pappataci.....	24
4.2 Naples.....	25
4.3 Salehabad.....	25
4.4.Toscana.....	26
4.5 Sicilian.....	27
4.6 Importance	27
4.7. Massila.....	28
CHAPITRE 5: Rôle du Chien	
5.1.Importancedel'espèceCanine.....	36
5.2Revue de la literature.....	37
CONCLUSION.....	38
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	39 et 40

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Représentation schématique du phlébovirus	15
2	Distribution géographique du virus Toscana	15
3	Femelle du phlébotome pendant le repas sanguin	18
4	Cycle de transmission des phlébovirus transmis par les phlébotomes	18

Introduction

Les phlébovirus sont des arbovirus de la famille des *Phenuiviridae*. La majorité des phlébovirus sont transmis par les phlébotomes, et causent une maladie couramment appelée fièvre des phlébotomes (**Bergren et kading., 2018**)

Les pathogènes transmis à l'Homme et aux animaux par les phlébotomes sont souvent négligés, bien que les maladies relatives soient fréquentes et émergente (**Ayhanet al., 2018**) En effet, comparativement aux autres arbovirus transmis par les tiques et les moustiques, les virus transmis par les phlébotomes du genre *Phlebovirus* sont relativement peu étudiés. Jusqu'à aujourd'hui, 24 espèces de phlébotomes appartenant à deux genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia* ont été reportées en Algérie (Benallal et al., 2013). Parmi elles, seulement cinq espèces *Phlebotomus papatasi*, *Ph. perniciosus*, *Ph. perfiliewi*, *Ph. longicuspis* and *Ph. sergenti* (Izri et al., 1990 ; Izri and Belazzoug, 1993 ; Boubidi et al., 2010; Berdjane-Brouk et al. 2012) sont connues à transmettre le parasite *Leishmania* sp, ces mêmes espèces ont été reportées à transmettre les arbovirus tels que Toscana virus (TOSV), Sicilian virus (SFSV), Salehabad virus et Corfu virus et ils définissent ce qui s'appelle groupe fièvre à phlébotome ou fièvre à papataci ou aussi la fièvre de trois jours (**Izri et al., 2006; Alwasouf, 2015**).

Toutes les précédentes études ont mis la lumière sur la circulation d'arbovirus transmis par les phlébotomes tels que la fièvre à phlébotome Naples (SFNV) et la fièvre à phlébotome Sicile (SFSV) (Izri et al., 2008; Moureau et al., 2010). Suite à cela, reporté une nouvelle souche de virus transmise par les phlébotomes dans la région de Tizi-Ouzou. D'autre part, une étude sérologique réalisée sur les humains et les chiens dans la même région a montré la présence d'IgG contre TOSV prouvant une grande circulation de ce virus en Algérie et suggérant le chien pourrait être un réservoir potentiel de ce virus (Tahir et al., 2015)

Important à signaler, les virus transmis par les phlébotomes ne sont rencontrés qu'au niveau du Nord d'Algérie puisque on'a trouvé aucun virus ni à Tamanrasset ni à Djanet deux régions de l'extrême sud Algérien.

Les chiens constituent une cible primaire des phlébotomes hématophages, **(Munoz et al., 2020)** De par son rôle présumé dans le cycle de transmission des phlébovirus transmis par les phlébotomes, l'espèce canine est celle la plus étudiée parmi les animaux domestiques, et se caractérise ainsi par la disponibilité et la variété de données. Dès lors, nous visons à faire une synthèse des connaissances actuelles concernant l'épidémiologie des phlébovirus transmis par les phlébotomes chez le chien.

Chapitre 1 : Généralités

1.1 Historique

La fièvre des phlébotomes est l'une des premières arboviroses épidémiques décrites dans la littérature. La première et la plus grave épidémie a été rapportée durant la seconde Guerre Mondiale chez des soldats immunologiquement naïfs d'origine de l'Amérique du Nord, installés en Italie, région endémique. Des taux d'infection supérieurs à 50% étaient enregistrés parmi les soldats débilisés pendant 3 jours d'où l'appellation de « fièvre des 3 jours » attribuée à l'infection. Elle a été nommée également « fièvre pappataci », par analogie au *Phlebotomus papatasi*, vecteur principal de l'agent étiologique, largement répandu dans les pays Méditerranéens à cette époque (**Munoz et al., 2020**).

Deux virus ont été isolés par la suite chez les soldats Américains : Naples et Sicilian (**Munoz et al., 2020**).

Le virus Toscana a été découvert en 1971 dans les phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus perfiliewi*) collectés dans la région de Tuscany au centre de l'Italie. Plusieurs années plus tard, il a été reconnu comme agent causal d'infections neuroinvasives au sud-ouest de l'Europe (**Charrel et al., 2018**).

1.2 Taxonomie

Le genre *Phlebovirus* comporte 53 espèces entre autres : Toscana, Sicilian, Naples, Salehabad, Punique, Massilla (**kuhn et al., 2020**).

Le genre *Phlebovirus* appartient à la famille de *Phenuiviridae* et l'ordre des *Bunyavirales* (**Avhan et al., 2021**).

Les phlebovirus ont de petits génomes d'ARN tripartites qui codent un répertoire de 5-7 protéines. Ces quelques protéines accomplissent la tâche décourageante de reconnaître et de conditionner spécifiquement un complément tri-segment d'ARN génomique viral au milieu d'une abondance de composants hôtes.

La famille des Bunyaviridae comprend cinq genres, parmi lesquels l'Orthobunyavirus, le Phlebovirus, le Nairovirus, le Tospovirus et l'Hantavirus contiennent tous des espèces pathogènes pour les humains et les animaux.

Selon le huitième rapport du Comité international de taxonomie des virus, le genre Phlebovirus peut être subdivisé en neuf complexes antigéniques et comprend 37 virus

classifiés, avec 16 sérotypes supplémentaires considérés comme des membres provisoires du genre. (Palacios G et al ; 2014).

Tableau 1 : taxonomie de la famille de *Phenuiviridae* (kuhn et al, 2020).

Family Phenuiviridae			
Bandavirus	<i>Bhanja bandavirus</i>	Bhanja virus (BHAV)	
	<i>Dabie bandavirus*</i>	severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)	
	<i>Guertu bandavirus</i>	Guertu virus (GTV)	
	<i>Heartland bandavirus</i>	Heartland virus (HRTV)	
	<i>Hunter Island bandavirus</i>	Hunter Island virus (HUIV)	
	<i>Kismaayo bandavirus</i>	Kismaayo virus (KISV)	
	<i>Lone Star bandavirus</i> ¹	lone star virus (LSV)	
	Beidivirus	<i>Dipteran beidivirus*</i>	Húběi diptera virus 3 (HbDV-3)
		<i>Citrus cogovirus*</i>	citrus concave gum-associated virus (CCGaV)
	Cogovirus	<i>Cogovirus eburi</i>	citrus virus A (CIV-A)
<i>Entoleuca entovirus*</i>		Entoleuca phenui-like virus 1 (EnPLV-1)	
Entovirus	<i>Cumuto goukovirus</i>	Cumuto virus (CUMV)	
	<i>Gouleako goukovirus*</i>	Gouléako virus (GOLV)	
	<i>Yichang insect goukovirus</i>	Yíchāng insect virus (YcIV)	
Horwuvirus	<i>Horsefly horwuvirus*</i>	Wúhàn horsefly virus (WhHV)	
Hudivirus	<i>Dipteran hudivirus*</i>	Húběi diptera virus 4 (HbDV-4)	
	<i>Lepidopteran hudovirus*</i>	Húběi lepidoptera virus 1 (HbLV-1)	
Ixovirus	<i>Blackleg ixovirus*</i>	blacklegged tick virus 1 (BLTV-1)	
	<i>Norway ixovirus</i>	Fairhair virus (FHAV)	
	<i>Scapularis ixovirus</i>	blacklegged tick virus 3 (BLTV-3)	
Laulavirus	<i>Laurel Lake laulavirus*</i>	Laurel Lake virus (LLV)	
Lentinivirus	<i>Lentinula lentinivirus*</i>	Lentinula edodes negative-strand RNA virus 2 (LeN-SRV-2)	
	Mobuvirus	<i>Mothra mobuvirus*</i>	Mothra virus (MTHV)
Phasivirus	<i>Badu phasivirus*</i>	Badu virus (BADUV)	
	<i>Dipteran phasivirus</i>	Húběi diptera virus 5 (HbDV-5)	
	<i>Fly phasivirus</i>	Wúhàn fly virus 1 (WhFV-1)	
	<i>Phasi Charoen-like phasivirus</i>	Phasi Charoen-like virus (PCLV)	
	<i>Wutai mosquito phasivirus</i>	Wútái mosquito virus (WtMV)	
Phlebovirus	<i>Adana phlebovirus</i>	Adana virus (ADAV)	
	<i>Aguacate phlebovirus</i>	Aguacate virus (AGUV)	
	<i>Alcube phlebovirus</i>	Alcube virus (ACBV)	
	<i>Alenquer phlebovirus</i>	Alenquer virus (ALEV)	
	<i>Ambe phlebovirus</i>	Ambe virus (ABEV)	
	<i>Anhangá phlebovirus</i>	Anhangá virus (ANHV)	
	<i>Arumowot phlebovirus</i>	Arumowot virus (AMTV)	
	<i>Buenaventura phlebovirus</i>	Buenaventura virus (BUEV)	
	<i>Bujaru phlebovirus</i>	Bujaru virus (BUJV)	

