



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

**Etude Bibliographique sur les maladies virales transmises par les
phlébotomes en Algérie (Phlébovirus)**

Présenté par :

EL HADJ TAHAR Ramzi

Soutenu le 22 juin 2022

Devant le jury :

Président(e) :	DJERBOUH A.	MCB	ISV Blida
Examineur :	NEBRI R.	MCB	ISV Blida
Promoteur :	LAFRI I.	MCA	ISV Blida
Co-promoteur :	MANSEUR H.	Doctorant	ISV Blida

Année : 2021 - 2022

Remerciements

Je tiens avant tout à exprimer ma reconnaissance à monsieur LAFRI Ismail. pour avoir accepté de m'encadrer et qui fut le premier à me faire découvrir le sujet qui a guidé mon mémoire.

Je souhaite également remercier monsieur MANSEUR Hemza. pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils méthodologiques.

Merci à Mme Djerbouh A. et à M. Nebri R. d'avoir accepté d'évaluer mon travail au sein du jury de soutenance.

Résumé

Les phlébotomes sont connus pour leur capacité à transmettre des parasites, bactéries et virus ces derniers sont négligés malgré qu'ils affectent les humains et les animaux dans de nombreux pays du monde et sont associés à des épidémies de cas fébriles humains dans le bassin méditerranéen notamment la région du Maghreb.

Dans ce travail, les phlébovirus (Toscana virus, Sicilian virus, Naples virus) sont passés en revue et leur importance médicale, leur distribution géographique, leur épidémiologie et leur propagation potentielle dans les pays du Maghreb et en particulier en Algérie sont discutées.

Les données sur les réservoirs vertébrés sont rares pour les phlébovirus. Le facteur actuellement connu pour limiter la propagation des maladies est principalement les zones de distribution des vecteurs potentiels qui sont principalement les phlébotomes du genre *Phlebotomus* mais pas exclusivement.

Mots clés :

Phlébotomes, phlébovirus, Toscana virus, Naples virus, Sicilian virus.

ملخص

يشتهر ذباب الرمل بقدرته على نقل طفيليات، بكتيريا وفيروسات، التي لا تزال مهمة رغم انها تصيب البشر والحيوانات في العديد من دول العالم كما انه يرتبط بأوبئة الحالات الحموية البشرية في حوض البحر الأبيض المتوسط وخاصة المنطقة المغربية.

في هذا العمل، يتم استعراض الفيروسات الوريدية (فيروس توسكانا، فيروس صقلية، فيروس نابولي) ومناقشة أهميتها الطبية وتوزيعها الجغرافي وعلم الأوبئة وانتشارها المحتمل في البلدان المغربية وخاصة في الجزائر.

البيانات عن خزانات الفقاريات نادرة بالنسبة للفيروسات الوريدية. والعامل المعروف حاليا بأنه يحد من انتشار الأمراض هو أساسا مناطق توزيع النواقل المحتملة التي هي أساسا ولكن ليس حصرا ذباب الرمل من جنس الفصد

الكلمات المفتاحية:

ذباب الرمل، الفيروسات الوريدية، فيروس توسكانا، فيروس صقلية، فيروس نابولي.

Abstract

Phlebotomine Sandflies are known for their ability to transmit parasites, bacteria and viruses, these are neglected, despite the fact that they affect humans and animals in many countries of the world and are associated with epidemics of human febrile cases in the Mediterranean basin, particularly the Maghreb region.

In this work, the phleboviruses (Toscana virus, Sicilian virus, Naples virus) are reviewed and their medical importance, geographical distribution, epidemiology and potential spread in the Maghreb countries and particularly in Algeria are discussed.

Data on vertebrate reservoirs are scarce for phleboviruses. The factor currently known to limit the spread of the diseases is mainly the distribution areas of the potential vectors which are mainly but not exclusively sandflies of the genus phlebotomus.

Key words :

Sandflies, Phlebovirus, Toscana Virus, Naples virus, Sicilian Virus.

Table des matières

Introduction	1
I. Généralités.....	2
I.1 Définition.....	2
I.2 Historique.....	2
I.3 Répartition géographique.....	2
I.4 Taxonomie.....	3
I.5 Morphologie.....	5
II. Source, contamination et transmission des phlébovirus	7
II.1 Réservoir	7
II.2 Contamination et transmission	7
III. Evolution clinique des phlébovirus chez l'Homme.....	9
IV. Diagnostic des phlébovirus	11
IV.1 Diagnostic indirect (Sérologie).....	11
IV.2 Diagnostic direct	12
IV.2.1 L'isolement	12
IV.2.2 La PCR	13
IV.2.3 La RT-PCR.....	13
IV.2.4 Séquençage	14
V. Les phlébovirus dans l'ancien et le nouveau monde	15
V.1 Les phlébovirus dans l'ancien monde	15
V.1.1 Les phlébovirus Naples et Sicilian	15
V.1.2 Le virus Toscana	16
V.1.3 Autres phlébovirus.....	16
V.2 Les phlébovirus dans le nouveau monde	17
V.2.1 Le virus Punta Toro :	17
V.2.2 Autres phlébovirus.....	18
VI. Les phlébovirus au Maghreb	19
VI.1 Tunisie	19
VI.2 Maroc	20
VII. Les phlébovirus en Algérie	21
VIII. Les vecteurs des phlébovirus (phlébotomes)	22
VIII.1 Définition	22

VIII.2 Taxonomie	22
VIII.3 Morphologie	23
VIII.4 Œuf	23
VIII.5 Larve	23
VIII.6 Nymphe	23
VIII.7 Adulte	23
VIII.8 Biologie des phlébotomes	24
VIII.9 Cycle de vie des phlébotomes	25
IX. Prophylaxie et méthodes de lutte contre les phlébotomes :	27
IX.1 Lutte anti vectorielle	27
IX.2 Méthodes	27
IX.2.1 Lutte chimique	27
Conclusion	29
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30

Liste des Figures

N°	Titre	Page
Figure 1	Distribution géographique des phlébovirus dans le bassin méditerranéen.	3
Figure 2	Organisation structurale des particules des phlébovirus.	6
Figure 3	Répartition géographique des dans l'Ancien Monde.	17
Figure 4	Répartition géographique des phlébovirus dans le nouveau monde	18
Figure 5	Une femelle de phlébotome adulte lors du repas sanguin	24
Figure 6	Cycle de vie des phlébotomes	25
Figure 7	Répartition géographique des phlébotomes au Maghreb	26

Liste des tableaux :

N°	Titre	Page
Tableau 1	Classification des phlébotomes d'algérie	22

Introduction :

Les phlébotomes sont de petits insectes suceurs de sang et des vecteurs importants de plusieurs agents pathogènes, compris des protozoaires, bactéries et virus, ce qui leurs donne une grande importance médicale et vétérinaire. **(Maroli et al., 2013).**

Parmi les maladies virales transmises par les phlébotomes, les infections aux phlébovirus sont les plus importantes, certaines d'entre elles peuvent provoquer des infections neuro-invasives, tandis que d'autres sont responsables d'un syndrome fébrile appelé fièvre à phlébotomes. L'incidence réelle des infections aux phlébovirus dans le bassin méditerranéen est toujours inconnue, Cependant, environ 250 millions de personnes y sont potentiellement exposées. **(Alkan et al., 2013).**

Les phlébotomes sont impliqués dans la transmission de plusieurs virus du genre Phlebovirus, qui comprend le virus Sicilien, Naples, Toscana. Et du genre Vesiculovirus (famille des Rhabdoviridae), qui comprend les virus de la stomatite vésiculaire, Chandipura et Ispahan. Cependant, les infections aux phlébovirus sont présentes dans le sous-continent indien, au Moyen-Orient, en Asie centrale et dans le bassin méditerranéen dont les pays du Maghreb – (Maroc, Algérie, Tunisie) font partie des régions les plus touchées par ces maladies. **(Maroli et al., 2013 ; Benallal et al., 2022).**

En Algérie, 25 espèces de phlébotomes ont été inventoriées jusqu'en 2018, contenant deux genres et sept sous-genres. Plusieurs espèces des deux genres Phlebotomus et Sergentomyia sont connues comme vecteurs de nombreux phlébovirus, des études entomologiques et sérologique réalisées sur des humains et des chiens ont montré la circulation de phlébovirus en Algérie. **(Benallal et al, 2022 ; Lafri et Bitam, 2021)**

Peu de données sont publiées sur la situation des phlébovirus dans le monde et particulièrement en Algérie. Les phlébovirus transmis par les phlébotomes sont négligés en comparant avec les leishmanioses transmises par les mêmes vecteurs.

L'objectif de cette étude est de fournir une vue d'ensemble sur l'épidémiologie et une mise à jour des infections virales transmises par les phlébotomes en Algérie, avec un accent particulier sur les humains

I. Généralités :

I.1 Définition :

Les phlébovirus sont des arbovirus de la famille des phénuiviridae, la majorité de ces virus sont essentiellement transmis par les phlébotomes et provoquent une maladie fébrile chez l'homme appelée couramment fièvre à phlébotomes. **(Bergren N.A. 2018)**.

I.2 Historique :

Historiquement, la fièvre à phlébotomes était principalement une maladie d'importance militaire, Alois Pick l'a décrite comme cas clinique en 1886, en 1905 Taussig l'a associée aux phlébotomes, En 1908, une commission militaire autrichienne a prouvé que l'agent de la fièvre à phlébotomes est transmis par la piqûre de *Phlebotomus pappataci* **(Ind Med gaz, 1913 ,Hukić et Irma 2009)**.

La maladie est connue depuis le début du 19ème siècle comme l'une des premières arboviroses identifiées, elle est également appelée fièvre à pappataci d'après le nom scientifique du premier vecteur connu de l'agent étiologique. **(Nicoletti et al., 1996)**.

Durant la deuxième guerre mondiale, la maladie a été reconnue pour la première fois chez les soldats américains lorsque le nombre des cas fébriles a augmenté durant leur séjour en Italie (fin avril 1943). L'étude du personnel militaire contaminé a conduit à l'isolement de deux virus : Sicilian et Naples. **(Dionisio et al., 2003)**.

Dans les années 1950, les États-Unis ont testés ces derniers sur des volontaires humains en tant qu'agent potentiel de guerre biologique. Plus récemment, les deux virus ont été répertoriés comme des virus importants pour le bioterrorisme. **(Mullen et Durden 2019)**

Quelques années plus tard, en 1971 un autre phlébovirus sous le nom de Toscana a été isolé dans les phlébotomes en Toscane, Italie. **(Marklewitz et al., 2020)**.

I.3 Répartition géographique :

Les phlébovirus transmis par les phlébotomes sont endémiques, ils ont une répartition mondiale, notamment dans les pays du bassin méditerranéen, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et dans certaines parties de l'Asie centrale et du Sud. **(Ergunay et al., 2014)**.

