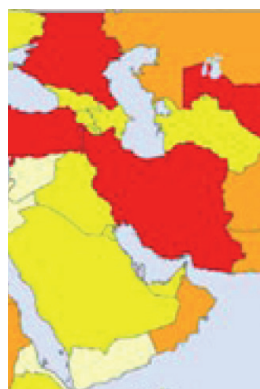


► Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV) est l'agent étiologique d'une fièvre hémorragique grave affectant l'Afrique, l'Asie et le sud de l'Europe. Les modifications climatiques de ces dernières décennies induisent depuis peu une remontée de l'aire de distribution de ce virus. Encore peu de données scientifiques sont disponibles sur les interactions avec son vecteur, la tique, ou sur sa biologie propre. Cependant, la présence avérée d'infections humaines en Espagne et des sérologies positives dans le cheptel corse pourraient bien concentrer l'attention sur ce pathogène. Cette revue fait le point sur l'évolution des connaissances éco-épidémiologiques de ce virus, notamment en Europe et plus particulièrement en France. ◀

## La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ?

Olivier Reynard, Maureen Ritter, Baptiste Martin, Viktor Volchkov



CIRI, Centre international de recherche en infectiologie, Bases moléculaires de la pathogénie virale, Univ Lyon, Inserm U1111, université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, ENS de Lyon, 21 avenue Tony-Garnier, 69365, Lyon, France. [olivier.reynard@inserm.fr](mailto:olivier.reynard@inserm.fr)

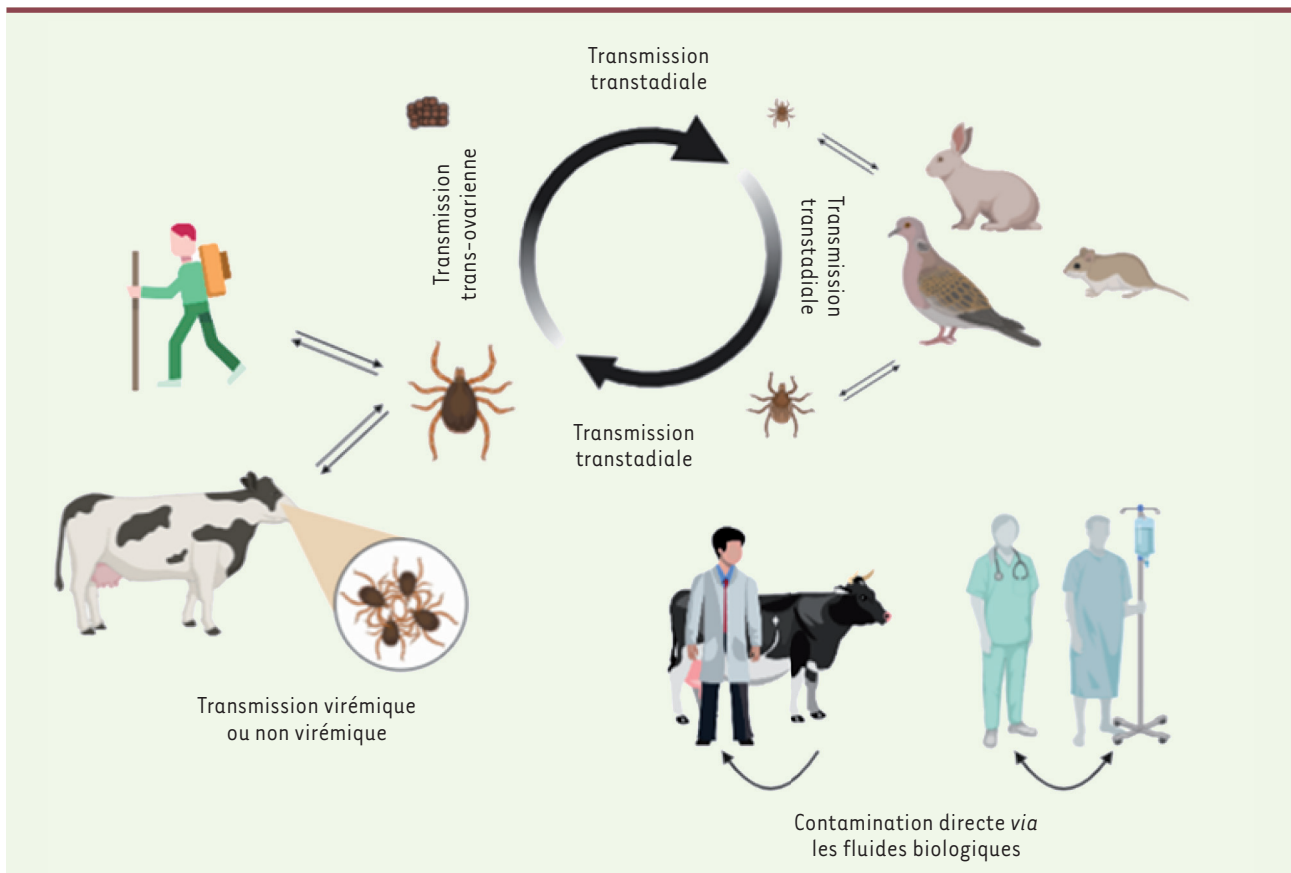
La fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) est causée par un virus pathogène de classe 4 de la famille des *Nairoviridae*. Il s'agit d'un virus enveloppé à génome segmenté constitué de trois ARN simples brins de polarité négative : le segment L (*large*) codant la polymérase du virus, le segment S (*small*) codant la nucléoprotéine et la petite protéine non structurale S, et un segment M (*medium*) codant les glycoprotéines structurales et non structurales. Ce virus cible principalement les cellules hépatiques, ainsi que les endothéliums et les cellules phagocytaires [1-3], sur lesquels il se fixe *via* un ou des récepteurs dont la nature reste encore inconnue. Un rôle a cependant été suggéré pour la nucléoline, une protéine nucléolaire également exprimée à la membrane des cellules et servant de récepteurs pour de nombreux ligands [4]. Après son internalisation, le virus se réplique dans le cytosol. Les virions nouvellement formés s'assemblent au contact de la membrane de l'appareil de Golgi et bourgeonnent dans la lumière de celui-ci. Ils sont alors libérés de la cellule infectée par sécrétion. Comme beaucoup d'autres virus, le virus CCHFV circule sur plusieurs continents, selon la distri-