<i>Cacao phlebovirus</i>	Cacao virus (CACV)
<i>Campana phlebovirus</i>	Campana virus (CMAV)
<i>Candiru phlebovirus</i>	Ariquemes virus (ARQV)
	Candiru virus (CDUV)
	Jacundá virus (JCNV)
	Morumbi virus (MR(M)BV)
	Mucura virus (MCRV/MRAV)
	Serra Norte virus (SRNV)
<i>Chagres phlebovirus</i>	Chagres virus (CHGV)
<i>Coelê phlebovirus</i>	Coelê virus (CCLV)
<i>Dashli phlebovirus</i>	Dāshlī virus (DASV)
<i>Durania phlebovirus</i>	Durania virus (DRNV)
<i>Echarate phlebovirus</i>	Echarate virus (ECHV)
<i>Gabek phlebovirus</i>	Gabek forest virus (GFV)
<i>Gordil phlebovirus</i>	Gordil virus (GORV)
<i>Icoaraci phlebovirus</i>	Icoaraci virus (ICOV)
<i>Itaituba phlebovirus</i>	Itaituba virus (ITAV)
<i>Itaporanga phlebovirus</i>	Itaporanga virus (ITPV)
<i>Ixcanal phlebovirus</i>	Ixcanal virus (IXCV)
<i>Karimabad phlebovirus</i>	Karimabad virus (KARV)
<i>La Gloria phlebovirus</i>	La Gloria virus (LAGV)
<i>Lara phlebovirus</i>	Rio Claro virus (RICV)
<i>Leticia phlebovirus</i>	Leticia virus (LTCV)
<i>Maldonado phlebovirus</i>	Maldonado virus (MLOV)
<i>Mariquita phlebovirus</i>	Mariquita virus (MRQV)
<i>Massilia phlebovirus</i>	Massilia virus (MASV)
<i>Medjerda phlebovirus</i>	Medjerda Valley virus (MVV)
<i>Mona Grita phlebovirus</i>	Mona Grita virus (MOGV)
<i>Mukawa phlebovirus</i>	Mukawa virus (MKWV)
<i>Munguba phlebovirus</i>	Munguba virus (MUNV)
<i>Naples phlebovirus</i>	Arrábida virus (ARRV)
	Balkan virus (BALKV)
	Fermo virus (FERV)
	Granada virus (GRV = GRAV)
	Saddaguia virus (SADV)
	sandfly fever Naples virus (SFNV)
<i>Nique phlebovirus</i>	Nique virus (NIQV)
<i>Ntepes phlebovirus</i>	Ntepes virus (NTPV)
<i>Odrénisrou phlebovirus</i>	Odrénisrou virus (ODRV)
<i>Oriximina phlebovirus</i>	Oriximiná virus (ORXV)
<i>Pena Blanca phlebovirus</i>	Peña Blanca virus (PEBV)
<i>Punique phlebovirus</i>	Punique virus (PUNV)
<i>Punta Toro phlebovirus</i>	Buenaventura virus (BUEV)
	Capira virus (CAPIV)
	Punta Toro virus (PTV)
<i>Rift Valley fever phlebovirus*</i>	Rift Valley fever virus (RVFV)
<i>Rio Grande phlebovirus</i>	Rio Grande virus (RGV)
<i>Saint Floris phlebovirus</i>	Saint-Floris virus (SAFV)
<i>Salanga phlebovirus</i>	Salanga virus (SLGV)
<i>Salehabad phlebovirus</i>	Adria virus (ADRV)

		Arbia virus (ARBV)
		Bregalaka virus (BREV)
		Olbia virus (OLBV)
		Salchabad virus (SALV)
		Zaba virus (ZABAV)
	<i>Salobo phlebovirus</i> [sic] ²	Salobo virus (SLBOV)
	<i>Sirilian phlebovirus</i>	sandfly fever Sicilian virus (SFSV)
	<i>Tapara phlebovirus</i>	Tapará virus (TPRV)
	<i>Tehran phlebovirus</i>	Tehran virus (THEV)
	<i>Tico phebovirus</i> [sic] ³	Tico virus (TICV)
	<i>Toros phlebovirus</i>	Toros virus (TORV)
	<i>Toscana phlebovirus</i>	Toscana virus (TOSV)
	<i>Tres Almendras phlebovirus</i>	Tres Almendras virus (TRAV)
	<i>Turuna phlebovirus</i>	Turuna virus (TUAV)
	<i>Uriurana phlebovirus</i>	Uriurana virus (URIV)
	<i>Urucuri phlebovirus</i>	Urucuri virus (URUV)
	<i>Viota phlebovirus</i>	viola virus (VIOV)
	<i>Zerdali phlebovirus</i>	Zerdali virus (ZERV)
<i>Pidchovirus</i>	<i>Pidgey pidchovirus*</i>	Pidgey virus (PGYV)
<i>Rubodvirus</i>	<i>Apple rubodvirus 1*</i>	apple rubbery wood virus 1 (ARWV-1)
	<i>Apple rubodvirus 2</i>	apple rubbery wood virus 2 (ARWV-2)
<i>Tenuivirus</i>	<i>Echinochloa hoja blanca tenuivirus</i>	Echinochloa hoja blanca virus (EHBV)
	<i>Iranian wheat stripe tenuivirus</i>	Iranian wheat stripe virus (IWSV)
	<i>Maize stripe tenuivirus</i>	maize stripe virus (MStV = MSpV)
	<i>Melon tenuivirus</i>	melon chlorotic spot virus (McCSV)
	<i>Rice grassy stunt tenuivirus</i>	rice grassy stunt virus (RGSV)
	<i>Rice hoja blanca tenuivirus</i>	rice hoja blanca virus (RHBV)
	<i>Rice stripe tenuivirus*</i>	rice stripe virus (RSV = RStV)
	<i>Urochloa hoja blanca tenuivirus</i>	Urochloa hoja blanca virus (UHBV)
<i>Uukuvirus</i>	<i>American dog uukuvirus</i>	American dog tick virus (ADAV)
	<i>Dabieshan uukuvirus</i>	Dabiéshān tick virus (DBSH)
	<i>Grand Arbaud uukuvirus</i>	Grand Arbaud virus (GAV)
	<i>Huangpi uukuvirus</i>	Huángpí tick virus 2 (HpTV 2)
	<i>Kabuto mountain uukuvirus</i>	Kabuto mountain virus (KAMV)
	<i>Kaisodi uukuvirus</i>	Kaisodi virus (KASDV)
	<i>Lihan uukuvirus</i>	Lihán tick virus (LITV)
	<i>Manawa uukuvirus</i>	Manawa virus (MWAV)
	<i>Murre uukuvirus</i>	murre virus (MURV)
	<i>Pacific coast uukuvirus</i>	Pacific coast tick virus (PACV)
	<i>Precarious Point uukuvirus</i>	Precarious Point virus (PPV)
	<i>Rukutama uukuvirus</i>	Rukutama virus (RUKV)
	<i>Schmid uukuvirus</i>	Nile Warbler virus (NIWV)
	<i>Silverwater uukuvirus</i>	Silverwater virus (SILV)
	<i>Tacheng uukuvirus</i>	Táchéng tick virus 2 (TCGV)
	<i>Uukuniemi uukuvirus*</i>	Chizé virus (CHZV)
		Fin V 707 virus (FINV)
		Oceanside virus (OCV = OCEV)
		Pontevès virus (PTVV)
		St. Abbs Head virus (SAHV)
		Uukuniemi virus (UUKV)
	<i>Yongjia uukuvirus</i>	Yǒngjiā tick virus (YONV)
	<i>Zaliv Terpeniya uukuvirus</i>	Zaliv Terpeniya virus (ZTV)
<i>Wenrivirus</i>	<i>Shrimp wenrivirus*</i>	Wēnzhōu shrimp virus 1 (WzSV-1)

1.3 Morphologie

Les phlébovirus sont des virus enveloppés, à ARN monocaténaire, tri-segmenté dont la polarité est négative (Elliot, 1991 in thèse Avhan 2017).

Ils contiennent trois segments génomiques : le segment L (Large) qui code pour l'ARN polymérase, le segment M (Medium) qui code pour les glycoprotéines de l'enveloppe et la protéine non structurale m, et le segment S (Small) qui code pour la protéine N de la nucléocapside ainsi que la protéine non structurale S (**gilliot, 1990international commitee on taxonomy of viruses, 2012 in thèse Avhan 2017**).