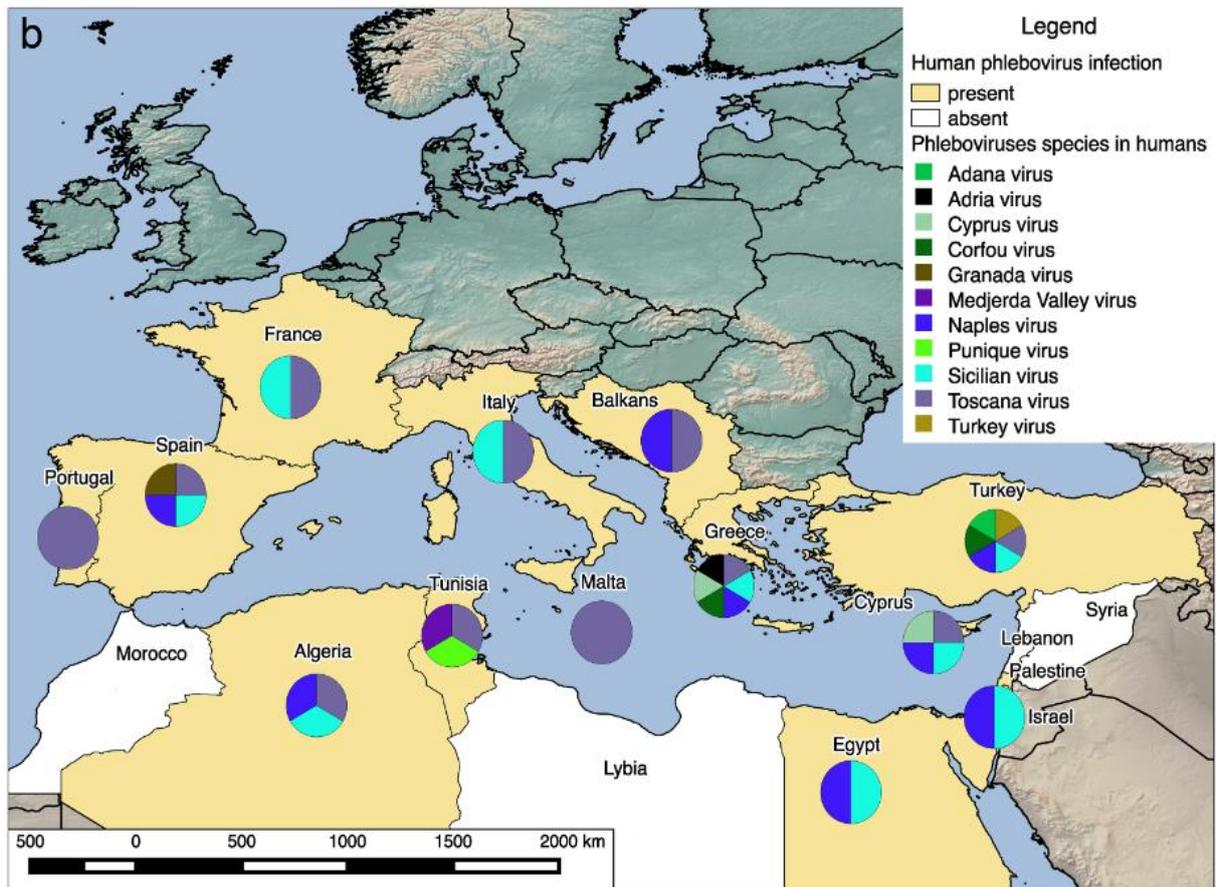


Figure 1 : Distribution géographique des phlébovirus dans le bassin méditerranéen. (Moriconi et al., 2017).

I.4 Taxonomie :

Taxonomie de la famille des phénuiviridae (Ordre des Bunyvirales). (Abudurexiti et al., 2019).

Genus	Species [¶]	Serotypes
Family Phenuiviridae		
<i>Phlebovirus</i>	<i>Bujaru phlebovirus</i>	Bujaru virus (BUJV) Munguba virus (MUNV)
	<i>Candiru phlebovirus</i>	Alenquer virus (ALEV) Ariquemes virus (ARQV) Candirú virus (CDUV) Itaituba virus (ITAV) Jacundá virus (JCNV)

	Maldonado virus (MLOV)
	Morumbi virus (MR(M)BV)
	Mucura virus (MCRV/MRAV)
	Nique virus (NIQV)
	Oriximiná virus (ORXV)
	Serra Norte virus (SRNV)
	Turuna virus (TUAV)
<i>Chilibre phlebovirus</i>	Cacao virus (CACV)
	Chilibre virus (CHIV)
<i>Frijoles phlebovirus</i>	Frijoles virus (FRIV)
	Joá virus (JOAV)
<i>Mukawa phlebovirus</i>	Mukawa virus (MKWV)
<i>Punta Toro phlebovirus</i>	Buenaventura virus (BUEV)
	Campana virus (CMAV)
	Capira virus (CAPIV)
	Coclé virus (CCLV)
	Leticia virus (LTCV)
	Punta Toro virus (PTV)
<i>Rift Valley fever phlebovirus*</i>	Rift Valley fever virus (RVFV)
<i>Salehabad phlebovirus</i>	Adana virus (ADAV)
	Adria virus (ADRV)
	Alcube virus
	Arbia virus (ARBV)
	Arumowot virus (AMTV)
	Bregalaka virus (BREV)
	Medjerda Valley virus (MVV)
	Odrénisrou virus (ODRV)
	Olbia virus (OLBV)
	Salehabad virus (SALV)
	Zaba virus (ZABAV)
<i>Sandfly fever Naples phlebovirus</i>	Arrábida virus (ARRV)

Uukuniemi phlebovirus

Balkan virus (BALKV)
Fermo virus (FERV)
Gordil virus (GORV)
Granada virus (GRV = GRAV)
Massilia virus (MASV)
Punique virus (PUNV)
Saddaguia virus (SADV)
Saint-Floris virus (SAFV)
sandfly fever Naples virus (SFNV)
Tehran virus (THEV)
Toscana virus (TOSV)
Zerdali virus (ZERV)
Chizé virus (CHZV)
EgAN 1825–61 virus (EGAV)
Fin V 707 virus (FINV)
Oceanside virus (OCV = OCEV)
Pontevès virus (PTVV)
St. Abbs Head virus (SAHV)
Uukuniemi virus (UUKV)
Zaliv Terpenyia virus (ZTV)

I.5 Morphologie :

Les phlébovirus sont des virus enveloppés sphériques d'environ 100 nm de diamètre, avec un génome à ARN simple brin tri-segmenté monocaténaire négatif.

Ils contiennent trois segments génomiques d'acide ribonucléique (ARN) : Segment L (Large), Segment M (Medium), Segment S (Small), qui codent pour l'ARN polymérase ARN-dépendante, les glycoprotéines d'enveloppe et la nucléoprotéine respectivement (**Alkan et al., 2013**)

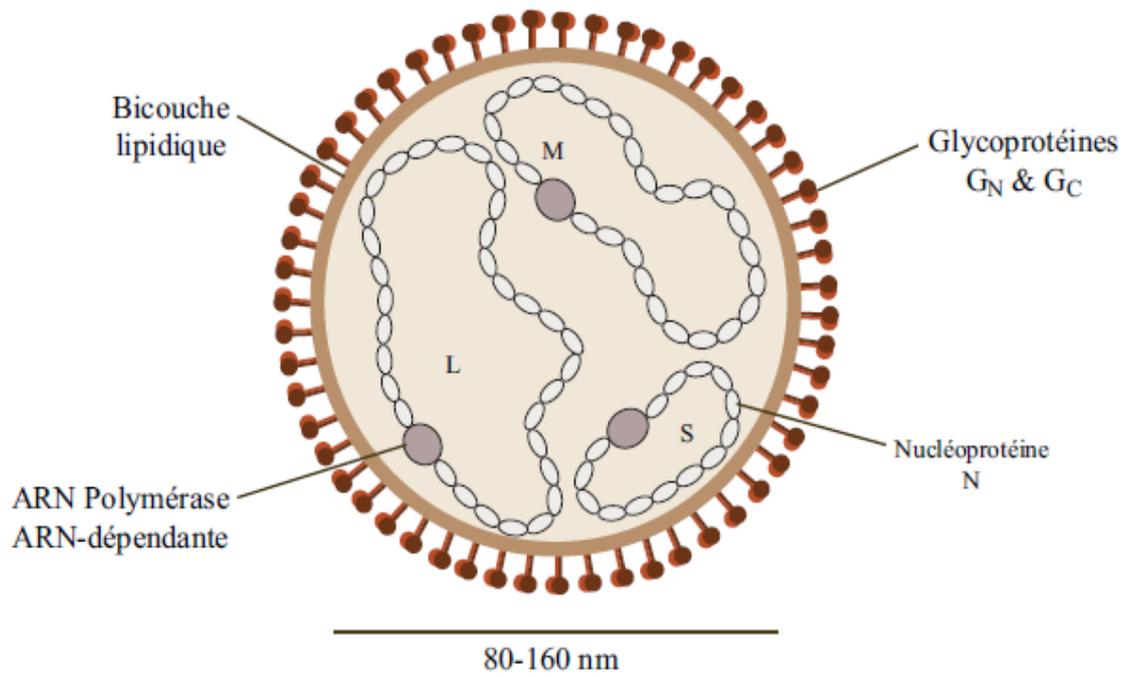


Figure 2 : Organisation structurale des particules des phlébovirus (Uckeley et *al.*, 2019).

II. Source, contamination et transmission des phlébovirus :

II.1 Réservoir :

Les réservoirs animaux des virus de la fièvre à phlébotomes n'ont pas été décrits, bien que des détections sporadiques ont été faites en Italie chez des moutons des souris de bois, des renards et des chauves-souris. **(Verani et al., 1988)**.

Les phlébovirus ont été identifiés et isolés chez les humains et les phlébotomes, les autres données rapportées pour les vertébrés non humains consistent en des résultats de séroprévalence sans preuve d'un rôle dans le cycle du virus dans la nature. **(Depaquit et al., 2010)**.

Les chiens sains ne sont pas très sensibles à l'infection par les phlébovirus et sont donc peu susceptibles de servir d'hôtes réservoirs pour ces virus dans leur habitat naturel. **(Muñoz, et al. 2020)**.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données suffisantes pour supporter l'hypothèse de la participation de l'homme ou des autres vertébrés comme réservoirs de phlébovirus, ils ne jouent donc pas un rôle important dans le cycle des phlébovirus, tandis que certains auteurs pensent que les phlébotomes sont des réservoirs primaires. **(Tesh et Modi, 1984)**.