bution de son vecteur, la tique, et de ses différents hôtes qui peuvent être sédentaires ou migrateurs [5]. Avec le réchauffement climatique, les aires de répartition de ce vecteur changent, modifiant ainsi la circulation du virus, avec pour effet l'augmentation d'un risque d'émergence dans de nouvelles zones géographiques [6].

### Cycle écologique du virus

La distribution du virus CCHFV se superpose à la localisation de différentes espèces de tiques dures de la famille des *Ixodidae* (notamment le genre *Hyalomma*), ses réservoirs naturels. Dans la nature, les larves de tiques *Hyalomma* infectent préférentiellement des petits mammifères (rongeurs et lagomorphes) ou des oiseaux, au sein desquels elles se transforment en nymphes. Les nymphes se détachent ensuite de leur hôte et muent en adultes qui rechercheront un nouvel hôte, un grand mammifère la plupart du temps. Ces grands mammifères servent ainsi d'hôtes amplificateurs sans présenter de symptômes [5]. Les tiques femelles infectées pondront des œufs qui seront porteurs du virus (transmission trans-ovarienne), donnant ainsi naissance à une nouvelle génération de vecteurs infectés [7]. Récemment, les reptiles sont venus s'ajouter à la liste des espèces jouant un rôle dans la circulation du virus CCHFV, avec sa découverte dans le sang de tortues du genre *Testudo* ainsi que dans les tiques *H. aegyptiacum* qui les parasitent [8]. La maladie est principalement transmise à l'homme par les morsures de tiques mais elle peut également être transmise par contact avec des fluides biologiques provenant d'animaux infectés, d'où le

Vignette (Photo © WHO/Olivier Reynard).