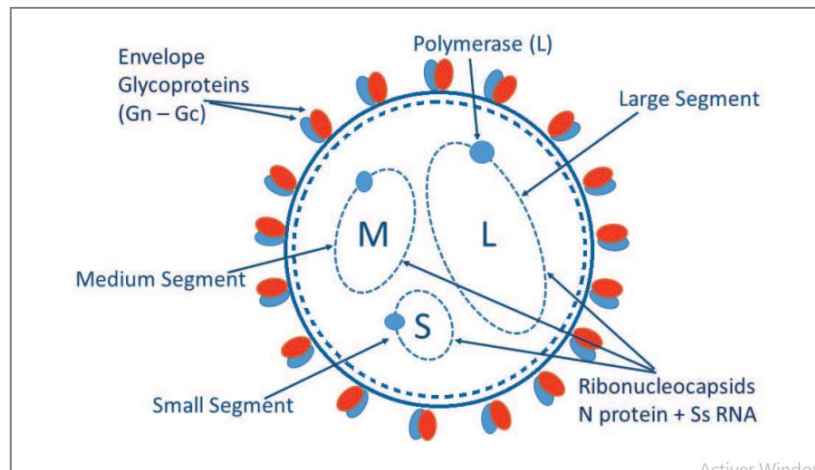


Figure 1 : représentation schématique du phlébovirus (Avhan, 2017)

Morphologiquement les virus appartenant au genre Phlebovirus se présentent sous forme de particules sphériques ou pléiomorphiques avec des projections d'une surface de 10 à 15 nm correspondant aux glycoprotéines. (Anonyme, 2014).

Ce sont des virus enveloppés de 80 à 120 nm de diamètre, d'un génome d'ARN monocaténaire de sens négatif, composé de trois segments de différente taille. Le segment large (L) code l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, le segment moyen (M) code les glycoprotéines de l'enveloppe virale GN et GC et le segment petit (S) code la protéine nucléocapside virale (N) et une protéine non structurale (Ns).

1.4 Importance

Parmi le genre *Phlebovirus*, les virus Toscana et Sicilian infectent les humains et revêtent pour cette raison une importance particulière pour la santé publique (**Munoz et al., 2020**)

Le virus Toscana est l'un des causes communes des méningites et méningoencéphalites aiguës chez l'Homme dans le Bassin Méditerranéen. Cependant, dans les régions

endémiques, la plupart des infections à phlébovirus sont asymptomatiques ou se manifestent par un syndrome grippal **(Munoz et al., 2020)**

Les virus Toscana et Sicilian peuvent infecter l'Homme suite à la piqûre d'une femelle de phlébotome infectée. Après une période d'incubation de 3 à 5 jours, l'infection au virus Sicilian consiste à une maladie fébrile aiguë de 3 à 5 jours. Elle se manifeste par l'apparition d'une fièvre sévère de 2 à 3 jours, des maux de tête, un malaise, une photophobie, une myalgie, et une douleur rétro-orbitale. Une leucopénie peut être observée pendant la période patente.

Le virus Toscana, quant à lui, a un tropisme marqué pour le système nerveux central et périphérique, et constitue une cause importante de méningites aseptiques aiguës et méningoencéphalites durant la saison chaude. L'infection se déclare par une maladie fébrile modérée, après 3 à 7 jours d'incubation. L'infection neuroinvasive débute généralement par des maux de tête, une fièvre, des nausées, des vomissements, et une myalgie. L'examen clinique peut dévoiler une rigidité cervicale, une inconscience, une parésie, ou un nystagmus **(Ayhan et al.,2021)**.

A ce jour, parmi l'espèce de Salehabad, seulement Adria virus a été décrit comme étant un agent causal de méningite. Les autres virus (Salehabad, Arbia) ne sont pas associés à la pathologie humaine **(Ayhan et al.,2017)**

Chapitre 2 : Epidémiologie

2.1 Transmission

Les vecteurs capables de transmettre ces virus appartiennent au genre *Phlebotomus*. Ils se caractérisent par une activité crépusculaire ou nocturne, et se concentrent dans les régions où l'humidité est élevée et les vents sont absents **(Ayhan et al.,2021)**

La transmission transovarienne parmi les phlébovirus transmis par les phlébotomes est essentielle pour le maintien de ces virus dans la nature**(Bergen et Kading 2018)**.

De plus, sous conditions expérimentales, le virus Toscana était capable de se maintenir verticalement pendant 15 générations de *Phlebotomus perniciosus*, sans diminution significative du taux d'infectiosité **(Bergen et Kading 2018)**.

Les enquêtes de terrain ont également qualifié la transmission transovarienne de mécanisme important pour ces virus aussi bien que la transmission vénérienne **(Bergen et Kading 2018)**.

Des anticorps anti Toscana et anti Sicilian ont été retrouvés chez les chevaux, les chats, les chiens, les ovins, les porcins, les bovins, et les chèvres. Ainsi, plusieurs espèces de vertébrés ont été présumées être réservoir potentiel de ces virus, mais aucune preuve n'est fournie **(in Ayhan et al., 2018)**

A ce jour, aucun réservoir vertébré de phlébovirus transmis par les phlébotomes n'a pu être identifié **(Bergen et Kading 2018)**.

). Il semble que les phlébotomes seuls pourraient être capables de maintenir ces virus dans la nature par le biais des transmissions vénérienne et transovarienne, aussi bien que par leur habilité de survivre pendant l'hiver grâce au phénomène de la quiescence **(Munoz et al 2018)**

Les connaissances actuelles suggèrent que de nombreux Phlebovirus sont maintenus dans leurs vecteurs arthropodes par transmission verticale (transovarienne) et que les hôtes vertébrés jouent peu ou pas de rôle dans le cycle de maintenance de base de ces agents.

Ce mécanisme de maintenance a des implications écologiques importantes pour les Phlebovirus, car il leur permet de persister pendant les périodes où les vecteurs adultes sont absents ou lorsque les hôtes vertébrés sensibles ne sont pas disponibles.

La transmission chez l'homme résulte d'un contact direct suite à une piqûre d'un phlébotome.



Figure 2 : femelle du phlébotome pendant le repas sanguin

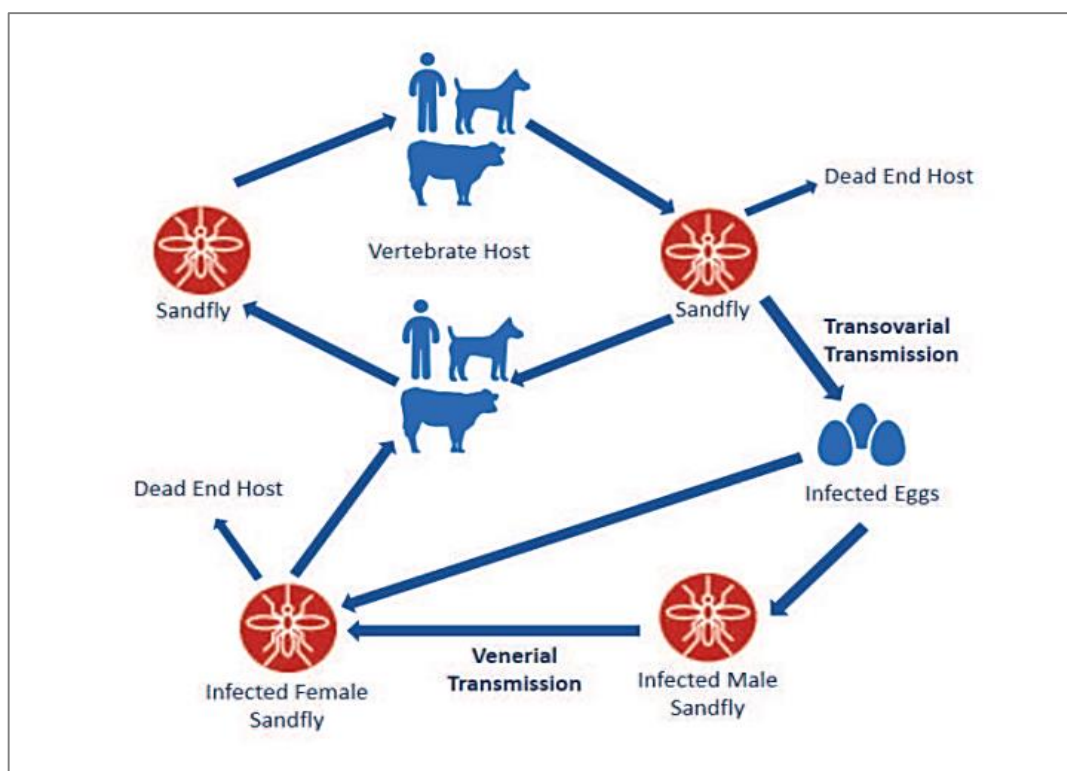


Figure 3 : cycle de transmission des phlébovirus transmis par les phlébotomes (Ayhan et al., 2021).

2.2 Distribution géographique

Les phlébovirus transmis par les phlébotomes sont endémiques dans le bassin méditerranéen. Leur incidence actuelle dans la région Méditerranéenne est inconnue. Cependant, au moins 250 millions de personnes sont potentiellement exposées (Ayhan et al., 2021).