II.2 Contamination et transmission :

Les phlébovirus sont des agents transmis par des tiques, des moustiques et des phlébotomes, la majorité d'entre eux utilisent les phlébotomes comme vecteurs de transmission entre les hôtes vertébrés lors du repas sanguin. **(Tesh R.B., 1988)**.

Les phlébotomes sont de petits insectes (1,5-3 mm), délicats et poilus ; les femelles adultes ont besoin d'au moins un repas de sang pour permettre le développement des œufs. **(Maroli et al., 2013)**.

La transmission des phlébovirus chez l'homme résulte d'un contact direct suite à une piqûre des phlébotomes femelles infectées. **(Ayhan et al., 2021)**.

Les phlébotomes peuvent s'infecter en piquant une personne infectée à n'importe quel moment entre 48 heures avant et 24 heures après l'apparition de la fièvre. Une fois que le

virus est transmis, il a besoin de 7 à 10 jours pour incuber, la mouche des sables reste infectée à vie. **(T. Editors of Encyclopaedia 2022)**

La circulation des phlébovirus transmis par le phlébotome dans la nature n'est pas clairement connue, la présence du virus chez les phlébotomes mâles (non successeurs de sang) capturés dans la nature, ainsi que les études de laboratoire ont démontré le passage vertical des virus à la progéniture. **(Tesh et Modi., 1987 ; Ciufolini et al., 1989)**

La transmission horizontale des mâles infectés aux femelles non infectées par accouplement a été également signalée. **(Nicoletti L.,2014).**

Des études expérimentales ont démontré la transmission transovarienne et sexuelle du virus Toscana entre les phlébotomes, mais ces modes de transmission ne sont pas assez efficaces pour le maintien de ces virus dans la nature. **(Tesh et al, 1992 ; Maroli et al, 1993).**

La transmission non virémique connue chez les tiques, les moustiques et les mouches noires n'a pas encore été démontrée chez les phlébotomes. **(Labuda et al., 1993 ; Mead et al, 2000).**

Bien que différents facteurs peuvent influencer la diffusion des maladies transmises par les phlébotomes, l'étendue et la densité des vecteurs sont considérées comme les facteurs de risque les plus importants pour l'émergence des infections par les phlébovirus dans le bassin méditerranéen et en Europe continentale. **(Medlock et al., 2014).**

III. Evolution clinique des phlébovirus chez l'Homme :

Le tableau clinique de la fièvre a phlébotomes ressemble à celui de la grippe, mais sans signes d'inflammation aiguë des voies respiratoires qui accompagnent généralement cette dernière. **(SABIN A.B, 1944)**

La présentation clinique des infections par le virus sicilien et le virus de Naples est identique. Après une période d'incubation de 3 à 6 jours, le début de la maladie est caractérisé par une fièvre allant de 38 à 40°C, des maux de tête, des douleurs rétro-orbitaires, une photophobie, des douleurs généralisées, des malaises et des frissons. Le visage peut être boursoufflé, les vaisseaux de la conjonctive injectés, la photophobie peut être présente et s'accompagner d'une douleur oculaire intense lors du mouvement des yeux, un léger érythème rosâtre peut être observé sur les épaules et le thorax, les piqûres de phlébotomes peuvent également être identifiées sur la peau. Bien que la lymphadénopathie et l'hépatosplénomégalie soient rares, la rate peut être palpable chez certains patients. Des douleurs abdominales, un inconfort, une diarrhée ou une constipation peuvent également survenir.

La durée de la fièvre est de 2 à 4 jours, mais peut s'étendre jusqu'à 11 jours. Après la phase fébrile, on observe une fatigue accompagnée d'un pouls lent et d'une tension artérielle souvent inférieure à la normale, la convalescence est parfois lente, la faiblesse, les étourdissements, la diarrhée et la dépression se poursuivant pendant encore dix jours ou plus. **(Ergunay et al, 2014).**

Au cours d'études sur le terrain, en 1971, sur l'écologie des arbovirus, un nouveau phlébovirus a été isolé en Italie et a été nommé Toscana d'après la région où les phlébotomes ont été collectés, contrairement aux autres phlébovirus le virus Toscana présente également un tropisme pour le système nerveux central ; il représente une cause fréquente de méningites et d'encéphalites au cours de la saison chaude. **(Es-Sette et al, 2016).**

Le virus a une incubation d'au moins cinq jours et commence par les symptômes classiques de la fièvre a phlébotomes, avec des maux de tête 2 à 4 jours avant l'apparition de symptômes plus graves, une fièvre élevée (> 38 °C), douleurs musculaires, une rigidité du

cou et un signe de Kernig positif. Une confusion mentale et une léthargie peuvent également survenir. **(Nicoletti et al., 1996).**

La majorité des infections par le virus Toscana sont asymptomatiques, les cas cliniques rapportés présentent le plus souvent des symptômes de type grippal avec un fort neurotropisme, fièvre, photophobie, maux de tête, yeux rouges et raideur de la nuque. **(Depaquit et al., 2010, Peyrefitte et al., 2005).**

Le virus Toscana est désormais reconnu comme l'un des plus importants agents étiologiques de la méningite, méningo-encéphalite ou encéphalite dans les pays endémiques.

L'évolution clinique est généralement bénigne sans séquelles neurologiques, mais les infections du système nerveux peuvent être sévères chez certains patients. **(Dionisio et al., 2003).**

Des cas rares de méningoencéphalite à virus Toscana chez des patients présentant des symptômes inhabituels et des complications potentiellement mortelles ont été décrits en Italie. **(Baldelli et al., 2004).**

Des études expérimentales ont rapporté une plus grande étendue des symptômes neurologiques que celle initialement identifiée. D'autres manifestations neurologiques telles que la surdité, des altérations persistantes de la personnalité, des fasciites et des myosites, ainsi que des troubles de la parole et des parésies ont été signalées. **(Pauli et al., 1995 ; Martínez-García et al., 2008 ; Serata et al., 2011).**

IV. Diagnostic des phlébovirus :

Le diagnostic de la fièvre du phlébotome est souvent basé sur les symptômes cliniques dans les régions endémiques et sur les tests de laboratoire. **(Ergunay K.,2014).**

L'interaction entre la virémie et l'immunité de l'hôte permet de diagnostiquer toutes les infections virales.

Pour les infections à phlébovirus, les composantes virales et immunitaires sont des cibles fiables pour le diagnostic. Cependant, la détermination exacte des meilleures cibles, n'a pas été systématiquement établie pour la plupart des souches de phlébovirus

En général, le virus entier, l'acide nucléique et les antigènes sont plus susceptibles d'être détectés dans les premiers jours suivant l'apparition des symptômes, lorsque la virémie est élevée, par la suite leur utilité diminue et devient plus sporadique. **(Charrel R., 2016).**

IV.1 Diagnostic indirect (Sérologie) :

La sérologie pour toutes les infections virales est largement utilisée pour le diagnostic aigu de première ligne. Les tests ELISA et IFA pour la détection d'IgM et d'IgG, sous forme de kits ou en interne, sont fréquemment utilisés lors des enquêtes sérologiques sur les phlébovirus. En outre, il est de plus en plus évident que les approches sérologiques pour la déduction des infections à phlébovirus sont étonnamment spécifiques et offrent une plus grande sensibilité pour la détection des infections aiguës que ce qui était connu auparavant. **(Billioud et al., 2018 ; Ergunay et al., 2012).**

La détection d'anticorps permet de déduire la présence d'une infection à phlébovirus dans une durée plus longue. L'IgM est généralement détectable très tôt dans la semaine qui suit le début de la maladie et continue d'être détectable pendant des semaines et des mois, rendant les IgM une excellente référence pour la déduction d'une infection aiguë. **(Nicoletti L.,2014).**

Les IgG et les anticorps neutralisants augmentent au cours des premières semaines et restent détectables pendant des années après l'infection, ce qui rend ces anticorps des indicateurs exceptionnels de la séroprévalence. **(Tesh et al., 1976).**

En général, une augmentation d'au moins quatre fois du taux d'anticorps entre deux sérums appariés permet de diagnostiquer une infection aiguë. Le sérum humain et le liquide cérébro-spinal sont les types d'échantillons les plus couramment soumis à des analyses ; cependant, les tissus post-mortem, le sang total et l'urine peuvent également être utiles, notamment pour les méthodes de détection directe. **(Li et al., 2019 ; Blitvich B., 2016).**

IV.2 Diagnostic direct :

IV.2.1 L'isolement :

L'isolement du virus peut être effectué *in vitro* ou *in vivo*, l'échantillon de choix pour l'isolement du virus Toscana est le liquide cérébro-spinal prélevé au stade précoce de l'infection (2 à 3 jours après l'apparition des symptômes), on peut également utiliser le sang ou le plasma comme échantillons supplémentaires. **(Charrel et al., 2005).**

Les premières tentatives d'isolement du virus à partir d'échantillons biologiques ont été réalisées *in vivo*, par injection intracrânienne de spécimens chez la souris. Par la suite, le TOSV a été cultivé en culture cellulaire où le virus peut se répliquer efficacement.

De nombreuses lignées cellulaires de mammifères, telles que VeroE6, CV-1, BHK-21 et SW13, sont de bons substrats pour la répllication du virus, provoquant un effet cytopathologique cellulaire (ECP) des altération morphologiques et biochimiques en quelques jours.

(Charrel et al., 2005 ; Verani et al., 1984).

Cependant, des analyses complémentaires sont nécessaires pour identifier le virus. À cette fin, des tests indirects IFA ou IB peuvent être réalisés sur des cellules infectées en utilisant des sérums spécifiques. Afin d'obtenir un diagnostic rapide et précis de l'infection par le TOSV, les procédures d'isolement viral ne sont pas systématiquement utilisées en raison du temps nécessaire. De plus, l'isolement ne conduit pas toujours à la croissance du virus, en fonction du prélèvement et du stockage appropriés de l'échantillon. Ainsi, le diagnostic sérologique, ainsi que le diagnostic moléculaire direct, sont plus avantageux. Cependant, l'isolement du virus reste très important en cas d'apparition de nouvelles variantes virales qui pourraient ne pas être reconnues par des amorces spécifiques. **(Cusi et Savellini, 2011).**

IV.2.2 La PCR :

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique de laboratoire utilisée *in vitro* pour amplifier des régions spécifiques d'un brin d'ADN des millions de fois afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier.

La PCR implique une série de cycles répétitifs comprenant trois étapes principales :

- Dénaturation de l'ADN double brin.
- Hybridation des amorces oligonucléotidiques spécifiques.
- Extension des amorces pour amplifier la région d'ADN d'intérêt. **(CK-12, 2016)**

IV.2.3 La RT-PCR :

Par rapport à d'autres méthodes, la détection de l'acide nucléique viral est un outil de diagnostic qui fournit des résultats plus rapides et plus précis. Cependant, certains aspects doivent être gardés à l'esprit afin d'obtenir des résultats fiables, comme le moment du prélèvement de l'échantillon, puisque le génome du virus Toscana n'est détectable dans le LCR que pendant 2 à 3 jours après l'apparition des symptômes.

