

## INTITULE DU SUJET DE THESE (CIFRE 2019-2022)

**Risque d'émergence de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo dû à l'installation de la tique *Hyalomma marginatum* dans le sud de la France : quels indicateurs afin de prédire le risque pour l'homme?**

## INFORMATIONS PRATIQUES

**Type de contrat :** Bourse CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la REcherche)

**Partenaire CIFRE (employeur du doctorant) :** Entente de Lutte Interdépartementale contre les Zoonoses (ELIZ), Domaine de Pixérécourt, bâtiment G, 54220 Malzéville. Contact Mr COMBES Benoît, 0607685664, [benoit.combes@e-l-i-z.com](mailto:benoit.combes@e-l-i-z.com)

**Partenaire scientifique (co-encadrants) :** Laurence Vial (vétérinaire acarologue) et Vladimir Grosbois (écologue modélisateur), Centre de Coopération International pour en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), TA A117/E, Campus International de Baillarguet, 34398 Montpellier cedex 5, 0467593753, [laurence.vial@cirad.fr](mailto:laurence.vial@cirad.fr) / [vladimir.grosbois@cirad.fr](mailto:vladimir.grosbois@cirad.fr)

**Projet général auquel s'intègre la thèse :** La thèse fait partie d'un projet plus global traitant des indicateurs environnementaux permettant de prédire au mieux le risque encouru par l'Homme vis-à-vis d'agents pathogènes transmis par les tiques, dont ceux causant la borréliose de Lyme et la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, maladies émergentes en Europe voire en France. C'est un projet mené par le réseau ELIZ en collaboration avec divers acteurs de terrain et partenaires scientifiques, dont le CIRAD. Le projet de thèse sera financé en partie par un financement de la Région Grand-Est, et un financement de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI).

**Lieu d'affectation :** CIRAD Campus de Baillarguet, avec des missions de terrain et des déplacements sur Malzeville pour les interactions avec ELIZ.

**Profil recherché :** Personne ayant obtenu ou en voie d'obtenir un master en écologie et/ou en épidémiologie, avec de bonnes bases en biostatistiques et analyse spatiale. Des connaissances en microbiologie seront un atout supplémentaire. Personne autonome mais sachant travailler en équipe souhaitée.

**Candidature à transmettre rapidement (avant le 26 avril) aux trois encadrants. Projet CIFRE à déposer.**

## CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE

*Hyalomma marginatum* est une espèce de tique xérophile et thermophile du bassin méditerranéen, dont la distribution s'étend actuellement vers le Nord. En France, alors que sa présence a été rapportée dès les années 1920 en Corse, cette tique a toujours été considérée comme absente du continent jusque dans les années 1960. Aucune étude de terrain n'a ensuite été entreprise pour la détecter jusqu'en 2014, date à laquelle le CIRAD a repris des collectes et confirmé la présence de populations viables et abondantes en Corse mais aussi à certains endroits de l'Hérault et du Gard (Grech-Angelini et al., 2016 ; Vial et al., 2016). Par la suite, une grande campagne de collecte organisée en 2017-2018 a montré une répartition beaucoup plus large qu'escomptée (au moins 5 départements du pourtour méditerranéen, hors Corse) et suggère que cette tique est encore en cours d'installation avec de nouveaux sites qui se positivent chaque année (Calloix et al., in prep.).

La présence et l'extension de l'aire de répartition de la tique *H. marginatum* en France constitue un réel problème de santé publique. En effet, au sud et à l'est du bassin méditerranéen, elle est un des vecteurs connus du virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) (Gargili et al., 2017). Or, la CCHF est émergente dans le bassin méditerranéen où des épidémies régulières sont rapportées depuis 2002 en Turquie, des cas sporadiques plus ou moins fréquents dans certains pays des Balkans, et plus récemment un cas isolé en 2008 en Grèce et 3 en 2016 et 2018 en Espagne (Deka, 2017 ; Negrodo et al., 2017). Par ailleurs, *H. marginatum* est en mesure de transmettre d'autres agents pathogènes zoonotiques à l'homme, tels que des bactéries du genre *Rickettsia* et *Babesia* (Bakheit et al., 2012).