Les recherches en dehors de la France, où au moins deux lignées différentes du virus Toscana circulent (A, B), ont démontré que Toscana est présent en Afrique du Nord, à

savoir : en Algérie, en Tunisie, et au Maroc. Il circule également en Turquie, en Grèce, Au Portugal et aux pays du Balkan (Alkan et al., 2018 ; Charrel et al., 2018).

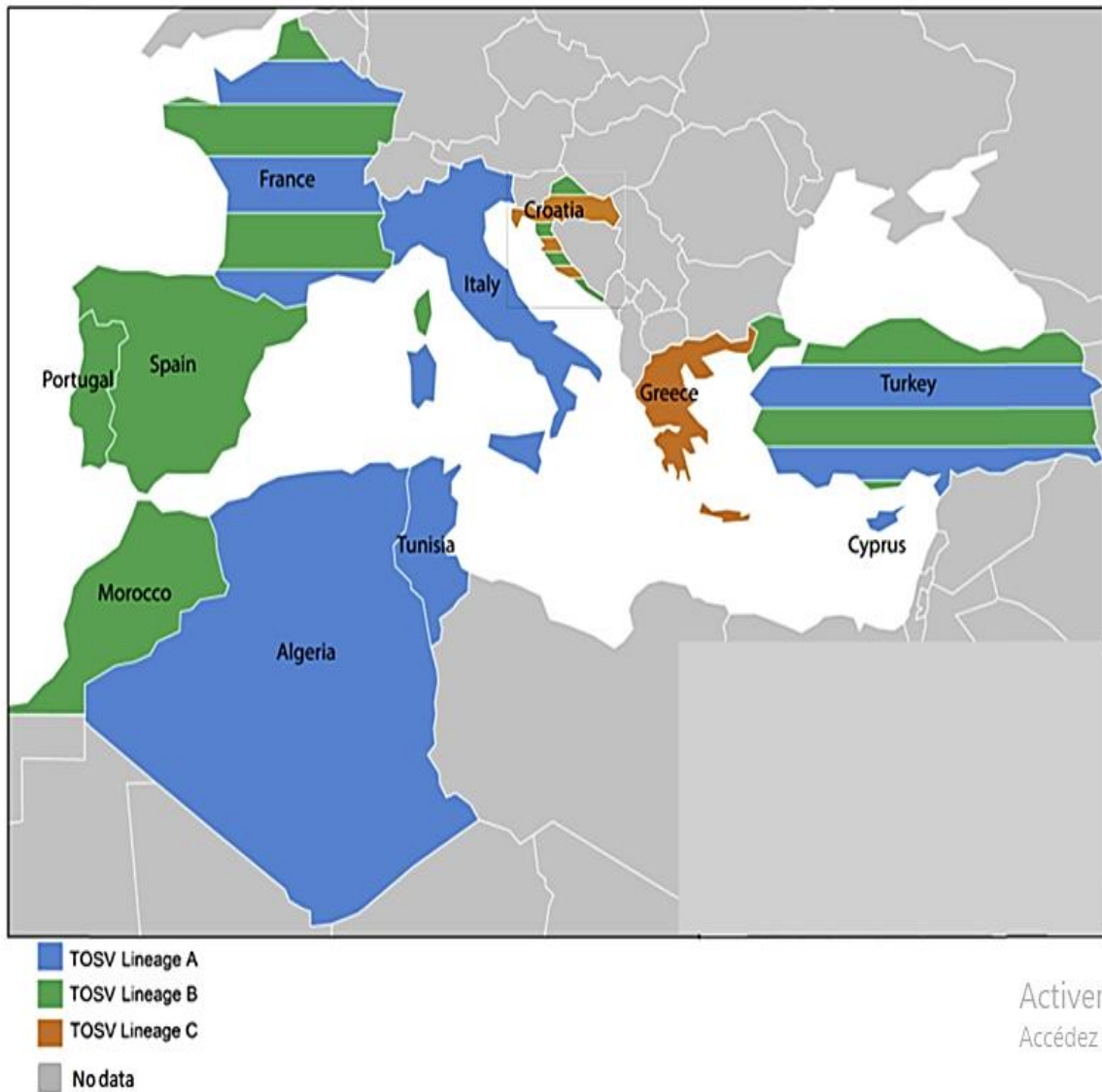


Figure 4 : distribution géographique du virus Toscana (Charrel et al., 2018).

Chapitre 3 : Phlébotomes

3.1 Morphologie

Développements des phlébotomes comporte une métamorphose complète (holométabole) comprenant les stades : œuf, larve, nymphe et imago. **(Izri et al, 2006)**

3.2 Œufs

La femelle pond de 50 à 200 œufs de forme ellipsoïde, mesurant 0,3 mm à 0,4 mm de long et 0,09 à 0,15 mm de large, de couleur blanc-jaunâtre au moment de leur émission, pigmentent rapidement en brun au contact de l'air.

3.3 Larve

La larve est de type éruciforme. Mesurant de 2 à 8 mm de longueur, sont vermiformes, encéphales. Elles sont dotées de pièces buccales broyeuses sur la capsule céphalique et d'un tégument orné de petits tubercules portant chacun une soie épineuse. Les segments abdominaux (de 1 à 7) sont munis de fausses pattes locomotrices et le segment abdominal 9 est doté de deux paires de soies fortes, très longues et foncées. **(Ddet et al, 1984).**

3.4 Nymphe

Se caractérise par un céphalothorax distinct de l'abdomen ; elle mesure 3 mm de longueur. La nymphe est inerte ou peu mobile, fixée par son extrémité postérieure au sol. Elle ne s'alimente pas durant toute la durée de ce stade qui est de 6 à 15 jours.

3.5 Imago

Les phlébotomes possèdent un corps grêle et allongé, recouvert, ainsi que les ailes, d'une fine pilosité.

3.6 Tête

Le cibarium est traversé par un épaissement chitineux en forme d'arc sur lequel viennent s'insérer les muscles de la pompe salivaire. Parfois, on note en outre un deuxième épaissement un peu plus postérieur : la plage pigmentée au niveau duquel existe en position ventrale des dents plus ou moins développées (dents cibariales). Ces structures cibariales, sont souvent utilisées pour la diagnose des espèces et des genres. En arrière du cibarium se trouve le pharynx (parfois appelé pompe œsophagienne) formé de trois plaques soudées une dorsale et deux dorsiventrales. **(Dedet et al, 1984)**

L'ensemble a une forme de bouteille allongée, à section triangulaire. La partie postérieure renflée porte intérieurement des ornements en relief plus ou moins marqués qui sont eux aussi utilisés par les systématiciens.

Outre les pièces buccales, la tête porte deux gros yeux latéraux à facette et deux antennes formées.

3.7 thorax

Prothorax est réduit et partiellement recouvert par le segment suivant, Le mésothorax est très développé. La répartition des soies à leur surface est d'un grand intérêt pour la taxonomie générique. La sclérite mésanépisternal, qui porte un stigmate bien développé et l'insertion des ailes, est à cet égard particulièrement intéressant. Le métathorax est plus réduit. Il porte de petits stigmates et la seconde paire d'ailes transformées en haltères. Les ailes sont lancéolées et soutenues par sept nervures longitudinales et des nervures transverses, au repos les ailes sont dressées, formant entre elles un angle de 45°. Les pattes, qui possèdent un tarse à cinq articles, sont longues et grêles. Elles sont garnies de soies et d'écailles. **(Dedet et al, 1984)**

3.8 Abdomen

il comporte dix segments dont sept non modifiés (portant chacun une paire de stigmates) et trois transformés en segments génitaux.

Sternites et tergites sont séparés par des pleures membraneuses susceptibles de se dilater au moment des repas. (Izri et al, 2006)

3.9 Identification de Mâle et Femelle

Femelle

Le huitième segment est rétracté sous le septième, lui-même plus petit que les précédents, ne laissant dépasser sur la face ventrale que le sternite bilobé : valves hypogyniales ou gonapophyses ventrales. (Izri et al, 2006)

Le dixième segment porte l'anus et de part et d'autre les cirques, ou gonapophyses dorsales, bien développés.

L'appareil génital interne comporte :

Deux ovaires constitués d'ovarioles, chaque ovaire se termine par un court oviducte, les deux oviductes se réunissant pour former un oviducte commun qui se jette dans le vagin.

Deux spermathèques, formant une capsule chitineuse de morphologie variable prolongées par des conduits individuels plus ou moins longs, et parfois d'un conduit commun, qui eux aussi s'ouvrent sur le vagin.

Male : Chez le mâle, les septième et huitièmes segments sont réduits et les neuvième et dixième sont totalement modifiés pour former l'appareil copulateur ou génitalia. La morphologie et l'ornementation de l'armature génitale externe du mâle sont très utilisées par les systématiciens.

3.10 Biologie et comportements des phlébotomes

La durée de vie adulte est fonction de la température et de l'humidité. En effet plus les températures sont basses, plus la durée de vie est élevée. De même pour l'hygrométrie, plus celle-ci est élevée, plus la durée de vie est élevée. En moyenne les femelles vivent de deux semaines à deux mois. Les mâles ont une durée de vie plus brève. Le nombre annuel de

génération dépend de la durée de la saison chaude ; plus celle-ci est longue, plus le cycle de développement est court plus le nombre de génération est important.