La PCR par transcription inverse (RT-PCR) a été développée pour amplifier, isoler ou identifier des séquences d'ARN. Le principe est de convertir l'ARN en sa séquence d'ADN complémentaire par la transcriptase inverse, de synthétiser un second brin avec l'ADN polymérase, et enfin de générer une molécule d'ADN qui peut être amplifiée par PCR de manière classique. **(Rashtchian, 1994)**

Le segment S du TOSV représente une bonne cible pour la réaction RT-PCR. En fait, des amorces sélectionnées sur le gène de la nucléoprotéine (N) ont fourni les meilleurs résultats. Cependant, la réaction RT-PCR standard n'est parfois pas suffisante pour détecter le virus en raison de la faible quantité présente dans l'échantillon clinique. Par conséquent, une autre PCR nichée est nécessaire pour améliorer la sensibilité du test.

La RT-PCR nichée est basée sur des amorces dégénérées, couvrant une partie du gène de la polymérase (L). **(Sánchez-Seco et al., 2003)**

L'avantage de la RT-PCR est la détection rapide et simultanée de différents virus présents dans un échantillon ; cependant, il nécessite le séquençage de l'amplicon afin de caractériser l'agent étiologique dans l'échantillon. **(Cusi et Savellini, 2011)**

IV.2.4 Séquençage :

Lors d'épidémies virales, les méthodes de diagnostic moléculaire telles que la RT-PCR en temps réel permettent d'identifier l'agent pathogène et éventuellement en cas d'épidémie. Cependant, l'enquête sur l'épidémie doit également déterminer les groupes de patients et la voie de dissémination de l'agent causal.

Les technologies de séquençage à haut débit offrent la possibilité d'obtenir rapidement la séquence complète des génomes des agents pathogènes. Le séquençage du génome entier des virus est notamment un outil puissant pour le développement de nouveaux traitements et vaccins, pour l'étude de l'évolution des virus et de leur association génétique aux maladies ou pour le suivi des épidémies.

L'une des principales méthodes de HTS est séquençage par amplification PCR, qui est une méthode bien définie consistant en une amplification spécifique du génome viral par PCR avant séquençage. Elle est facilement applicable sur un grand nombre d'échantillons dans le cadre d'une utilisation de routine, et particulièrement pertinente pour les échantillons contenant une très faible quantité de matériel génétique viral. **(Maurier et al., 2019).**

V. Les phlébovirus dans l'ancien et le nouveau monde :

Les phlébovirus ont été principalement signalés dans la région méditerranéenne. Ces virus sont exclusivement transmis par des phlébotomes des genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia* dans l'Ancien Monde et par des espèces du genre *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde. **(Marklewitz et al, 2020).**

Les infections par les phlébovirus transmis par des phlébotomes sont associées aux phlébovirus (*Naples* et *Sicilian* et *Toscana*) dans l'ancien monde et aux (*Alenquer*, *Candiru*, *Chagres*, *Cocle*, *Echarate*, *Maldonado* et *Punta Toro*) dans le nouveau monde. **(Lambert et Hughes, 2021).**

V.1 Les phlébovirus dans l'ancien monde :

V.1.1 Les phlébovirus Naples et Sicilian :

Les phlébovirus Sicilian et Naples sont largement répandus en Europe méridionale, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie méridionale et centrale, et sont transmis par les phlébotomes (*Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus perfiliewi*). Il a été récemment suggéré que les infections par le SFSV et le SFNV ont diminué ou disparu après les années 1940 dans les pays qui ont réalisé des programmes d'éradication du paludisme par pulvérisation d'insecticide. Cela signifierait que le programme de pulvérisation a été efficace pour réduire la population de Phlébotomes à des niveaux où la transmission du virus est devenue minimale. De plus une récente enquête sérologique menée en Israël auprès de trois groupes de soldats en bonne santé a montré que les titres d'anticorps du SFSV et du SFNV augmentaient avec l'âge. **(Tesh et Papaevangelou, 1977 ; Nicoletti et al., 1996 ; Cohen et al., 1999)**

V.1.2 Le virus Toscana :

Le virus Toscana a été isolé pour la première fois en Italie en 1971, et sa présence a été confirmée dans de nombreux pays européens et africains. Il a fallu 12 ans pour découvrir qu'il est capable d'infecter les humains et de provoquer non seulement la fièvre à phlébotomes, mais aussi des infections plus graves caractérisées par un neurotropisme telles que la méningite et l'encéphalite. **(Charrel et al., 2005)**

Sur le plan phylogénétique, les séquences génomiques du virus Toscana peuvent être regroupées en trois lignées : Lignée A (Italie, France, Algérie, Tunisie, Turquie), lignée B (France, Espagne, Portugal, Maroc, Turquie), et lignée C (Croatie, Grèce). Bien que les vecteurs des virus des phlébotomes soient *Phlebotomus perfiliewi* et *Phlebotomus perniciosus*, le Virus Toscana a été également isolé chez d'autres espèces, notamment *Sergentomyia minuta*, *Phlebotomus longicuspis*, *Phlebotomus sergenti*, et *Phlebotomus neglectus*. **(Tetsuro et Ikegami, 2021)**

V.1.3 Autres phlébovirus :

La dernière décennie a été marquée par la découverte d'un grand nombre de phlébovirus transmis par les phlébotomes de l'ancien monde. Bien que la plupart d'entre eux ne sont pas encore classés ou répertoriés par l'ICTV, ils appartiennent tous à l'une des trois espèces susmentionnées : Naples, Sicilian ou Salehabad.

Le virus Salehabad est un phlébovirus reconnu dans l'Ancien Monde, il comprend les sérotypes Salehabad et Adria. Le virus Salehabad a été isolé dans des phlébotomes collectés dans une zone rurale en Iran en 1959. Un autre phlébovirus nommé Adana a été isolé dans les phlébotomes autour de l'Anatolie méditerranéenne en Turquie, Il est phylogénétiquement lié aux sérotypes Salehabad et Arbia et a été proposé comme membre du complexe Salehabad. **(Palacios et al., 2013, Alkan et al., 2015)**

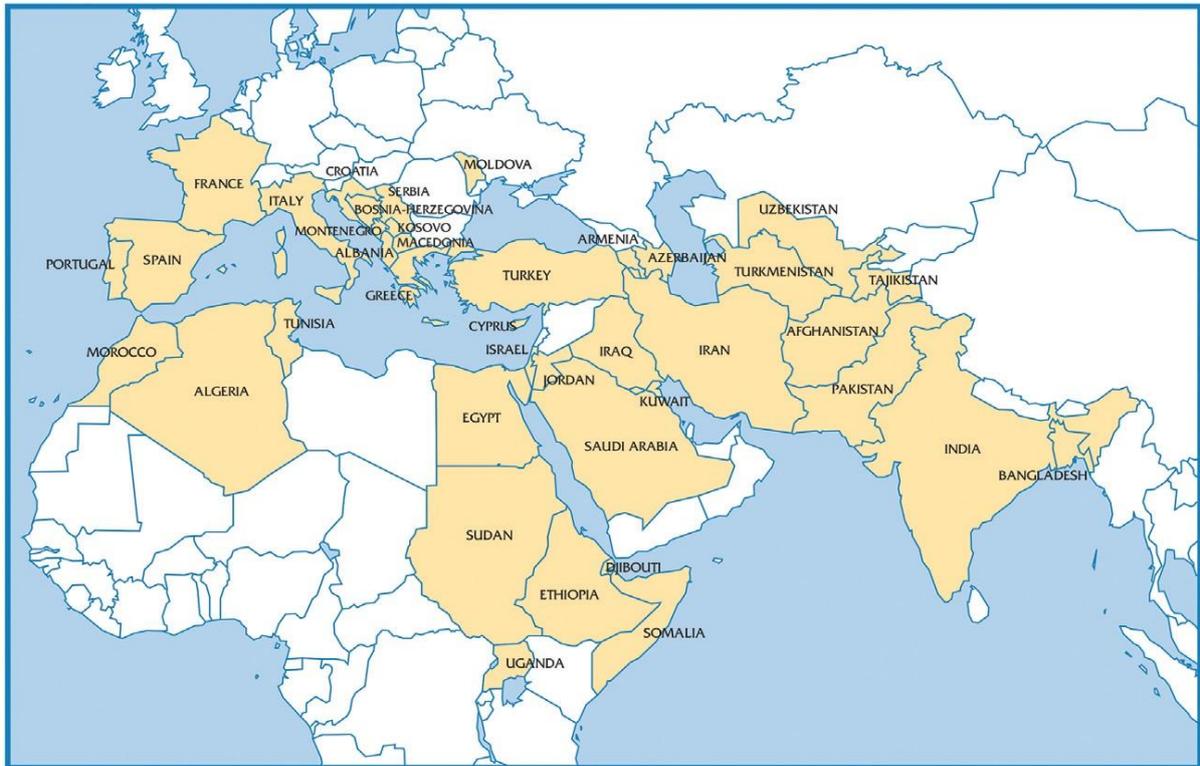


Figure 3 : Répartition géographique des phlébovirus dans l'Ancien Monde.
(Ergunay K, 2014).

V.2 Les phlébovirus dans le nouveau monde :

V.2.1 Le virus Punta Toro :

Sur le plan médical, il représente le phlébovirus le plus important en Amérique. Le virus de Punta Toro a été identifié pour la première fois au Panama, en 1966. Et pour la deuxième fois dans le sang d'un entomologiste lors d'une collecte d'insectes sur le terrain dans la zone forestière de la province de Darien au Panama. (Palacios et al., 2015).