**Figure 1. Cycle enzootique et épizootique du virus de la fièvre de Crimée-Congo (CCHFV).** Celui-ci se propage dans la population de tiques par voie trans-ovarienne (via les œufs), par voie transtadiale (le virus reste présent pendant les transitions larves-nymphes et nymphes-adultes), ainsi que par transmission virémique et non virémique chez l'animal. La transmission virémique correspond à l'infection de la tique par le sang de l'animal contenant du virus. À l'opposé, la transmission non virémique correspond à la transmission inter-tiques lors du nourrissage sur l'animal au niveau de regroupements, appelés sites de *co-feeding*. Les tiques se contaminent sur le site de nourrissage par ré-ingestion de virus provenant de la salive d'autres tiques porteuses voisines. À noter, rongeurs, lagomorphes et bovidés développent une virémie suite à l'infection, ce qui n'est pas le cas chez les oiseaux.

risque élevé pour les éleveurs, les vétérinaires, ainsi que le personnel soignant, et les personnels des abattoirs (Figure 1).

La plupart des espèces de tiques permettant la transmission du virus CCHFV appartiennent à la famille des tiques dures, les *Ixodidae* [5]. Ces tiques sont vectrices de nombreux pathogènes viraux et bactériens (à l'origine d'encéphalites à tique, de borrélioses, de rickettsioses, etc.). Le virus CCHFV a été isolé majoritairement en Eurasie et en Afrique, à partir de différentes tiques appartenant principalement au genre *Hyalomma*, mais également sur des tiques du genre *Amblyomma*, *Rhipicephalus* (et *ssp boophilus*), *Ixodes*, *Haemaphysalis* ou *Dermacentor* [5]. Les tiques du genre *Hyalomma* (ainsi que celles du genre *Amblyomma*) sont connues pour leur comportement spécifique de chasse active. Ces différentes *Ixodes* ont pour caractéristique de se nourrir, au cours de leur vie, sur un, deux ou trois hôtes. Les tiques n'ayant qu'un seul hôte au cours de leur développement (*Rhipicephalus* du sous-genre *Boophilus*, notamment) ne représentent qu'une faible proportion des tiques associées

au virus CCHFV [5]. En revanche, les tiques ayant deux ou trois hôtes permettent, quant à elles, la transmission du virus à différentes branches de mammifères. Contrairement à celle de la famille des *Ixodidae*, les tiques de la famille des *Argasidae*, appelées tiques molles, sont décrites comme étant multi-hôtes. Elles se nourrissent en effet sur 5 à 20 hôtes différents durant les différents stades de leur vie. Très peu d'études mentionnent la présence du virus CCHFV dans ces espèces (uniquement dans les genres *Argas* et *Ornithodoros*) [9-11], et les tentatives d'infection en laboratoire de ces tiques par le virus n'ont pas abouti [12]. La faible durée du repas sanguin de ces espèces semble être associée à une moindre faculté à transmettre le virus, comparativement aux *Ixodidae*, dont le repas peut durer plusieurs jours [13]. Chez les tiques infectées, le virus est principalement retrouvé dans les glandes

salivaires et les organes reproducteurs [14] ; c'est par la salive que le virus est transmis à l'animal parasité.

## Physiopathologie de l'infection

Alors que les animaux infectés sont généralement asymptomatiques, l'homme peut développer une infection grave. La maladie résultant de l'infection par le virus CCHFV présente quatre phases : une phase d'incubation, une phase pré-hémorragique, une phase hémorragique et une phase de convalescence, dont la durée et les symptômes associés peuvent varier considérablement [15]. La période d'incubation après la morsure de tique peut durer entre un et trois jours, voire plus d'une quinzaine de jours dans certains cas ; cette durée d'incubation est liée au mode de transmission de la maladie (par la tique elle-même ou par des fluides contaminés) [16]. La phase pré-hémorragique est caractérisée par une montée soudaine de fièvre, des vertiges, des maux de tête, une photophobie ainsi que des douleurs dans le dos et le ventre. La phase hémorragique, qui se développe 3 à 6 jours après le début de la maladie, est associée à la formation de pétéchies<sup>1</sup> et d'ecchymoses, à la présence de sang dans les urines et les fèces, et à des saignements externes (nez, gencives, peau, etc.). Dans les cas les plus graves, des hémorragies cérébrales et des nécroses massives du foie peuvent être observées. Elles sont associées à des pronostics vitaux défavorables [15].