Certaines espèces sont attirées par la lumière, le plus souvent de faible intensité. D'autres ne manifestent que peu ou pas de phototropisme : c'est le cas notamment des *Sergentomyia*. Certaines espèces sont nettement endophiles. D'autres préfèrent l'extérieur. Durant la journée les phlébotomes se cachent dans des endroits retirés, sombres et relativement humides.

Les espèces qui piquent l'homme sont généralement également zoophiles, ce qui explique le rôle des phlébotomes dans la transmission de ces zoonoses que sont les Leishmaniose. Le repas sanguin est indispensable à la maturation des œufs qui se développent au fur et à mesure de la digestion. La copulation a lieu peu de temps après l'éclosion des adultes ou, pour certaines espèces, après le premier repas sanguin. Mais d'autres copulations peuvent intervenir au cours de la vie des femelles. La copulation dure une quinzaine de minutes et se produit le matin ou le soir. La maturation des œufs s'effectue en même temps que la digestion du sang et le nombre maximum est de 100 à 110. La ponte intervient 5 à 10 jours après le repas sanguin. Foncé en 5-6 heures.

A 26-30°C, l'incubation de l'œuf ; La durée du développement embryonnaire dans des conditions d'humidité appropriées dépend de la température. A la ponte les œufs sont de couleur blanchâtre ou jaune clair qui vire au brun. La larve se nourrit de débris végétaux, subit 4 mues avant de donner une nymphe d'où émerge le phlébotome adulte. Pendant la saison estivale, les émergences d'insectes adultes ont lieu massivement et la densité des populations de phlébotomes atteint son maximum. En saison froide, les phlébotomes hibernent à l'état d'œuf ou de larve. La larve de premier stade qui sort de l'œuf mesure environ 1mm. Au quatrième stade, elle atteint 3 à 4mm. Le stimulus qui provoque l'oviposition est le contact avec une surface humide (Izri et al., 2006). Depuis l'œuf jusqu'au stade imaginal, le développement dure 20 à 90 jours en fonction des conditions climatiques. Pendant la saison estivale, les émergences d'insectes adultes ont lieu massivement et la densité des populations de phlébotomes atteint son maximum. En saison froide, les phlébotomes hibernent à l'état d'œuf ou de larve. Leur cycle de développement comprend quatre formes larvaires et une forme nymphale avec une métamorphose. Le développement

est influencé par la température et durant les saisons hivernales, les formes larvaires peuvent être en phase de diapause (**Dolmatova et Demina, 1971**)

4.12 Intérêt Médicales des Phlébotomes :

Les phlébotomes incommode beaucoup les hommes avec leurs piqûres. De nombreuses personnes souffrent de l'effet toxique de leur salive. Des démangeaisons se font sentir aux endroits des piqûres, des papules ou des ampoules se forment sur la peau. Ce sont les nouveaux venus qui souffrent le plus des piqûres. Les personnes les plus sensibles grattent leurs papules deviennent fébrile, perdent le sommeil et l'appétit et ont des maux de tête. Les phlébotomes sont surtout nocifs en tant que vecteurs d'agents de certaines maladies. L'ensemble des vecteurs possibles de chacune d'entre elles n'a pas exactement été établi dans les différents pays.

Le principal vecteur de la fièvre à papataci dans tous les pays est *Ph. papatasi* ; toutefois, on n'observe pas de cas de cette affection partout où cette espèce se rencontre. L'aire dans les limites de laquelle la maladie se présente obligatoirement sous sa forme transmissible est pratiquement plus restreinte que celle de l'extension du vecteur (**E.N. PAVLOVSKI, I et al 1940**). *Ph. caucasicus*, *Ph. sergenti* et *Ph. alexandri* sont des vecteurs possibles de la fièvre à papataci (**P.A. PETRISCEVE et al, 1962**).

Les principaux vecteurs de la leishmaniose viscérale méditerranéenne et centro-asiatique sont des représentants des sous-genres *Larrousius* et *Adlerius* : *Ph. perniciosus*, *Ph.*

major, *Ph. perfilievi*, *Ph. longicuspis*, *Ph. tobbi*, *Ph. chinensis* et *Ph. kandelakii*. Il n'est pas exclu que des espèces de *Paraphlebotomus* (*Ph. mongolensis* en Chine et *Ph. caucasicus* en Asie centrale) participent également à la transmission de cette maladie. Le principal vecteur de l'agent de la leishmaniose viscérale en Chine est *Ph. chinensis*.

En ce qui concerne le kala-azar indien, le seul vecteur reconnu est *Ph. argentipes*. Dans la région éthiopienne (Soudan, Abyssinie) on estime que le vecteur de la leishmaniose viscérale est un représentant de ce même sous-genre *Larrousius*, à savoir *Ph. martini* PARROT 1936 et *Ph. vansomerena* HEXSCH 1956 – représentant du sous-genre *Synphlebotomus*. On

suppose que l'agent de la leishmaniose viscerale d'Amérique du sud est transmis par *Ph. panamensis* (**SHANNON et LÜTZ et NEIVA 1912**)

Les vecteurs reconnus de la leishmaniose cutanée orientale sont : *Ph. sergenti*, *Ph. caucasicus*, *Ph. papatasi* ; de l'Afrique (**LARIVIERE, ABQNNENC, KRAMER, 1961**).

L'importance épidémiologique des populations de phlébotomes dans différentes contrées est variable et dépend de plusieurs conditions :

-degré de réceptivité de telle ou telle espèce de phlébotomes. La contamination par les agents de la maladie ;

-durée de la survie de l'agent dans l'organisme du phlébotome ; importance numérique de l'espèce ;

-degré de contact avec l'homme ; durée de la vie individuelle des femelles de phlébotomes.

En outre, il convient de prendre en considération le degré de coïncidence entre le moment où les individus de l'espèce sont les plus nombreux et la saison favorable à la transmission (**V.N. BEKLEMIGEV, 1944**). Pour expliquer la présence ou l'absence de telle ou telle affection transmise par les phlébotomes dans une région donnée, il faut tenir compte d'une série de particularités biologiques dont beaucoup sont liées à la biologie du vecteur. La même espèce de phlébotome peut, dans certaines conditions, être un vecteur dangereux dans telle région et ne jouer aucun rôle dans telle autre. Faute d'une étude détaillée de la biologie des différentes espèces de phlébotomes, il n'est pas possible d'approfondir l'épidémiologie des maladies qu'elles transmettent.

4.13 Lutte contre les phlébotomes dans les lieux de leur éclosion

Les lieux d'éclosion, dans les agglomérations, sont assez divers et éparpillés sur le territoire ; aussi est-il difficile de les dénombrer et à plus forte raison de les détruire. De ce fait, les mesures visant uniquement à détruire les lieux d'éclosion des phlébotomes dans les agglomérations ne réduisent que partiellement leur densité et produisent pas partout l'effet désiré. Néanmoins, dans un plan général de mesures, la lutte contre les phlébotomes sur les lieux de leur éclosion doit avoir sa place.

Pour lutter contre les stades preimaginaux des phlébotomes, on utilise le chlorure de chaux ou des polychlorures benzeniques, ces derniers étant d'ailleurs plus efficaces. On traite par les polychlorures les lieux d'éclosion supposés. Leurs vapeurs pénètrent assez rapidement dans le sol, s'y répartissent uniformément et agissent mortellement sur les larves durant trente à quarante jours. Pour 1m² de terrain on repand 100 à 150 ml de polychlorures. Dans les conditions de lutte à Sébastopol, il suffit de traiter le sol par ce moyen à deux reprises au cours de la saison (**F.T. MOROVIN, B.N. NIKOLAEV, P.P. PERFIL'EV, 1949**).

Avant l'éclosion de la première génération de phlébotomes, il est nécessaire de pratiquer un nettoyage du territoire de l'agglomération en le débarrassant de toutes sortes d'ordures qui doivent être transportées en dehors de la ville ou brûlées sur place. Durant toute la saison chaude il ne faut jamais laisser s'accumuler les ordures sur le territoire. Les terriers de rongeurs, les fentes dans les murs et les clôtures doivent être bouchées et mastiquées à leur base. Les terriers de rongeurs sont particulièrement nombreux à la périphérie des agglomérations où il convient de pousser la dératisation jusqu'au-delà des limites de la localité.

Un résultat peut être obtenu à condition que toute la population prenne une part active à l'application de ces mesures et veille systématiquement à la propreté de ces foyers. L'effet global sera considérablement accru, si les mesures sont complétées par l'utilisation des insecticides (**SAF'JANOVA, 1955**).

Une autre méthode consiste à traiter les lieux d'éclosion supposés par des préparations de DDT et d'HCH. Elle est à préconiser dans les régions où les lieux d'éclosion sont plus concentrés et peuvent être englobés dans les limites de l'action d'un même traitement. Cette méthode a été proposée par L. M. ISAEV et appliquée à Tagkent et dans la région de Samarkand, où elle a donné de bons résultats. On a soumis au traitement par l'HCH les terriers et les fentes des clôtures, la base des murs des habitations et des dépendances, les sous-sols accessibles par des soupiraux, les décombres dans les cours. Les éclosions en puis étaient traitées jusqu'à 0,5 m du sol.