Jusqu'à présent, le virus Punta Toro n'a été décrit qu'en Amérique centrale où plusieurs souches du virus ont été isolées chez les phlébotomes *Lutzomyia* (*Nyssomyia trapidoi*) et *Lutzomyia* (*Nyssomyia ylephiletor*) (Depaquit et al., 2010)

V.2.2 Autres phlébovirus

Un grand nombre de phlébovirus ont été isolés de phlébotomes au Brésil, au Panama et au Pérou. Plusieurs virus ont été classés dans l'un des cinq complexes suivants : Punta Toro, Candiru, Bujaru, Tapara et Frijoles. Cependant, ceux qui n'ont pas été classés ont été inclus dans la catégorie des espèces provisoires. **(Palacios et al., 2011)**

Un nouveau sérotype de l'espèce Punta Toro nommé « Cocle virus » a été isolé du sérum d'un patient fébrile dans la province de Cocle, au Panama, en 2009. **(Palacios et al., 2015)**

Les virus Oriximina, Turuna et Ariquemes (espèces Candiru) ont été isolés de phlébotomes *Lutzomyia* sp au Brésil et le virus Nique a été isolé de *Lutzomyia panamensis* au Pérou. **(Palacios et al., 2011)**

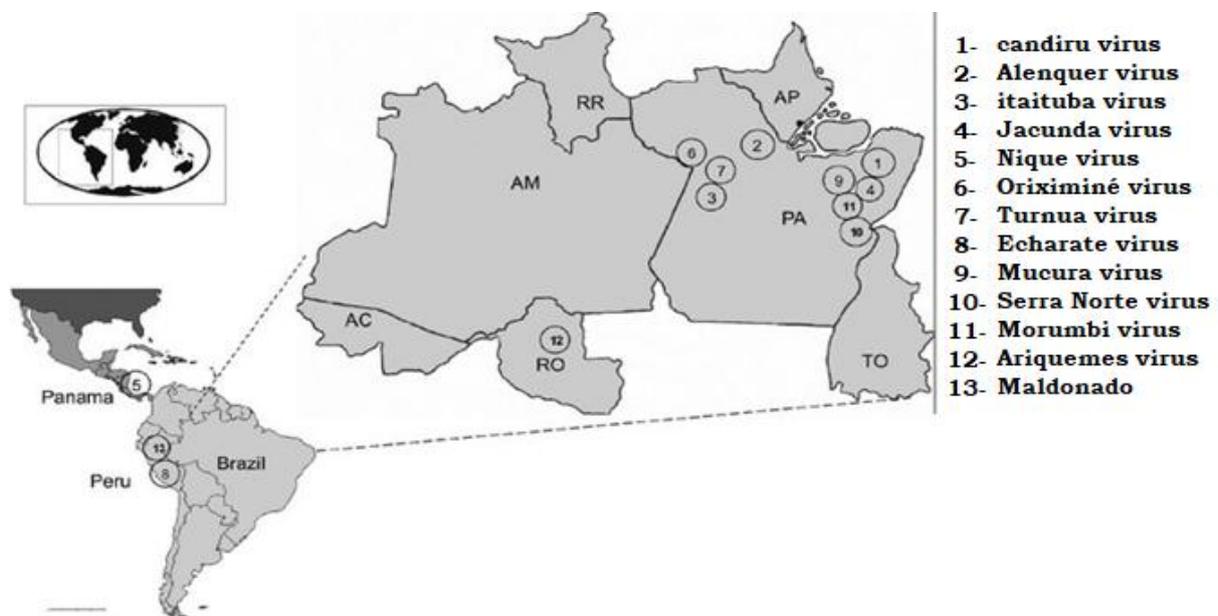


Figure 4 : Répartition géographique des phlébovirus dans le nouveau monde.

(Palacios et al., 2011)

VI. Les phlébovirus au Maghreb :

Des études expérimentales ont montré que les phlébovirus transmis par les phlébotomes ne sont pas seulement limités géographiquement au sud de l'Europe, mais ils sont également présents en Afrique du Nord.

VI.1 Tunisie :

En Tunisie, des anticorps neutralisants contre le virus sicilien ont été détectés dans le sérum de certains patients présentant un syndrome fébrile. Un cas d'infection par le virus sicilien chez un touriste allemand revenant de Tunisie a été signalé. **(Tesh et al, 1976 ; Pauli et al, 1995)**

Deux phlébovirus appartenant au complexe Naples ont été isolés en Tunisie, les virus Toscana et Punique et un autre provisoirement nommé virus Utique et appartenant au complexe Sicilien ont été génétiquement détectés en Tunisie mais n'ont pas encore été isolés. **(Bahri et al, 2011)**

Une étude séro-épidémiologique récente menée dans le gouvernorat de Bizerte (nord de la Tunisie) a montré que les virus Toscana et Punique pouvaient tous les deux infecter les populations humaines, bien que le virus Toscana soit beaucoup plus répandu dans le pays. **(Sakhria et al, 2013)**

En 2013, une étude épidémiologique menée dans différentes régions a conduit à l'identification de différents phlébovirus regroupés en un seul groupe clairement distinct du virus Massilia et du virus Granada, mais étroitement apparenté. Ce nouveau virus putatif, provisoirement appelé virus *Saddaquia* est largement distribué en Tunisie. Avec les virus *Toscana*, *Punique*, et *Utique*. **(Fares et al., 2015).**

Une étude sérologique menée en 2014 en raison de la présence de plusieurs cas inexplicables de méningite dans les hôpitaux tunisiens ont été confirmés comme étant dus au TOSV. Cette étude confirme, pour la première fois, l'implication du TOSV dans une affection neurologique en Afrique du Nord. L'incidence de cette implication en Tunisie est conforme aux observations faites dans d'autres pays méditerranéens. **(Fezaa et al., 2014).**

VI.2 Maroc :

Dans le centre du Maroc, des études sérologiques ont montré que le sérum de quelques individus contenait des anticorps contre les phlébovirus Sicilian et Naples respectivement. Une autre étude a rapporté la présence d'anticorps anti-virus sicilien chez des rongeurs et des insectivores (**Tesh et al, 1976 ; Chastel et al, 1982**).

Récemment, l'ARN du virus Toscana a été détecté dans des phlébotomes collectés dans la province de Sefrou. (**Es-Sette et al, 2012**).

En 2016, une étude épidémiologique dans quatre provinces au Maroc a signalé l'existence du virus Toscana dans le nord, le centre et le sud du pays.

L'abondance et la variété des phlébotomes au Maroc, avec un climat modéré, favorisent la circulation à long terme du virus Toscana, et potentiellement d'autres phlébovirus transmis par les phlébotomes. (**Es-Sette et al., 2016**).

VII. Les phlébovirus en Algérie :

Lors des études sérologiques sur l'épidémiologie de la fièvre du phlébotome en 1976, les anticorps neutralisants contre les phlébovirus Sicilien et Naples n'ont pas été trouvés dans le sud-est de l'Algérie **(Tesh et al., 1976)**

En juillet 2006, une étude sur les phlébovirus réalisée sur des phlébotomes piégés à Larbaa Nath Iraten à Tizi Ouzou, a conduit à l'identification par ARN du virus sicilien.

Ainsi que le nombre élevé de tests sérologiques positifs sur des échantillons de personnes saines pour les anticorps du virus sicilien dans la même région constitue des preuves sur la présence du virus sicilien en Algérie. **(Izri et al., 2008)**

En 2007, une collecte de phlébotomes organisée à Tizi ousou et Bou ismail a permis d'identifier l'ARN du virus de type Naples chez *Phlebotomus longicuspis* et la seconde était positive pour l'ARN du virus de type Sicilien chez *Phlebotomus papatasi*. **(Moureau et al., 2010).**

En 2013, le virus Toscana a été isolé pour la première fois à Draa El Mizan, à Tizi ousou. Plus récemment, en janvier et février 2014, une étude sérologique réalisée sur les sérums de 93 chiens de garde résidant dans 11 localités différentes de la wilaya de Tizi Ouzou et de la wilaya de Béjaïa ont conduit à la détection d'anticorps neutralisants ciblant le virus Toscana. **(Alkan et al., 2015, Tahir et al., 2016).**

Plus récemment une étude du rôle des phlébotomes dans la circulation des phlébovirus a révélé dans la région de Blida la présence d'un phlébovirus décrit pour la première fois en Algérie, le Punique virus. **(Belabiod D., 2018).**

VIII. Les vecteurs des phlébovirus (phlébotomes) :

VIII.1 Définition :

Les phlébotomes sont de petits insectes suceurs de sang qui se nourrissent de divers hôtes, et agissent potentiellement comme vecteurs d'agents pathogènes responsables de maladies humaines et animales dans le monde entier. **(Maroli et al., 2013).**

VIII.2 Taxonomie :

Embranchement des Arthropodes.

Classe des Insectes.

Ordre des Diptères.

Sous-ordre des Nématocères.

Famille des Psychodidae.

Sous familles des Phlebotominae.

Cette sous famille est divisée en six genres dont trois comportent des espèces hémaphotrophes, phlebotomus, lutzomya, sergentomyia. **(Killick-Kendrick, 1999).**

Tableau 1 : classification des phlébotomes d'algérie : (Lafri et Bitam, 2021).

Genres	Espèces
Phlebotomus	<i>Phlebotomus papatasi</i>
	<i>Phlebotomus bergeroti</i>
	<i>Phlebotomus sergenti</i>
	<i>Phlebotomus alexandri</i>
	<i>Phlebotomus chabaudi</i>
	<i>Phlebotomus kazeruni</i>
	<i>Phlebotomus ariasi</i>
	<i>Phlebotomus chadlii</i>
	<i>Phlebotomus perniciosus</i>
	<i>Phlebotomus longicuspis</i>
	<i>Phlebotomus langeroni</i>
	<i>Phlebotomus perfliewi</i>
	<i>Phlebotomus mascittii</i>
	<i>Phlebotomus hirtus</i>
Sergentomyia	<i>Sergentomyia minuta parroti</i>
	<i>Sergentomyia fallax</i>
	<i>Sergentomyia antennata</i>
	<i>Sergentomyia schwetzi</i>
	<i>Sergentomyia eremitis</i>
	<i>Sergentomyia lewisi</i>
	<i>Sergentomyia dreyfussi</i>
	<i>Sergentomyia clydei</i>
	<i>Sergentomyia christophersi</i>
	<i>Sergentomyia hirta</i>
<i>Sergentomyia tiberiadis</i>	

VIII.3 Morphologie :

Le développement des phlébotomes comporte une métamorphose complète comprenant les stades : œuf, larve, nymphe et adulte.

VIII.4 Œuf :

Les œufs mesurent moins de 0,5 mm de long et sont déposés individuellement ou en grappes de 10 à 100 ou plus. Les œufs nouvellement déposés sont presque blancs et se mélangent progressivement pour prendre une couleur beige ou brun foncé. **(Mullen et Durden, 2019).**

VIII.5 Larve :

Se sont des larves terrestres qui passent par quatre stades pour atteindre une longueur de 10 mm, avec un corps grisâtre clair, une tête sombre et de longues soies caudales. La tête, le thorax et l'abdomen portent de nombreuses soies clavées proéminentes qui peuvent être utiles pour l'identification. La tête est complète et prognathe, avec des ocelles latéraux, des antennes courtes, et des mandibules lourdes et dentées qui s'opposent à un mentum lourd, plat et dentelé, le corps est constitué de trois segments thoraciques et de sept segments abdominaux **(Mullen et Durden, 2019).**

VIII.6 Nymphe :

La nymphe mesure 3 mm de long et elle est de forme cubique, avec des antennes, des pattes et des ailes étroitement accolées et visibles à travers l'enveloppe de la nymphe. Au départ, la puppe est de couleur jaunâtre pâle, mais elle s'assombrit au fur et à mesure que la cuticule bronze et durcit. Le prothorax porte une paire d'organes respiratoires organes respiratoires tubulaires courts et l'abdomen possède de nombreuses soies et épines. **(Izri et al., 2006, Mullen et Durden, 2019).**

VIII.7 Adulte :

Les phlébotomes sont des insectes de très petite taille, de 2 à 3 mm de long, à peine visibles à l'œil nu, de couleur jaune pâle à brun et au corps et allongé, couvert d'une vestiture

épaisse qui leur permet un vol silencieux. La tête est petite et hypognathe, avec des yeux sombres et bien visibles, mais sans ocelles. Les antennes longues et minces, de 12 à 16 segments et sont similaires chez les mâles et les femelles. Les segments sont étroitement couverts de soies courtes et chaque segment possède un verticille de soies longues. Le thorax est fortement bosselé. Les ailes sont grandes, largement ovales à elliptiques ou pointues, avec de longues écailles étroites bordant les nervures. L'abdomen est composé de six à huit segments. Les organes génitaux mâles sont bien visibles et sont essentiels pour identifier la plupart des espèces. (Izri et al., 2006, Léger & Depaquit, 2001).