La CCHF est causée par un virus à ARN du genre Nairovirus (famille des Bunyaviridae), largement réparti en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient et présentant une importante diversité génétique entre les différentes régions (Ergonul, 2007). Le virus de la CCHF est principalement transmis par piqûre de tique infectée mais il est aussi capable de se transmettre par contact direct avec certains fluides biologiques d'animaux contaminés et/ou d'humains malades, ce qui multiplie les situations à risque pour l'homme. Dans le monde, du génome viral CCHF a pu être détecté dans de nombreuses espèces de tiques mais seuls les membres du genre *Hyalomma* (entre autres *H. marginatum*) sont considérés comme de « très bons » vecteurs, c'est-à-dire capables à la fois de transmission horizontale à un hôte vertébré et de maintien/transmission au sein des populations de tiques (transmission transtadiale, sexuelle, ou transovarienne à leur descendance) (Gargili et al., 2017). Tandis que les stades immatures de *Hyalomma* se gorgent essentiellement sur petits vertébrés, les stades adultes préfèrent les grands ongulés. Parmi ces différents hôtes de la tique, nombreux sont suspectés de constituer des réservoirs naturels de virus CCHF en particulier les bovins, petits ruminants, lagomorphes, hérissons et certains rongeurs, tandis que d'autres comme les chevaux seraient de bons indicateurs de circulation en développant de forts taux d'anticorps mais de piètres réservoirs avec de faibles virémies (Ergonul, 2007). Quel que soit son statut, aucun animal ne semble développer de symptômes du fait de son infection. Enfin, les stades adultes de *Hyalomma* peuvent occasionnellement parasiter l'homme et ainsi lui transmettre le virus CCHF. Lorsqu'il est infecté, l'homme peut ou non développer des symptômes qui se caractérisent essentiellement par une forte fièvre, une affection grippale et/ou gastro-intestinale puis un syndrome hémorragique fatal dans 10 à 30% des cas. Même lorsque l'incidence reste faible, la prise en charge de ces cas humains est telle (Leblebicioglu et al., 2012) qu'il existe un réel intérêt à anticiper leur survenue, c'est-à-dire à pouvoir prédire le risque de transmission à l'homme et savoir quels indicateurs précoces il y a lieu de surveiller.

Le risque de transmission d'une telle maladie vectorielle est généralement estimé par la capacité vectorielle, c'est-à-dire l'efficacité intrinsèque et extrinsèque d'un vecteur à transmettre un agent pathogène à un hôte donné (Dye, 1986). Cette capacité vectorielle dépend de l'abondance du vecteur, de l'aptitude de ce vecteur à s'infecter et retransmettre l'agent pathogène, et des opportunités de contact entre ce vecteur et ses hôtes vertébrés, incluant les réservoirs naturels mais aussi l'hôte sensible. Une première approximation, telle qu'elle a été proposée pour la maladie de Lyme, peut être le risque acarologique c'est-à-dire l'abondance de tiques infectées supposée être fortement corrélée à l'incidence des cas humains (Taken et al., 2017).

Dans le cas de la CCHF et de la tique vectrice *H. marginatum* en France, des données d'occurrence de la tique ont d'ores et déjà été collectées et de premiers modèles de distribution ont été développés permettant de déterminer des zones plus ou moins favorables à sa présence (niche écologique fondamentale). En revanche, les données actuellement disponibles ne permettent pas de savoir si la totalité de l'aire de distribution potentielle est déjà colonisée ni d'évaluer la vitesse de progression du front de colonisation par les mouvements d'hôtes à courte et longue distance (niche écologique réalisée). De plus, dans les zones colonisées, les facteurs permettant d'expliquer l'hétérogénéité spatiale de la présence de la tique à l'échelle locale sont pour l'heure inconnus. Enfin, à partir des données déjà acquises, serait-il possible d'en déduire des densités relatives de tiques afin d'obtenir un modèle d'abondance et non plus d'occurrence ? Pour ce qui est de l'infection des tiques par le virus CCHF, toutes les tiques collectées sur le terrain ont pour l'instant été congelées en vue d'une détection virale ultérieure. Toutefois, aux vues des données déjà existantes dans d'autres pays européens, et considérant que s'il y a eu introduction du virus elle est encore récente, un très faible taux d'infection chez les tiques est à prévoir. De ce fait, une autre manière d'obtenir une preuve de circulation virale en France pourrait être la recherche d'anticorps contre le virus CCHF au sein des hôtes vertébrés domestiques ou sauvages, le portage d'anticorps étant suffisamment long chez ces derniers pour être a priori un « bon » indicateur de circulation précoce. A l'heure actuelle, ces données sont quasi inexistantes. Une seule enquête préliminaire a été réalisée par le CIRAD sur des sérums de bovins et de petits ruminants corses et suggère une possible circulation virale (données non publiées, en cours de confirmation). Quand est-il du reste du territoire français et du statut épidémiologique d'autres hôtes potentiels ?