Un seul traitement et des traitements complémentaires aux endroits où des phlébotomes avaient été découverts, à la dose de 2 g de produit technique par m², ont fait baisser le nombre des phlébotomes de 85 %. Après des traitements effectués au cours de deux saisons, ils

demeurent peu nombreux durant les deux ou trois semaines suivantes. **(BESPALOVA et al, 1959)** a établis qu'une dose de 0,5 à 1 g de DDT technique et d'HCH par m² a un effet létal sur les larves à tous les stades et surtout aux stades jeunes et sur les nymphes.

Ces doses n'exercent pas d'action toxique sur les œufs ; en revanche les larves écloses entrent en contact avec la surface du substrat immobile de poison et périssent. Dans les lieux d'éclosion naturels, l'action létale de ces préparations se produit au moment de la sortie des phlébotomes ailés de la ponte des œufs, par suite d'un contact avec la surface traitée.

La lutte contre les phlébotomes sur les lieux de leur éclosion donne de bons résultats dans les régions sèches et chaudes, où les éclosions sont groupées dans des refuges déterminés, (terriers de rongeurs, sous-sols, diverses dépressions du terrain, etc).

Dans les villes bien aménagées avec des immeubles à plusieurs étages des rues et des cours asphaltées, les lieux d'éclosion sont en nombre limité, les principales mesures doivent viser à les détruire complètement par des moyens sanitaires adéquats et par le traitement aux polychlorures ou au DDT et à l'HCH. Mais dans les régions, ils sont repartis de manière diffuse, outre les lieux d'éclosion supposés, il convient également de traiter les murs extérieurs des bâtiments.

Chapitre 4 : Agents pathogènes transmis par les Phlébotomes

Les phlébotomes sont des insectes hématophages qui, par piqûre, transmettent à l'homme et à l'animal des maladies graves. Ils sont considérés comme des vecteurs de maladies étiologiquement différentes comme des arboviroses (Fièvre de pappataci, Toscana, Sicilian, Salehabad, Naples, Massilia)

4.1 Fièvre de Pappataci

Fièvre de Pappataci est une affection fébrile agitée, de courte durée, qu'on observe dans les zones situées au sud du 45° de latitude nord.

Agent : virus filtrant, transmis de sujet malade à sujet sain par les phlébotomes : Ph.papatasi.

Dans une passe récente, la fièvre à pappataci était largement répandue dans le bassin méditerranéen, au Proche-Orient, en Inde, en Chine, en Afrique orientale, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. En U.R.S. S., elle sévissait en Crimée, en Transcaucasie, au nord du Caucase, en Asie centrale.

Un foyer endémique particulièrement important et persistant à Sebastopol.

À l'heure actuelle, par suite de l'usage très répandu d'insecticides rémanents, le nombre des foyers actifs et potentiels (soit, malgré la présence de phlébotomes et des conditions météorologiques favorables à leur contamination, il n'y a pas de malades) a considérablement diminué. Dans les foyers actifs qui restent, la morbidité s'est abaissée. De ce fait on n'observe plus, ces derniers temps, des réapparitions importantes affectant de larges couches de la population.

La fièvre des trois jours est endémique au Moyen-Orient mais se rencontre aussi en Italie et en France. L'infection provoque une fièvre accompagnée de douleurs articulaires et d'un érythème cutané. La fièvre des trois jours est bénigne mais laisse une fatigue prolongée. Il n'y a pas de traitement spécifique. La protection contre les piqûres d'insectes est la seule prévention.

Caractères cliniques

Durée de la période d'incubation : de trois à cinq jours. Dans la plupart des cas, la maladie commence subitement, sans prodromes. Des vertiges apparaissent, ainsi que des céphalées, des douleurs dans les yeux, le dos, les articulations, des courbatures dans quelques heures la

température monte à 38-39° C. Les symptômes se multiplient très rapidement, un individu parfaitement sain quelques heures avant le début de l'affection est pris d'une faiblesse telle qu'il est souvent incapable de se déplacer sans aide. On note, chez les sujets atteints, une boursouffure et un rougissement du visage, de la partie supérieure du tronc des bras. On observe aussi une hyperthermie du pharynx, du voile du palais et de la paroi postérieure du larynx. Les vaisseaux de la conjonctive sont injectés, ceux qui les muscles oculaires droits internes et externes sont souvent gris en forme de triangle long de la fente de l'œil (symptômes de Pick). On note une sensibilité agitée lors des mouvements oculaires latéraux et de haut en bas. Lorsqu'on soulève avec précaution leur paupière supérieure, les malades se plaignent d'une forte douleur.

Immunité

La réceptivité à la fièvre à pappataci, d'après les données de M. LIVSIC (1937), est effective à 100%. Suivant ses observations, une immunité efficace se constitue chez 70% environ des sujets ayant subi la maladie. Chez les autres 30%, elle ne se développe pas ou s'épuise très rapidement et ils se trouvent réceptifs de nouveau, même durant la saison en cours. En cas de nouvelle contamination, l'infection ne se distingue pas, par ses caractères, de celle qui a lieu pour la première fois. Parmi ceux qui ont été atteints deux fois, 5% sont réceptifs à une troisième contamination.

Le sérum des personnes immunisées est capable de neutraliser le virus de la fièvre à pappataci in vitro. Un sérum prélevé chez un malade durant la période infectieuse perd ses propriétés virulentes lorsqu'il est mélangé avec le sérum d'un sujet immunisé. Après injection d'un tel mélange à un individu réceptif, celui-ci ne contracte pas la maladie et n'acquiert pas d'immunité. Lorsqu'on injecte les sérums provenant d'un malade en période infectieuse et des sujets immunisés, simultanément, en des endroits différents, par exemple dans les avant-bras droit et gauche, ou séparément, avec un intervalle allant jusqu'à six heures, l'infection ne se développe pas, mais l'immunité se constitue.

En se basant sur ce fait (**MOGKOVSKIJ et al, 1937, PIRUMOV et ANANJAN 1930**) ont pratiqué l'immunisation d'effectifs humains réceptifs dans un foyer hautement endémique de fièvre de pappataci. Les résultats d'un contrôle de l'efficacité de cette méthode ont montré que, de même qu'après une infection spontanée, 70% des sujets vaccinés ont été protégés d'une contamination naturelle.

Ainsi, la méthode indiquée d'immunisation est entièrement justifiée, mais elle s'est révélée inutilisable par suite d'un manque de sécurité en ce qui concerne la possibilité de contamination par une hépatite virale, du fait de l'introduction de sérums contaminés provenant des donneurs, ce qui, comme on le sait, peut se produire lors de l'introduction prophylactique et thérapeutique de sérums pour d'autres motifs, ainsi que dans les transfusions sanguines.

S.A. ANANJAN propose une méthode d'immunisation au moyen de cultures de chorions allantoïdiens. Suivant les données de l'auteur, la méthode s'est montrée efficace. Au moment où ce vaccin a été mis au point, le nombre de cas de fièvre pappataci en U.R. S. S. a diminué dans certains foyers et s'est réduit à zéro dans d'autres. De ce fait, la méthode décrite n'a pu être vérifiée par l'auteur ni par d'autres chercheurs sur des groupes suffisamment importants de sujets immunisés.

4.2 Toscana

Le virus Toscana (TOSV) est un virus à ARN segmenté de la famille des *Bunyaviridae*, genre *Phlebovirus*. C'est un arbovirus autochtone, présent sur le territoire français autour du golfe du Lion et en Corse. Il est proche des autres *Phlebovirus* du « Naples sandfly fever virus group » avec les virus Naples et Sicily, rencontrés aussi en Italie, mais surtout en méditerranée orientale, au Moyen-Orient et jusqu'en Inde.

Il est transmis par des phlébotomes (*Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus perfiliewi*), petits moucheron hémaphages présents sur tout le pourtour méditerranéen, actifs pendant l'été, la nuit au niveau du sol.

Il a été isolé pour la première fois en Italie en 1971 chez des phlébotomes, puis chez l'homme en 1983 dans un contexte de méningite aseptique. Des cas humains sont depuis régulièrement décrits sur tout le pourtour méditerranéen dont la France, et au Portugal. La séroprévalence chez les donneurs de sang dans le sud-est de la France est autour de 10% selon les études.

Il est majoritairement responsable d'infections asymptomatiques mais peut être à l'origine, entre juin et octobre avec un pic en août, de syndromes fébriles isolés de quelques jours et de méningites à liquide clair voire de méningo-encéphalites, le plus souvent d'évolution favorable. Il est surveillé en France pendant la période estivale au même titre que le virus

West-Nile, flavivirus transmis par des moustiques et responsable de tableaux cliniques très proches dans les mêmes régions méditerranéennes.

Le diagnostic repose essentiellement sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR spécifique dans le plasma ou le sérum au début des signes cliniques (<7 jours) et dans le LCR en cas d'atteinte neurologique, ou sur la sérologie IgG-IgM (activité CNR) en cas de diagnostic retardé.