Chez l'homme, les hémorragies sont la conséquence de la fragilisation des cellules endothéliales, due à leur infection, mais aussi d'une cascade de mécanismes induits par l'hôte en réponse au virus [2, 3]. La dérégulation de l'hémostase qui en résulte provient notamment de l'induction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et d'une coagulation intravasculaire disséminée [17-19]. Le taux de mortalité de la FHCC après infection naturelle varie entre 5 à 40 % [16]. Des infections virales nosocomiales sont également observées. Elles présentent des taux de mortalité plus élevés, sans doute en raison de l'inoculum viral qui est dans ce cas, plus important [16, 20]. La transmission du virus s'effectue alors par contact des liquides biologiques d'un patient contaminé avec les muqueuses du soignant. Ce type de transmission a été également observé à la suite de soins vétérinaires ou dans les abattoirs.

Chez les survivants, la phase de convalescence est longue et commence 15 à 20 jours après le début de la maladie. À l'heure actuelle, seule la ribavirine est utilisée pour le traitement de l'infection. Cet analogue nucléotidique présenterait une certaine activité lorsqu'il est utilisé dans les phases précoces de l'infection, bien que son efficacité reste discutée [21, 22]. Très récemment, une équipe américaine a démontré que l'utilisation d'anticorps spécifiques de la GP38 (une glycoprotéine virale non structurale soluble) pouvait protéger des animaux contre le virus [23]. La GP38 est très peu étudiée et cette première découverte ouvre la voie à de nouveaux champs de recherche, tant pour la compréhension du virus que pour la mise au point de nouveaux traitements. Un seul vaccin est disponible mais uniquement en Bulgarie.

<sup>1</sup> Purpura punctiforme réalisant un piqueté interne rouge vif de densité variable et lié à une extravasation d'origine dermique.

Plusieurs autres sont en cours de développement et devraient permettre dans le futur de protéger les populations les plus exposées [24].

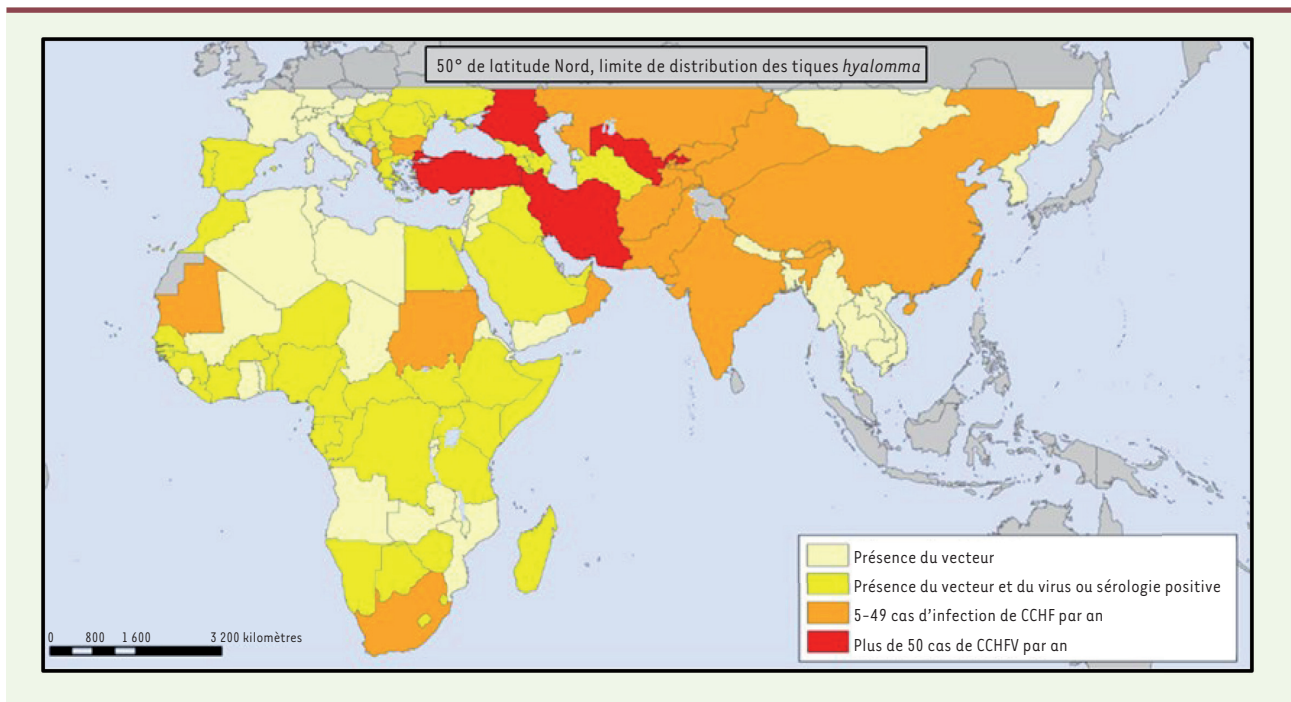
## Évolution épidémiologique et nouveaux enjeux