## RESUME DU TRAVAIL PROPOSE

Le sujet de thèse que nous proposons aborde l'estimation et la spatialisation du risque acarologique pour la CCHF par la caractérisation et la compréhension de la distribution potentielle et réalisée de la tique *H. marginatum* à différentes échelles spatiales en France ainsi que par l'évaluation de la circulation virale chez cette tique et chez ses hôtes vertébrés.

**Sous-questions 1 :** Quelles sont les zones les plus favorables à l'installation de la tique vectrice *H. marginatum* en France ? Quels facteurs considérer et quels modèles utiliser pour prédire l'occurrence et l'abondance relative de cette tique, à différentes échelles spatiales ?

Nous émettons l'hypothèse qu'alors que le climat a un fort pouvoir prédictif pour l'aire de répartition potentielle à l'échelle globale, d'autres facteurs tels que l'abondance des hôtes, le biotope et l'occupation du sol doivent être considérés pour expliquer l'occurrence et l'abondance relative d'une espèce de tiques à l'échelle locale (Cumming, 2003). En outre nous

émettons l'hypothèse que la colonisation de l'aire de répartition potentielle de *H. marginatum* est toujours en cours, de telle sorte que sa distribution actuelle ne couvrirait qu'une partie de son aire de répartition potentielle.

**Le premier objectif** de la thèse sera de développer un modèle statistique de niche écologique (Estrada-Pena, 2008) pour la tique *H. marginatum* en France, capable de prédire sa distribution à différentes échelles géographiques et de tenir compte du phénomène de colonisation en cours.

Le doctorant s'appuiera tout d'abord sur les données de détection déjà disponibles pour les départements du sud de la France continentale pour améliorer le modèle de distribution existant, par exemple en adaptant le modèle à la prédiction d'abondance plutôt que de l'occurrence, en intégrant de nouveaux paramètres tels que la densité des hôtes vertébrés, ou en prenant en compte le processus dynamique de colonisation encore en cours. Un travail de caractérisation et de sélection des « bons » prédicteurs sera donc essentiel.

L'étudiant travaillera sur le terrain sur deux zones pilotes connues (une zone sèche dans le Gard et une zone humide en Camargue) pour caractériser plus finement certains habitats typiques du sud de la France, à une échelle intermédiaire entre l'image satellite et l'observation visuelle directe. Des recensements faunistiques et des sessions de piégeage d'oiseaux et de petits mammifères permettront aussi de mieux caractériser les communautés d'hôtes de *H. marginatum*. Enfin, l'étudiant participera également à la collecte de nouvelles données d'occurrence, sur le terrain ou via les signalements ponctuels de collaborateurs, afin de préciser spatialement et temporellement le front de colonisation de *H. marginatum*.

Enfin, il pourra s'appuyer sur des mesures de traits d'histoire de vie en cours de réalisation, en conditions contrôlées (enceintes climatiques) et semi-contrôlées (cages sur le terrain), pour améliorer son modèle de distribution.

**Sous-questions 2** : Le virus CCHF circule-t-il au sein des populations de tiques *H. marginatum* présentes en France ainsi que chez leurs hôtes vertébrés sauvages et domestiques ? Si oui, à quels taux selon les zones bio-écologiques et/ou les périodes de l'année ?

Compte-tenu des récents cas humains de CCHF en Espagne, il est certain que le virus CCHF circule déjà au voisinage de la France. De par les échanges réguliers de taureaux, chevaux et faune sauvage (sangliers, chevreuils) entre ces zones et la présence avérée de la tique *H. marginatum*, nous faisons l'hypothèse que le virus CCHF circule aussi en France ou, si ce n'est pas encore le cas, qu'il est à très grand risque d'introduction.

**Le second objectif** de la thèse sera de chercher à détecter du virus CCHF (entre autres agents pathogènes) chez les tiques récoltées soit dans le cadre de la thèse soit lors des activités de surveillance réalisées en Corse et sur le continent par le CIRAD pour la DGAI (Direction Générale de l'Alimentation). En outre, des enquêtes sérologiques seront réalisées chez divers ongulés sauvages et domestiques pour essayer de détecter des anticorps contre le virus CCHF.

Après broyage des tiques et extraction de l'ARN total, l'ARN viral sera amplifié à l'aide de plusieurs RT-qPCRs développées pour la détection de Nairovirus et plus spécifiquement du virus CCHF (Sas et al., 2018). Une extraction d'ADN pourra en outre être réalisée conjointement afin de détecter le cortège d'agents bactériens zoonotiques co-infectant possiblement ces tiques (Michelet et al., 2014). Ce travail de thèse sera réalisé en étroite collaboration avec le laboratoire ANSES-INRA-ENVA BIPAR ayant développé certaines de ces techniques et collaborant déjà avec le CIRAD.