Figure 5 : Une femelle de phlébotome adulte lors du repas sanguin (ECDC,2020).

VIII.8 Biologie des phlébotomes :

En général, les deux sexes de phlébotomes se nourrissent de sucres végétaux et éventuellement de miellat de pucerons et de coccidés. Dans des études menées par Chaniotis en 1974, il a été démontré que certains sucres sont préférés à d'autres, ce qui pourrait signifier que les préférences pour des plantes particulières peuvent restreindre la distribution des phlébotomes. (Lewis et Domoney, 1966).

Seules les phlébotomes femelles se nourrissent de sang, qui est considéré comme une source de protéines nécessaires pour le développement des œufs. Les mâles sont attirés par les femelles lorsqu'elles se nourrissent et s'accouplent avec elles même lorsque les femelles prennent un repas de sang. Lorsqu'ils recherchent de la nourriture, les phlébotomes ont normalement un vol caractéristique. Et une durée de vie qui varie de deux semaines à deux mois pour les femelles, alors que pour les mâles elle est plus courte. (Rosabal & Trejos, 1965, Chaniotis et al., 1971).

VIII.9 Cycle de vie des phlébotomes :

Le développement des phlébotomes a lieu dans des sols riches en matières organiques provenant généralement de matières fécales de lagomorphes ou de rongeurs. Dans des conditions optimales, le développement de l'œuf au statut d'adulte nécessite 4 à 6 semaines. Certaines espèces entrent en diapause en hiver sous forme de larves de stade 4. Les phlébotomes recherchent leurs hôtes après le coucher du soleil et se reposent pendant la journée dans des endroits sombres, suffisamment frais et humides, comme les fissures et les trous dans les murs en pierre, les caves sombres ou les bâtiments d'élevage. (Lewis J., 1971).

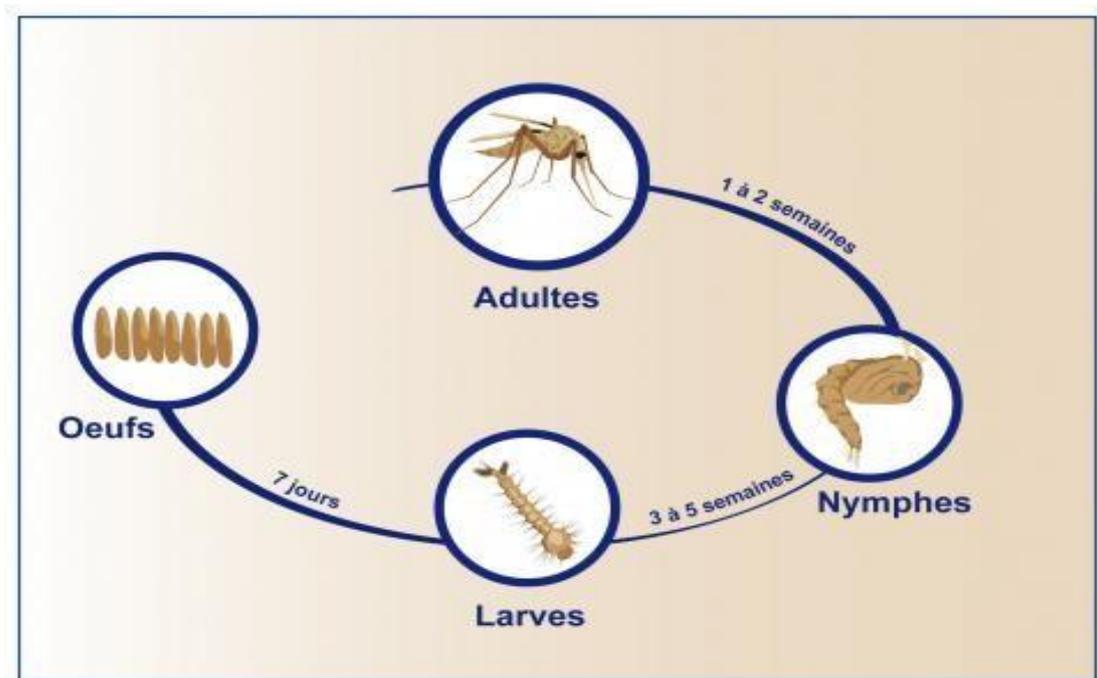


Figure 6 : Cycle de vie des phlébotomes (Anonyme, 2020).

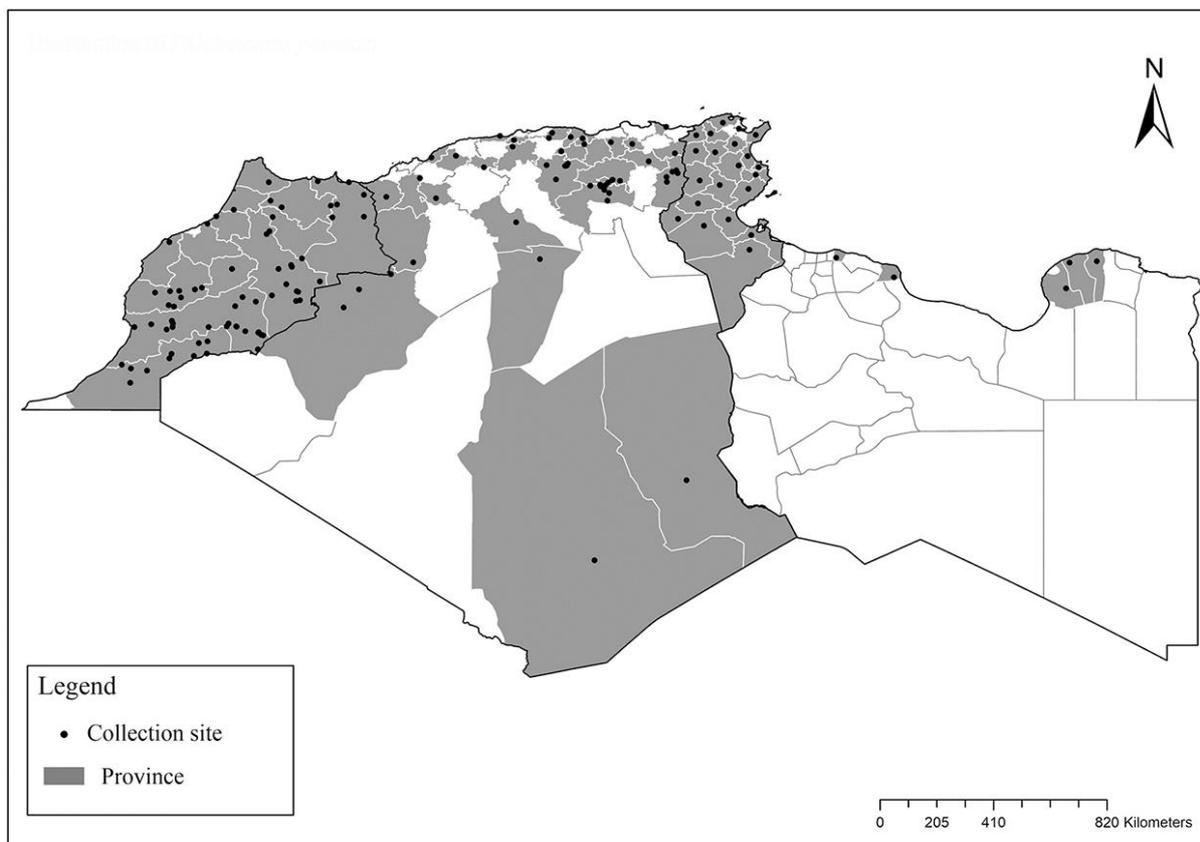


Figure 7 : Répartition géographique des phlébotomes au Maghreb. (Benallal et al.,2022)

IX. Prophylaxie et méthodes de lutte contre les phlébotomes :

IX.1 Lutte anti vectorielle :

Les programmes de lutte antivectorielle ont pour but de réduire ou d'interrompre la transmission de la maladie. Une stratégie efficace pour faire reculer la leishmaniose humaine consiste à éliminer les phlébotomes qui en sont les vecteurs, en particulier dans les habitats où existe une transmission domestique et péri domestique. On dispose d'un certain nombre de mesures de lutte, notamment à l'aide de produits chimiques, par l'aménagement de l'environnement ou encore moyennant une protection individuelle.

IX.2 Méthodes :

En matière de lutte contre les phlébotomes, la stratégie à mettre en œuvre va dépendre du comportement du vecteur visé, qui peut être essentiellement endophile, péri-domestique ou sylvestre. On peut s'attaquer aux espèces endophiles en pulvérisant des insecticides sur les murs intérieurs. S'il s'agit d'espèces péri-domestiques, il faut également traiter les murs extérieurs et les abris pour animaux. On s'attaque aux espèces sylvestres en traitant à l'insecticide les arbres qui sont les lieux de repos de certaines espèces néotropicales, mais cette méthode n'est sans doute pas très avantageuse sur le plan économique.

IX.2.1 Lutte chimique :

La principale méthode de lutte chimique contre les phlébotomes consiste à effectuer des pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent, à traiter les lieux de repos des espèces sylvestres ou encore à utiliser des matériaux imprégnés d'insecticides : moustiquaires, rideaux ou colliers pour chiens imprégnés de pyréthrinoïdes. Lorsqu'on choisit un insecticide pour des pulvérisations intra-domiciliaires à effet rémanent ou pour imprégner des moustiquaires, les facteurs qui doivent entrer en ligne de compte sont les suivants : innocuité pour l'homme et l'environnement, efficacité (y compris la durée d'action), rapport coût-efficacité, acceptabilité, possibilité de se fournir en produits de bonne qualité et enfin, compétences et moyens pour effectuer les traitements insecticides et éliminer les déchets dans de bonnes conditions d'efficacité et de sécurité.