4.3 Sicilien

Des membres les plus répandus et les plus fréquemment identifiés du genre Phlébovirus (ordre Bunyavirales, famille des Phenuiviridae) infectant les humains. Transmise par les phlébotomes, le SFSV provoque une maladie fébrile autolimitant, aiguë et souvent invalidante ("fièvre de la phlébotome", "fièvre de Pappataci" ou "maladie du chien") connue depuis au moins le début du XXe siècle. Nous montrons que, à l'instar d'autres Phlébovirus pathogènes, le SFSV supprime l'induction du système d'interféron antiviral de type I (IFN) d'une manière dépendante du SSN. Les NS SFSV ont interféré avec la branche TBK1-interféron facteur régulateur 3 (IRF3) de la voie de signalisation RIG-I, mais pas avec l'activation NF- κ B. De manière cohérente, nous avons identifié IRF3 comme un interagissant hôte des SN SFSV. Contrairement à IRF3, ni le régulateur principal IFN IRF7 ni aucun des facteurs de transcription connexes IRF2, IRF5 et IRF9 n'étaient liés par les SFSV NS. Malgré cette spécificité pour l'IRF3, les NS n'ont pas inhibé sa phosphorylation, sa dimérisation ou son accumulation nucléaire, et l'interaction était indépendante de l'état d'activation ou de multimérisations de l'IRF3. Dans d'autres études, nous avons identifié le domaine de liaison à l'ADN de l'IRF3 (acides aminés 1 à 113) comme suffisant pour la liaison des NS et avons constaté que les NS SFSV empêchaient l'association de l'IRF3 activé avec le promoteur IFN- β . Ainsi, contrairement aux phlébovirus très virulents, qui détruisent les facteurs hôtes antiviraux ou séquestrent des chaînes de signalisation entières en agrégats inactifs, SFSV module l'induction IFN de type I en masquant directement le domaine de liaison à l'ADN de l'IRF3. **(Wuerth et al.2018)**

IMPORTANCE

Phlébovirus reçoivent une attention accrue en raison de la découverte constante de nouvelles espèces et de la propagation continue de membres connus de longue date du genre. Des épidémies de fièvre des phlébotomes ont été signalées au XIXe siècle, pendant la Première Guerre mondiale et pendant la Seconde Guerre mondiale. Actuellement, le SFSV est reconnu comme l'un des phlébovirus les plus répandus, présentant des taux de séroprévalence élevés chez les humains et les animaux domestiques et provoquant une maladie autolimitant mais invalidante principalement chez les troupes et les voyageurs immunologiquement naïfs. Nous montrons comment la protéine NSs non structurale du SFSV contrecarre la régulation à la hausse du système d'interféron antiviral (IFN). Les SFSV NS inhibent spécifiquement la liaison du promoteur par le facteur de transcription IFN 3 (IRF3), une stratégie moléculaire unique parmi les phlébovirus et, à notre connaissance, parmi les virus à ARN pathogène humain en général. Ce mécanisme stœchiométrique et spécifique à l'IRF3, très distinct de ceux présentés par les phlébovirus très virulents, est en corrélation avec le niveau intermédiaire de pathogénicité du SFSV.

4.4 Naples

Les virus sont endémiques dans la région méditerranéenne. Ils causent une maladie fébrile aiguë chez l'homme, avec une méningite aseptique occasionnelle. Dans le centre de l'Italie, le virus Toscana (TOSV) a causé un tiers des cas de méningite aseptique non diagnostiqués auparavant. Il existe au moins deux lignées génétiques de TOSV- Espagne et italien. Les virus sont membres du genre Phlébovirus des Bunyaviridae. Ils sont transmis de manière trans ovarienne et horizontale par les phlébotomines. Les mammifères sauvages sont présumés, mais non prouvés, des réservoirs et de récentes enquêtes sérologiques suggèrent que les chiens domestiques peuvent être une composante importante du cycle de transmission. **(Amaro et al., 2021)**

4.5 Massilia

Le genre Phlebovirus a toujours été classé dans la famille des Bunyaviridae, avec les genres Orthobunyavirus, Hantavirus, Nairovirus et Tospovirus. En 2016, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a créé l'ordre Bunyavirales contenant neuf nouvelles familles,

réorganisant également les genres existants, remplaçant complètement Bunyaviridae. Ainsi, le genre Phlebovirus est actuellement classé dans la famille des Phenuiviridae. Les virus de la famille des Phenuiviridae sont caractérisés par un génome d'ARN à brin négatif tri-segmenté comprenant un segment Large (L) (codant pour l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, RdRp), un segment moyen (M) (codant pour la protéine non structurale NSm et les deux autres protéines non structurales NSs et NSm) et un segment Small (S) (codant pour la glycoprotéine de surface G). Selon ICTV, le genre Phlébovirus comprend maintenant un total de 66 espèces virales que l'on trouve dans l'Ancien Monde et les Amériques. Les critères actuels de démarcation des espèces de phlébovirus considèrent que les virus ayant une identité <95 % dans la séquence d'acides aminés de RdRp, codés par segment L, représentent des espèces uniques. **(Amaro et al., 2021)**

Chapitre 5 : Rôle du chien

5.1 Importance de l'espèce canine

Les chiens sont la cible primaire des phlébotomes hématophages, et le réservoir principal du parasite *Leishmania infantum*, pathogène de l'Homme et du chien à l'origine de la leishmaniose viscérale zoonotique **(Munoz et al., 2020)**

Au Bassin Méditerranéen, les phlébotomes sont connus pour transmettre les leishmanies aussi bien que les phlébovirus. Etant donné que les chiens jouent un rôle déterminant dans le cycle naturel de la leishmaniose à *Leishmania infantum*, leur rôle possible d'hôte réservoir des phlébovirus transmis par les phlébotomes a été présumé **(Munoz et al., 2020)**

La surveillance séroépidémiologique des virus Toscana et Sicilian chez le chien sert d'une estimation indirecte du taux d'exposition aux virus, et leur circulation dans une région particulière **(Munoz et al., 2020)**

La détection sporadique et irrégulière de l'ARN du virus Toscana par PCR chez les chiens inoculés stipule un taux extrêmement faible et transitoire de la réplication virale. Néanmoins, les quantités petites et irrégulières de l'ARN du virus Toscana détecté reflètent probablement la survie des taux minimaux du virus introduits **(Munoz et al., 2020)**

5.2 Revue de la littérature

La revue de la littérature portée sur 9 articles de séroprévalence des phlébovirus transmis par les phlébotomes chez le chien, a révélé une distribution géographique limitée des chiens exposés avec une ample variation des taux (voir tableau 2).

Toutes les publications prises en considération dans notre étude étaient d'origine du Bassin Méditerranéen ce qui confirme la circulation, mais aussi l'endémicité des phlébovirus transmis par les phlébotomes dans cette région. Ceci implique l'existence d'un risque constant pour l'Homme, et fait de la Méditerranée une région à haut risque.

L'analyse des publications montre également une variation dans la distribution des taux importants avec une dominance de la région du Nord.

Tableau 2 : récapitulatif des publications portant sur la séroprévalence canine des phlébovirus transmis par les phlébotomes

auteurs	année	période	région	n	positifs	prévalence	virus	technique	leishmaniose	saison
Navarro-mari et al.,	2011	2006 et 2007	granada, Espagne	286	138	48,3	toscana	IFA		mixte
Sakhria et al.,	2014	2013	kairouan, Tunisie	147	11	7,5	toscana	neutralisation 1	1	automne
Sakhria et al.,	2014	2013	kairouan, Tunisie	147	64	43,5	punique	neutralisation 1	1	automne
Sakhria et al.,	2014	2013	kairouan, Tunisie	147	56	38,1	sicilian	neutralisation 1	1	automne
Sakhria et al.,	2014	2013	bizerte, Tunisie	27	0		toscana	neutralisation 1	1	automne
Sakhria et al.,	2014	2013	bizerte, Tunisie	27	2		punique	neutralisation 1	1	automne
Sakhria et al.,	2014	2013	bizerte, Tunisie	27	16		sicilian	neutralisation 1	1	automne
Alkan et al.,	2015	2012	adana, Turquie	124	17	13,7	adana	neutralisation 1	1	
Alkan et al.,	2015	2012	mersin, Turquie	66	4		adana	neutralisation 1	1	
Alkan et al.,	2015	2012	adana, Turquie	124	0	0	arbia	neutralisation 1	1	
Alkan et al.,	2015	2012	mersin, Turquie	66	0		arbia	neutralisation 1	1	
Dincer et al.,	2015	2013	mersin & adana, Turquie	112	0		toscana	IFA	2	mixte
Dincer et al.,	2015	2013	mersin & adana, Turquie	52	21	40,4	toscana	neutralisation 2	2	mixte
Tahir et al.,	2015	2014	kabylia, Algérie	93	4	4,3	toscana	neutralisation 1	1	hiver
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Grèce	1185	52	4,4	toscana	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Grèce	1185	852	71,9	sicilian	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Grèce	1185	31	2,6	arbia	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Chypre	369	31	8,4	toscana	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Chypre	369	222	60,2	sicilian	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Chypre	369	20	5,4	arbia	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2005 à 2010	Chypre	369	60	16,3	adana	neutralisation		
Alwassouf et al.,	2016	2011 à 2014	Sud Portugal	1160	79	6,8	toscana	neutralisation		mixte
Alwassouf et al.,	2016	2011 à 2014	Sud Portugal	1160	589	50,8	sicilian	neutralisation		mixte
Dahmani et al.,	2016	2013 et 2014	Ecorce, France	231	9	3,9	toscana	neutralisation 1	1	
Maia et al.,	2017	2011 et 2012	Sud Portugal	581	36	6,2	toscana	neutralisation 1	1	printemps
Maia et al.,	2017	2011 et 2012	Sud Portugal	581	327	56,3	sicilian	neutralisation 1	1	printemps

Ces variations ne peuvent que refléter les différences dans l'exposition des chiens reliées à la population étudiée, à la localisation et à la saison d'étude ainsi qu'au test de laboratoire employé dans l'étude.