En ce qui concerne la recherche d'anticorps contre le virus CCHF chez les hôtes vertébrés de *H. marginatum*, des collectes de sérums seront réalisées en Corse (pour confirmation et précision des résultats préliminaires) et sur le continent, chez certains ongulés sauvages (sangliers, chevreuils) et domestiques (bovins, ovins, caprins, chevaux). Ces animaux ayant été choisis parce qu'ils constituent soit des hôtes privilégiés pour les stades adultes de *H. marginatum*, soit des réservoirs supposés de virus CCHF, soit les deux. L'étudiant en thèse participera à la fois aux collectes mais aussi à l'analyse des échantillons dont il aura à interpréter les résultats. Les liens étroits tissés par le CIRAD et le réseau ELIZ avec les acteurs de terrain (GDS, GTV, Laboratoires départementaux, ONCFS...) facilitera la collecte d'échantillons de terrain ainsi que l'accès à des sérothèques déjà constituées. Les collaborations qu'entretient le CIRAD avec l'entreprise IdVet, ayant participé à la mise au point et la commercialisation en France d'un test elisa CCHF et en passe de développer un nouveau test permettant de ne détecter que les infections récentes, permettra d'assurer la qualité, l'optimisation et l'interprétation des analyses sérologiques.

Toutes les données de portage viral et/ou d'anticorps seront spatialisées afin d'élaborer une couche d'information superposable à celle concernant l'occurrence/abondance de la tique *H. marginatum* en France. Là encore, il sera possible de voir si certains paramètres environnementaux (pas le biais de leur influence sur la dynamique de la tique et/ou de ses hôtes) peuvent expliquer l'hétérogénéité spatio-temporelle observée.

**L'intégration de ces informations et du modèle de distribution de la tique permettra au final de contribuer à l'évaluation et à une première cartographie des risques d'émergence du virus CCHF en France via l'estimation du risque acarologique. L'identification de facteurs clefs pourront aboutir à la proposition d'indicateurs à surveiller en priorité.**

## REFERENCES

- Bakheit MA, Latif AA, Vatensever Z, Seiter U, Ahmed J. 2012. The huge risks due to Hyalomma ticks. In Arthropods as vectors of emerging diseases. Heinz Mehlhorn Editor. pp 167-194.
- Calloix C, Grosbois V, Stachurski F, Appelgren A, Huber K, Andary C, Lancelot R, Vial L. In prep. Update in the geographical distribution of the invasive tick *Hyalomma marginatum* in South of France: first attempts to identify factors favoring its establishment.
- Cumming GS. 2003. Using habitat models to map diversity : Pan-African species richness of ticks (Acari : Ixodida). *Journal of Biogeography* 27(2) :425-440.
- Deka MA. 2017. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever geographic and environmental risk assessment in the Balkans and Anatolian Peninsulas. *Papers in Applied Geography* 4(1) :46-71.
- Dye 1986. Vectorial capacity: must we measure all its components? *Parasitol Today* 2: 203-209.
- Ergonul O, Whitehouse CA. 2007. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: a global perspective. Springer Eds. 2007, 328pp.
- Estrada-Pena A. 2008. Climate, niche, ticks and models : what they are and how we should interpret them. *Parasitol res* 103 :S87-S95.
- Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies. *Antiviral Res.* 2017 Aug;144:93-119.
- Grech-Angelini S, Stachurski F, Lancelot R, Boissier J, Allienne JF, Marco S, Maestrini O, Uilenberg G. Ticks (Acari: Ixodidae) infesting cattle and some other domestic and wild hosts on the French Mediterranean island of Corsica. *ParasitVectors.* 2016 Nov 15;9(1):582.
- Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, Elaldi N, Guner R, Koksali I, Kurt H, Senturk GC. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012 Sep;12(9):805-11.
- Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M, Chirico J, van der Wal FJ, Sprong H, Boye Pihl TP, Klitgaard K, Bødker R, Fach P, Moutailler S. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Jul 29;4:103.
- Negredo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, Bermejo Lopez E, Menárguez J, Fernández-Cruz A, Sánchez-Artola B, Keough-Delgado E, Ramírez de Arellano E, Lasala F, Milla J, Fraile JL, Ordoñas Gavín M, Martínez de la Gándara A, López Perez L, Díaz-Díaz D, López-García MA, Delgado-Jimenez P, Martín-Quirós A, Trigo E, Figueira JC, Manzanares J, Rodríguez-Baena E, García-Comas L, Rodríguez-Fraga O, García-Arenzana N, Fernández-Díaz MV, Cornejo VM, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, Arribas JR; Crimean Congo Hemorrhagic Fever@Madrid Working Group. Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *N Engl J Med.* 2017, 377(2):154-161.
- Takken W, van Vliet AJ, Verhulst NO, Jacobs FH, Gassner F, Hartemink N, Mulder S, Sprong H. Acarological Risk of *Borrelia burgdorferi* Sensus Lato Infections Across Space and Time in The Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017 Feb;17(2):99-107.
- Sas MA, Comtet L, Donnet F, Mertens M, Vatanserver Z, Tordo N, Pourquier P, Groschup MH. A novel double-antigen sandwich ELISA for the species-independent detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-specific antibodies. *Antiviral Res.* 2018 Mar;151:24-26.
- Vial L, Stachurski F, Leblond A, Huber K, Vourc'h G, René-Martellet M, Desjardins I, Balança G, Grosbois V, Pradier S, Gély M, Appelgren A, Estrada-Peña A. Strong evidence for the presence of the tick *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 in southern continental France. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016, 7(6):1162-1167.