De nombreuses classes d'insecticides peuvent être utilisées pour les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent. Les plus utilisées font partie de la classe des pyréthrinoïdes de synthèse (comme la deltaméthrine, perméthrine, Lambda-cyhalothrine ...) qui peuvent éventuellement être incorporés à une formulation sous forme de peinture. **(OMS, rapport technique du comité des experts lutte contre la leishmaniose 22 Mars 2010, (2011))**

Conclusion :

La synthèse bibliographique portée sur les maladies virales transmises par les phlébotomes en Algérie a révélé que :

Les infections par les phlébovirus sont endémiques dans le bassin méditerranéen (la France, l'Espagne, l'Italie, la Turquie) notamment les pays du Maghreb.

Les phlébovirus sont responsables de certaines maladies humaines qui ont été décrites depuis longtemps mais leur situation épidémiologique reste mal connue.

L'étendue et la densité des phlébotomes sont les facteurs essentiels pour l'émergence des infections par les phlébovirus.

Les recherches effectuées sur les infections aux phlébovirus chez l'homme et chez l'animal sont des indices de la présence de phlébovirus en Algérie.

Peu de données sont disponibles sur la circulation des phlébovirus en Algérie car la quasi-totalité des études a été réalisée uniquement dans la région de la Kabylie, c'est pourquoi, et afin d'améliorer le travail, d'autres études doivent être effectuées dans les régions non explorées.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abudurexiti, A., Adkins, S., Alioto, D., Alkhovsky, S. V., Avšič-Županc, T., Ballinger, M. J., Bente, D. A., Beer, M., Bergeron, É., Blair, C. D., Briese, T. et al. «Taxonomy of the order Bunyavirales: update 2019.» *Archives of virology* 164, n° 7 (2019): 1949–1965.
- Alkan, C., Allal-Ikhlef, A. B., Alwassouf, S., Baklouti, A., Piorkowski, G., de Lamballerie, X., ... Charrel, R. N. «Virus isolation, genetic characterization and seroprevalence of Toscana virus in Algeria.» *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 21, n° 11 (2015): 1040.
- Alkan, C., Alwassouf, S., Piorkowski, G., Bichaud, L., Tezcan, S., Dincer, E., Ergunay, K., Ozbel, Y., Alten, B., de Lamballerie, X., & Charrel, R. N. «Isolation, genetic characterization, and seroprevalence of Adana virus, a novel phlebovirus belonging to the Salehabad virus complex, in Turkey.» *Journal of Virology* 89, n° 8 (2015): 4080-4091.
- Alkan, C., Bichaud, L., de Lamballerie, X., Alten, B., Gould, E. A., Charrel, R. N. «Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa : epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures.» *Antiviral*, 2013: 54-74.
- Aonyme. *Le phlébotome*. s.d. 2020.
<https://www.insectecran.com/entry/le-phlebotome>.
- 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* 13,88, janvier 2021: 1-8.
- Bahri, O., Fazaa, O., Ben Alaya-Bouafif, N., Bouloy, M., Triki, H., & Bouattour, A. «Role of Toscana virus in meningo-encephalitis in Tunisia.» *Biology Pathology*, 2011: 125-127.
- Baldelli, F., Ciufolini, M. G., Francisci, D., Marchi, A., Venturi, G., Fiorentini, C., Luchetta, M. L., Bruto, L., & Pauluzzi, S. «Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis.» *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 38, n° 4 (2004): 515-520.
- Belabiod, D. «Etude du rôle des phlébotomes dans la circulation des Phlebovirus dans la région de Blida ; M'sila et Jijel.» Blida, 2018.
- Benallal, K. E., Garni, R., Harrat, Z., Volf, P., & Dvorak, V. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of the Maghreb region: A systematic review of distribution, morphology, and role in the transmission of the pathogens. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(1) (2022)
- Bergren N.A., Kading R.C. «The Ecological Significance and Implications of Transovarial Transmission among the Vector-Borne Bunyaviruses: A Review.» Édité par Immunology and Pathology, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University Department of Microbiology. *Insects*, 2018.

- Billioud, G., Tryfonos, C., Richter J. «The Prevalence of Antibodies against Sandfly Fever Viruses and West Nile Virus in Cyprus.» *Journal of Arthropod Borne diseases* 13, n° 1 (2018): 116-125.
- Chaniotis, B. N., Correa, M. A., Tesh, R. B., & Johnson, K. M. «Daily and seasonal man-biting activity of phlebotomine sandflies in Panama.» *Journal of medical entomology*, 1971: 415-420.
- Charrel, R. N., Gallian, P., Navarro-Mari, J. M., Nicoletti, L., Papa, A., Sánchez-Seco, M. P., Tenorio, A., & de Lamballerie, X. «Emergence of Toscana virus in Europe.» *Emerging infectious diseases* 11, n° 11 (2005): 1657-1663.
- Charrel, R.N. «Diagnosis of arboviral infections--A quagmire of cross reactions and complexities.» *Travel medicine and infectious disease* (ELSEVIER) 14, n° 1 (2016): 11-12.
- Chastel, C., Launay, H., Bailly-Choumara, H., Le Lay, G., & Beaucournu, J. C. «Infections à arbovirus au Maroc: sondage sérologique chez les petits mammifères du nord du pays.» *Bulletin de la Societe de pathologie exotique et de ses filiales* 75, n° 5 (1982): 466-475.
- Comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses & Organisation mondiale de la Santé. (2011). La lutte contre les leishmanioses : rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses, Genève, 22 - 26 mars 2010. Organisation mondiale de la santé.
- Ciufolini M.G., Maroli, M., Guandalini, E., Marchi, A., Verani, P. «Experimental studies on the maintenance of Toscana and Arbia viruses (Bunyaviridae: Phlebovirus).» *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.*, 1989: 669-675.
- CK-12. *The Polymerase Chain Reaction - Advanced*. 17 aout 2016.
<https://www.ck12.org/book/ck-12-biology-advanced-concepts/section/9.3/#x-ck12-QmlvX1BDUg..>
- Cohen, D., Zaide, Y., Karasenty, E., Schwarz, M., LeDuc, J. W., Slepon, R., Ksiazek, T. G., Shemer, J., Green, M. S. «Prevalence of antibodies to West Nile fever, sandfly fever Sicilian, and sandfly fever Naples viruses in healthy adults in Israel.» *Public health reviews* 27, n° 1-3 (1999): 217-230.
- Cusi, M.G.; Savellini G.G. «Diagnostic tools for Toscana virus infection.» *Expert review of anti-infective therapy* 9, n° 7 (2011): 799-805.
- Depaquit, J., Grandadam, M., Fouque, F., Andry, P.E., Peyrefitte, C. «Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review.» *Euro Surveill*, 2010.
- Dionisio, D., Esperti, F., Vivarelli, A., Valassina, M. «Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever.» *Current opinion in infectious diseases* 16 (2003): 383–388.
- ECDC, Photographer. *Phlebotomine sand flies - Factsheet for experts*. 15 juin 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/phlebotomine-sand-flies>.

- Elliott, R.M., Schmaljohn, C.S., Collett, M.S. «Bunyaviridae genome structure and replication.» *Curr Top Microbiol Immunol*, 1991: 91-141.
- Ergunay, K. «Phlebotomus Fever—Sandfly.» *Emerging infectious diseases : clinical case studies*, 2014: 153.
- Ergunay, K., Aydogan, S., Ilhami Ozcebe, O., Cilek, E. E., Hacıoglu, S., Karakaya, J., Ozkul, A., & Us, D. «Toscana virus (TOSV) exposure is confirmed in blood donors from Central, North and South/Southeast Anatolia, Turkey.» *Zoonoses and public health* 59, n° 2 (2012): 148-154.
- Ergunay, K., Kasap, O. E., Orsten, S., Oter, K., Gunay, F., Yoldar, A. Z., Dincer, E., Alten, B., Ozkul, A. «Phlebovirus and Leishmania detection in sandflies from eastern Thrace and northern Cyprus.» *Parasites & vectors* 7, n° 575 (2014).
- Es-Sette, N., Ajaoud, M., Charrel, R. N., Lemrani, M. «Épidémiologie moléculaire des phlebovirus dans quatre provinces du Maroc.» *Bulletin de la Societe de pathologie exotique* 109 (2016): 143-150.
- Es-Sette, N., Nourlil, J., Hamdi, S., Mellouki, F., & Lemrani, M. «First detection of Toscana virus RNA from sand flies in the genus Phlebotomus (Diptera: Phlebotomidae) naturally infected in Morocco.» *Journal of medical entomology* 49, n° 6 (2012): 1507-1509.
- Fares, W., Charrel, R. N., Dachraoui, K., Bichaud, L., Barhoumi, W., Derbali, M., Cherni, S., Chelbi, I., de Lamballerie, X., & Zhioua, E. « Infection of sand flies collected from different bio-geographical areas of Tunisia with phleboviruses. » *Acta tropica*, 141, (2015) : 1–6.
- Fezaa, O., M'ghirbi, Y., Savellini, G. G., Ammari, L., Hogga, N., Triki, H., Cusi, M. G., Bouattour, A. « Serological and molecular detection of Toscana and other Phleboviruses in patients and sandflies in Tunisia. » *BMC infectious diseases*, 14, (2014) : 598.
- Gundacker, N. D., Carrera, J. P., Castillo, M., Díaz, Y., Valenzuela, J., Tamhane, A., Moreno, B., Pascale, J. M., Tesh, R. B., & López-Vergès, S. «Clinical Manifestations of Punta Toro Virus Species Complex Infections, Panama, 2009.» *Emerging infectious diseases* 23, n° 5 (2017): 872–874.
- Hukić, M.; Irma, S.B. «SANDFLY - PAPPATACI FEVER IN BOSNIA AND HERZEGOVINA: THE NEW-OLD DISEASE.» *Bosnian journal of basic medical sciences vol. 9,1*, 2009: 39-43.
- Ind Med gaz. «Pappataci Fever.» Février 1913: 77-78.
- Izri A., Depaquit J., Parola P. «Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes.» *Médecine tropicale* 66, n° 5 (2006): 429-435.
- Izri, A., Temmam, S., Moureau, G., Hamrioui, B., de Lamballerie, X., Charrel, R. N. «Sandfly fever Sicilian virus, Algeria.» *Emerging infectious diseases* 14, n° 5 (2008): 795–797.
- Killick-Kendrick, R. «The biology and control of phlebotomine sand flies.» *Clinics in dermatology* 17, n° 3 (1999): 279-289.