Vraisemblablement, la source principale des variations serait la diversité des espèces virales qui s'insèrent dans le complexe des phlébovirus transmis par les phlébotomes pouvant être à l'origine de différences dans les modalités de transmission. Le virus sicilien étant toujours le plus prépondérant.

L'étude des facteurs de risque reliés aux chiens mêmes, à savoir l'âge, le sexe et la race, est controversée, et aucune conclusion ne peut être faite. Cependant, une augmentation du taux de séoprévalence proportionnelle à l'âge est toujours observée et serait due à l'effet cumulatif de l'exposition du chien, favorisée par la probabilité élevée de contact avec le virus suite aux piqûres répétées.

Par ailleurs, la plupart des travaux ont eu lieu dans des foyers de leishmaniose viscérale zoonotique, ou canine avérés. Cela peut s'expliquer par le fait que les deux agents étiologiques se transmettent par le biais des mêmes vecteurs (**Navarro-Mari et al., 2011 ; Sakhria et al., 2014 ; Alkan et al., 2015 ; Dincer et al., 2015 ; Alwassouf et al., 2016a, Alwassouf et al., 2016b ; Dahmani et al. 2016., Maia et al., 2017**).

Conclusion

La revue de la littérature portant sur les études de séroprévalence canine des phlébovirus transmis par les phlébotomes a permis de dégager un état des lieux selon lequel :

Le Bassin Méditerranéen est une région endémique considéré à haut risque de contamination.

Le chien constitue une espèce sentinelle de choix pour la surveillance de la circulation et l'évolution des phlébovirus transmis par les phlébotomes.

Des études approfondies sont nécessaires pour élucider le rôle de réservoir du chien d'une part, et explorer le rôle des autres espèces d'animaux domestiques dans le cycle de transmission de ces virus.

Afin d'améliorer ce travail, d'autres études doivent être menées dans les régions non explorées. Enfin, nous devons identifier les différents réservoirs potentiels de ces virus pour mieux adapter les mesures de luttés.

Références bibliographiques

Alkan, C.; Allal-Ikhlef, A.B.; Alwassouf, S.; Baklouti, A.; Piorkowski, G.; de Lamballerie, X.; Izri, A.; Charrel, R.N. Virus isolation, genetic characterization and seroprevalence of Toscana virus in Algeria. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015, 21, 1040.e1-9.

Alwassouf, S.; Christodoulou, V.; Bichaud, L.; Ntais, P.; Mazeris, A.; Antoniou, M.; Charrel, R.N. Seroprevalence of sandfly-borne phleboviruses belonging to three serocomplexes (sandfly fever Naples, sandfly fever Sicilian and Salehabad) in dogs from Greece and Cyprus using neutralization Test. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016, 10, e0005063.

Alwassouf, S.; Maia, C.; Ayhan, N.; Coimbra, M.; Cristovao, J.M.; Richet, H.; Bichaud, L.; Campino, L.; Charrel, R.N. Neutralization-based seroprevalence of Toscana virus and sandfly fever Sicilian virus in dogs and cats from Portugal. *J. Gen. Virol.* 2016, 97, 2816–2823.

Amaro F, Zé-Zé L, Luz MT, Alves MJ. Toscana Virus: Ten Years of Diagnostics in Portugal. *Acta Med Port.* 2021 May 28. doi: 10.20344/amp.13308. Epub ahead of print. PMID: 34051876.

Ayhan, N.; López-Roig, M.; Monastiri, A.; Charrel, R.N.; Serra-Cobo, J. Seroprevalence of Toscana Virus and Sandfly Fever Sicilian Virus in European Bat Colonies Measured Using a Neutralization Test. *Viruses* 2021, 13, 88.

Bergren, N.A.; Kading, R.C. The Ecological Significance and Implications of Transovarial Transmission among the Vector-Borne Bunyaviruses: A Review. *Insects* 2018, 9, 173. <https://doi.org/10.3390/insects9040173>

Charrel R.N., Berenger J.-M., Laroche M., Ayhan N., Bitam I., Delaunay P., Parola P., Neglected vector-borne bacterial diseases and arboviruses in the Mediterranean area, *New Microbes and New Infections*, Volume 26, Supplement 1, 2018, Pages S31-S36, ISSN 2052-2975.

Dahmani, M.; Alwassouf, S.; Grech-Angelini, S.; Marié, J.L.; Davoust, B.; Charrel, R.N. Seroprevalence of Toscana virus in dogs from Corsica, France. *Parasites Vectors* 2016, 9, 381.

Dincer, E.; Gargari, S.; Ozkul, A.; Ergunay, K. Potential animal reservoirs of Toscana virus and coinfections with *Leishmania infantum* in Turkey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015, 92, 690–697.

Dolmatova A. V., Demina N. A., 1971 : Les Phlébotomes (Phlebotominae) et les maladies qu'ils transmettent *Mem. O.R.S.T.O.M.*, 18, 168 p.

Elliott, R.M., Schmaljohn, C.S., Collett, M.S. 1991. Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Bunyaviridae*. Springer Berlin Heidelberg. 91-141.

Greub G. & Raoult D. 2002 Bartonella: New explanations for old diseases. *J Med*

Guerin P., Olliaro P., Sundar S., Boeleart M., Croft S., Desjeux P., Wasunna M. & Bryceson al 2002 - Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *The Lancet Infectious Diseases*.

Keita F. 2005 La Leishmaniose cutanée chez les patients reçus à l'unité biologie du C.N.A.M. de janvier 2002 à Octobre 2004 - Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Bamako.

Kuhn, J.H.; Adkins, S.; Alioto, D. et al. 2020 taxonomic update for phylum Negarnaviricota (Riboviria: Orthornavirae), including the large orders Bunyavirales and Mononegavirales. *Arch. Virol.* 2020, 165, 3023–3072.

Lariviere, M., E. Abonnenc, and R. Kramer. "Studies on Skin Leishmaniasis in West Africa. The Problem of the Vector." *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 54.5 (1961): 1031-46.

Maia, C.; Alwassouf, S.; Cristóvão, J.M.; Ayhan, N.; Pereira, A.; Charrel, R.N.; Campino, L. Serological association between *Leishmania infantum* and sand fly fever Sicilian (but not Toscana) virus in sheltered dogs from southern Portugal. *Parasites Vectors* 2017, 10, 92.

Mogkovskij, S. D. (1937) *Med. Parazit. (Mosk.)*, 6, 291

Muñoz, C.; Ayhan, N.; Ortuño, M.; Ortiz, J.; Gould, E.A.; Maia, C.; Berriatua, E.; Charrel, R.N. Experimental Infection of Dogs with Toscana Virus and Sandfly Fever Sicilian Virus to Determine Their Potential as Possible Vertebrate Hosts. *Microorganisms* 2020, 8, 596.

Navarro-Mari, J.M.; Palop-Borras, B.; Pérez-Ruiz, M.; Sanbonmatsu-Gámez, S. Serosurvey Study of Toscana Virus in Domestic Animals, Granada, Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011, 11, 583–587.

Pirumov, Kh., N., and S.A. Ananjan: Results of an Attempt of Immunization from Sandfly Fever. *Med. Parazit. (Mosk.)* 8, 242 (1939).

Sakhria, S.; Alwassouf, S.; Fares, W.; Bichaud, L.; Dachraoui, K.; Alkan, C.; Zoghalmi, Z.; de Lamballerie, X.; Zhioua, E.; Charrel, R.N. Presence of sandfly-borne phleboviruses of two antigenic complexes (Sandfly fever Naples virus and Sandfly fever Sicilian virus) in two different bio-geographical regions of Tunisia demonstrated by a microneutralisation-based seroprevalence study in dogs. *Parasites Vectors* 2014, 7, 476.

Shannon, E. (1912). The Source of Chaucer's Anelida and Arcite. *PMLA/Publications of the Modern Language Association of America*, 27(4), 461-485. doi:10.1632/456817

Wuerth JD, Habjan M, Wulle J, SupertiFurga G, Pichlmair A, Weber F. 2018. NSs protein of sandfly fever sicilian phlebovirus counteracts interferon (IFN) induction by masking the DNA-binding domain of IFN regulatory factor 3. *J Virol* 92:e01202-18.