Au Tadjikistan, des textes datant du XII<sup>e</sup> siècle font référence à une maladie dont les symptômes hémorragiques sont similaires à ceux de la FHCC [5]. Mais c'est en 1944, lors de la Seconde Guerre mondiale, en Crimée, que le virus a été identifié pour la première fois comme étant l'agent étiologique d'une fièvre hémorragique contagieuse à l'origine d'une épidémie [5]. Le virus responsable a été isolé et a été appelé « virus de la fièvre hémorragique de Crimée » [25]. En 1969, il s'est avéré que ce virus était en fait identique à celui responsable de la fièvre du Congo, isolé en 1956, d'où la dénomination de virus de la « fièvre hémorragique de Crimée-Congo » (CCHFV pour le virus et FHCC pour la maladie) [26, 27]. Le virus CCHFV s'est finalement révélé endémique dans plus de 30 pays à travers l'Afrique, l'Asie, l'Europe et le Moyen-Orient (Figure 2).

Cette infection constitue une préoccupation de santé publique face à l'augmentation de son aire de répartition, notamment en Europe, et plus particulièrement en Turquie et dans les Balkans. Actuellement, moins de 20 000 cas d'infection par ce virus ont été confirmés à travers le monde. En Turquie, aucun cas n'avait été identifié avant 2002 ; depuis, plus de 9 700 cas ont été diagnostiqués [28].

La répartition géographique du virus CCHFV coïncide avec celle des tiques du genre *Hyalomma*, notamment *H. marginatum*, son principal vecteur en Europe. Ces tiques peuvent être retrouvées sporadiquement jusque dans le nord de l'Europe (en Allemagne ou en Suède), transportées à l'occasion des migrations aviaires ou des déplacements de bétail [29, 30]. Le climat local de ces régions ne permettait pas l'installation pérenne de ces espèces de tiques, mais la récente découverte en Allemagne de tiques de la famille *Hyalomma* ayant effectué leur cycle complet de croissance suggère que ces espèces pourraient à l'avenir s'implanter à des latitudes très élevées [31].

En France, plusieurs espèces de tiques pouvant potentiellement transmettre le virus CCHFV sont présentes plus ou moins localement sur le territoire : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Haemaphysalis punctata*, ainsi que *Rhipicephalus sanguineus* et *Hyalomma marginatum marginatum* [32]. Des travaux récents ont montré la présence de populations reproductives de *H. marginatum*, notamment dans le pourtour méditerranéen français [33]