- Labuda, M., et al. «Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: A mechanism for arbovirus survival in nature.» *Experientia*, 1993: 802-805.
- Lafri, I.; Bitam, I. «Phlebotomine sandflies and associated pathogens in Algeria: update and comprehensive overview.» *Veterinaria italiana* 57, n° 3 (2021).
- Lambert, A. J., et Hughes, H.R. «Clinically Important Phleboviruses and Their Detection in Human Samples.» *Viruses* 13, n° 8 (2021): 1500.
- Blitvich, B. Arboviruses: Molecular Biology, Evolution and Control. Nikos Vasilakis and Duane J. Gubler. *Am J Trop Med Hyg*, (2016) : 488-489.
- Léger, N.; Depaquit, J. «Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des.» *Revue Française des Laboratoires* 2001, n° 338 (2001): 41-48.
- Lewis, D. J., Domoney, C.R. «Sugar meals in Phlebotominae and Simuliidae (Diptera).» *Proceedings of the Royal Entomological Society of London*. 41, n° 10-12 (1966): 175-179.
- Lewis, J.D. «Phlebotomid sandflies.» *Bulletin of the World Health Organization*, 1971: 535 - 551.
- Li, M., Wang, B., Li, L., Wong, G., Liu, Y., Ma, J., Li, J., Lu, H., Liang, M., Li, A., Zhang, X., Bi, Y., Zeng, H. «Rift Valley Fever Virus and Yellow Fever Virus in Urine: A Potential Source of Infection.» *Virologica Sinica* 34, n° 3 (2019): 342–345.
- Marklewitz, M., Tchouassi, D. P., Hieke, C., Heyde, V., Torto, B., Sang, R., & Junglen, S. «Insights into the Evolutionary Origin of Mediterranean Sandfly Fever Viruses.» *mSphere* 5, n° 5 (2020).
- Maroli, M., et M.G., Verani, P. Ciufolini. «Vertical transmission of Toscana virus in the sandfly, *Phlebotomus*.» *Med. Vet. Entomol*, 1993: 283–286.
- Maroli, M., Feliciangeli, M.D., Bichaud, L., Charrel, R.N., Gradoni, L. «Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern.» *Medical and Veterinary Entomology* 27, n° 2 (2013): 123-147.
- Martínez-García, F.A., Moreno-Docón, A., Segovia-Hernández, M., Fernández-Barreiro, A. «Sordera como secuela de meningitis por el virus Toscana [Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis].» *Medicina Clínica* 130, n° 16 (2008): 639.
- Maurier, F., Beury, D., Fléchon, L., Varré, J. S., Touzet, H., Goffard, A., Hot, D., & Caboche, S. «A complete protocol for whole-genome sequencing of virus from clinical samples: Application to coronavirus OC43.» *Virology*, 2019: 141-148.
- Mead, D.G., Ramberg, F.B., Besselsen, D.G, Maré, C.J. «Transmission of vesicular stomatitis virus from infected to noninfected black flies co-feeding on nonviremic deer mice.» *Science*, 2000: 485-487.

- Medlock, J.M., Hansford, K.M., Van Bortel, W., Zeller, H., Alten, B. «A summary of the evidence for the change in European distribution of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of public health importance.» *Journal of Vector Ecology*, 2014: 72-79.
- Moriconi, M., Rugna, Calzolari, M., Bellini, R., Albieri, A., Angelini, P., Cagarelli, R., Landin, M. P., Charrel, R. N., Varani, S. «Phlebotomine sand fly±borne pathogens in.» *PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES*, 2017: 1-19.
- Moureau, G., Bichaud, L., Salez, N., Ninove, L., Hamrioui, B., Belazzoug, S., de Lamballerie, X., Izri, A., & Charrel, R. N. «Molecular and serological evidence for the presence of novel phleboviruses in sandflies from northern algeria.» *The open virology journal* 4 (2010): 15–21.
- Mullen, G.R., Durden, L.A. «*Medical and Veterinary Entomology*» Third edition. Mississippi State: ELSEVIER, 2019: 194-200
- Muñoz, C., et al. «Experimental Infection of Dogs with Toscana Virus and Sandfly Fever Sicilian Virus to Determine Their Potential as Possible Vertebrate Hosts.» *Microorganisms*, 2020: 596.
- Nicoletti, L. «Rift Valley Fever and Other Phleboviruses (Bunyaviridae).» *Reference Module in Biomedical Sciences* (Elsevier), 2014.
- Nicoletti, L., Ciufolini, M.G., & Verani, P. «Sandfly fever viruses in Italy.» *Archives of virology. Supplementum* 11 (1996): 41-47.
- Palacios, G., Savji, N., Travassos da Rosa, A., Desai, A., Sanchez-Seco, M. P., Guzman, H., Lipkin, W. I., & Tesh, R. «Characterization of the Salehabad virus species complex of the genus Phlebovirus (Bunyaviridae).» *The Journal of general virology* 94, n° 4 (2013): 837–842.
- Palacios, G., Tesh, R., Travassos da Rosa, A., Savji, N., Sze, W., Jain, K., Serge, R., Guzman, H., Guevara, C., Nunes, M. R., Nunes-Neto, J. P., Kochel, T., Hutchison, S., Vasconcelos, P. F., & Lipkin, W. I. «Characterization of the Candiru antigenic complex (Bunyaviridae: Phlebovirus), a highly diverse and reassorting group of viruses affecting humans in tropical America.» *Journal of virology* 85, n° 8 (2011): 3811–3820.
- Palacios, G., Wiley, M. R., Travassos da Rosa, A., Guzman, H., Quiroz, E., Savji, N., Carrera, J. P., Bussetti, A. V., Ladner, J. T., Ian Lipkin, W., & Tesh, R. B. «Characterization of the Punta Toro species complex (genus Phlebovirus, family Bunyaviridae).» *The Journal of general virology* 96, n° 8 (2015): 2079–2085.
- Pauli, C., Schwarz, T.F., Meyer, C.G., Jäger, G. «Neurologische Symptome nach Infektion durch Sandfliegenfieber-Virus [Neurological symptoms after an infection by the sandfly fever virus].» *Dtsch Med Wochenschr.* 120, n° 43 (1995): 1468-1472.
- Peyrefitte, C. N., Devetakov, I., Pastorino, B., Villeneuve, L., Bessaud, M., Stolidi, P., Depaquit, J., Segura, L., Gravier, P., Tock, F., Durand, F., Vagneur, J. P., Tolou, H. J., Grandadam,

- M. «Toscana virus and acute meningitis, France.» *Emerging infectious diseases* 11 (2005): 778-780.
- Rashtchian, A. «Amplification of RNA.» *PCR methods and applications* 4, n° 2 (1994): 83-91.
- Rosabal, R.; Trejos, A. «Phlebotomus de El Salvador (Diptera: Psychodidae) II. Observaciones sobre su biología con especial referencia a *P. longipalpis*.» *Revista de biología Tropical* 13, n° 2 (1965): 219-228.
- SABIN, A.B., PHILIP C.B., PAUL, J.R. «PHLEBOTOMUS (PAPPATACI OR SANDFLY) FEVER A DISEASE OF MILITARY IMPORTANCE SUMMARY OF EXISTING KNOWLEDGE AND PRELIMINARY REPORT OF ORIGINAL INVESTIGATIONS.» *The Journal of the American Medical Association* 125, n° 9 (July 1944).
- Sakhria, S., Bichaud, L., Mensi, M., Salez, N., Dachraoui, K., Thirion, L., Cherni, S., Chelbi, I., De Lamballerie, X., Zhioua, E., & Charrel, R. N. «Co-circulation of Toscana virus and Punique virus in northern Tunisia: a microneutralisation-based seroprevalence study.» *PLoS neglected tropical diseases* 7, n° 9 (2013): 2429.
- Sánchez-Seco, M.P., Echevarría, J. M., Hernández, L., Estévez, D., Navarro-Marí, J. M., & Tenorio, A. «Detection and identification of Toscana and other phleboviruses by RT-nested-PCR assays with degenerated primers.» *Journal of medical virology* 71, n° 1 (2003): 140-149.
- Serata, D., Rapinesi, C., Del Casale, A., Simonetti, A., Mazzarini, L., Ambrosi, E., Kotzalidis, G. D., Fensore, C., Girardi, P., & Tatarelli, R. «Personality changes after Toscana virus (TOSV) encephalitis in a 49-year-old man: A case report.» *The International journal of neuroscience* 121, n° 3 (2011): 165-169.
- T. Editors of Encyclopaedia. *pappataci fever*. 28 janvier 2022. britannica.com/science/pappataci-fever.
- Tahir, D., Alwassouf, S., Loudahi, A., Davoust, B., Charrel, R. N. «Seroprevalence of Toscana virus in dogs from Kabylia (Algeria).» *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22, n° 3 (2016): 16-17.
- Tesh, R.B., Saidi, S., Gajdamovic, S. J., Rodhain, F., & Vesenjask-Hirjan, J. «Serological studies on the epidemiology of sandfly fever in the Old World.» *ulletin of the World Health Organization* 54, n° 6 (1976): 663–674.
- Tesh, R.B.; Papaevangelou, G. «Effect of insecticide spraying for malaria control on the incidence of sandfly fever in Athens, Greece.» *Am J Trop Med Hyg* 26 (1977): 163–166.
- Tesh, R.B. «The genus Phlebovirus and its vectors.» *Annual review of entomology* 33, n° 1 (1988): 169-181.
- Tesh, R.B.; Modi, G.B. «Maintenance of Toscana virus in *Phlebotomus perniciosus* by vertical transmission.» *m. J. Trop. Med. Hyg*, 1987: 189-193.

- Tesh, R.B., Lubroth, J., Guzman, H. «Simulation of arbovirus overwintering: Survival of Toscana virus (Bunyaviridae: Phlebovirus) in its natural sand fly vector *Phlebotomus perniciosus*.» *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1992: 574–581.
- Tesh, R.B. et Modi, G.B. «Studies on the biology of phleboviruses in sand flies (Diptera: Psychodidae).I. Experimental infection of the vector.» *Am J Trop Med Hyg*, 1984: 1007-16.
- Tetsuro, Ikegami. «Rift Valley Fever Virus and Other Phleboviruses (Phenuiviridae).» *Encyclopedia of Virology (Fourth Edition) 2* (2021): 765-777.
- Uckelely, Z.M, Koch, J.,Tischler, N.D.,Léger, P., Lozach, P.Y. «Entrée cellulaire des phlébovirus chez l’hôte mammifère.» *Virologie*, 2019: 176-87.
- Verani, P., Ciufolini, M.G., Caciolli, S., Renzi, A., Nicoletti, L., Sabatinelli, G., Bartolozzi, D., Volpi, G., Amaducci, L., Coluzzi, M. «Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and characterized of a new Phlebovirus (Arabia virus).» *The American journal of tropical medicine and hygiene* 38, n° 2 (1988): 433-439.
- Verani, P., Nicoletti, L., & Marchi, A. «Establishment and maintenance of persistent infection by the Phlebovirus Toscana in Vero cells.» *The Journal of general virology* 65, n° 2 (1984): 367–375.