## LISTE DE QUELQUES PUBLICATIONS DE L'ÉQUIPE PROPOSANT LE SUJET

**Chevalier, V.,** Rocque, S. D. L., **Baldet, T., Vial, L., & Roger, F.** (2004). Epidemiological processes involved in the emergence of vector-borne diseases: West Nile fever, Rift Valley fever, Japanese encephalitis and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 23(2), 535-556.

**Vial, L.,** Diatta, G., Tall, A., Bouganali, H., Durand, P., Sokhna, C., ... & Trape, J. F. (2006). Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: longitudinal study. *The Lancet*, 368(9529), 37-43.

**Vial, L.** (2009). Biological and ecological characteristics of soft ticks (Ixodida: Argasidae) and their impact for predicting tick and associated disease distribution. *Parasite*, 16(3), 191-202.

Léger, E., Vourc'h, G., **Vial, L.,** Chevillon, C., & McCoy, K. D. (2013). Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Experimental and Applied Acarology*, 59(1-2), 219-244.

Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, Golovljova I, Jaenson TG, Jensen JK, Jensen PM, Kazimirova M, Oteo JA, Papa A, Pfister K, Plantard O, Randolph SE, Rizzoli A, Santos-Silva MM, Sprong H, **Vial L,** Hendrickx G, Zeller H, Van Bortel W. (2013). Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 6(1). <http://www.parasitesandvectors.com/content/6/1/1>

Miguel, E., Boulinier, T., de Garine-Wichatitsky, M., **Caron, A.,** Fritz, H., & **Grosbois, V.** (2014). Characterising African tick communities at a wild-domestic interface using repeated sampling protocols and models. *Acta tropica*, 138, 5-14.

**Vial L., Stachurski F.,** Leblond A., **Huber K.,** Vourc'h G., René-Martellet M., Desjardins I., **Balança G., Grosbois V.,** Pradier S., Gély M., Appelgren A., Estrada-Pena A. (2016). Strong evidence for the presence of the tick *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 in southern continental France. *Tick and Tick-Borne Diseases* 7(6):1162-1167.

Estrada-Pena, A., D'Amico, G., Palomar, A.M., Dupraz, M., Fonville, M., Heylen, D., Habela, M.A., Hornok, S., Lempereur, L., Madder, M., Nuncio, M.S., Otranto, D., Pfaffle, M., Plantard, O., Santos-Silva, M.M., Sprong, H., Vatansever, Z., **Vial, L.,** Mihalca, A.D. (2017). A comparative test of ixodid tick identification by a network of European researchers. *Ticks and Tick-Borne Diseases* S1877-959X(17)30120-6.

**Vial L,** E. Ducheyne, S. Filatov, A. Gerilovych, D.S. McVey, I. Sindryakova, S. Morgunov, A.A. Pérez de León, D. Kolbasov, E.M. De Clercq. (2018). Spatial multi-criteria decision analysis for modelling suitable habitats of *Ornithodoros* soft ticks in the Western Palearctic region. *Vet Parasitol.* 249:2-16.

Desjardins I., Joulié A., Pradier S., Lecollinet S., Beck C., **Vial L,** Dufour P., Gasqui P., Legrand L., Edouard S., Sidi-Boumedine K., Rousset E., Jourdain E., Leblond A. (2018). Seroprevalence of horses to *Coxiella burnetii* in a Q fever endemic area. *Vet Microbiol* 215:49-56.