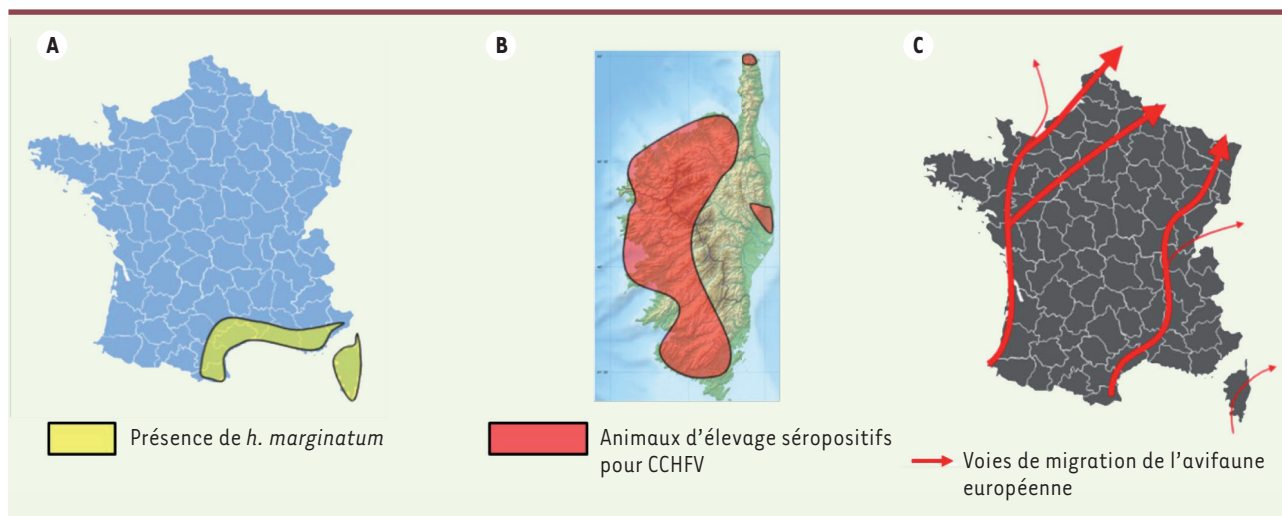


**Figure 2. Répartition mondiale du virus de la fièvre de Crimée-Congo (CCHFV).** Celui-ci est présent dans une grande partie de l’Afrique. Il est très implanté en Asie centrale, à l’exception des régions équatoriales d’Asie du Sud-Est. Le virus est absent d’Océanie et des Amériques (carte modifiée d’après [53]).

(Figure 3A). En France continentale, l’augmentation de l’aire de répartition de ces tiques pourrait résulter des migrations aviaires, mais aussi, et de façon importante, du transport des animaux d’élevage (équins et bovins) [34]. Cette tique était déjà connue en Corse où elle est implantée depuis de nombreuses décennies [35]. Compte tenu de la large distribution de son vecteur, des nombreuses espèces animales qui peuvent servir d’hôtes amplificateurs, du climat favorable et des conditions climatiques dans plusieurs pays européens riverains de la Méditerranée, il est fortement possible que l’aire de répartition du virus CCHFV se développe à l’avenir. Un modèle d’étude de divers scénarios climatiques pouvant advenir dans les zones d’habitat des différentes tiques a montré qu’une augmentation de la température et une diminution des précipitations dans la région méditerranéenne se traduira par une forte augmentation de leur implantation dans ces zones d’habitat devenues adéquates, avec notamment leur expansion vers le nord [6]. À l’est de l’Europe, des premiers cas ont été observés, en Grèce, et de micro-épidémies (moins de 20 cas) ont été rapportées sporadiquement dans les Balkans depuis 2001 (Croatie, Kosovo, Macédoine). Des tiques *H. lusitanicum* porteuses du virus ont été prélevées sur un cerf, pour la première fois, en 2010, dans la région de Cáceres en Espagne, révélant ainsi la présence du virus en Europe de l’ouest [4]. Plus récemment, des tiques porteuses du virus ou des animaux à sérologie positive ont été identifiés dans plusieurs régions, y compris la région espagnole de Huesca, proche de la frontière française. En septembre 2016, deux cas d’infection humaine dont un mortel ont été rapportés à Avila

(province de Castille et Léon, à 80 km de Madrid). Un cas suspect a également été mentionné en 2018 à Badajoz en Estrémadure (au sud-ouest de l’Espagne), et un nouveau cas a été détecté au mois de juin 2020 à Salamanca [37]. Une étude de séroprévalence réalisée chez des donneurs de sang a montré un taux de séropositivité d’environ 1 % dans cette région [38]. En France continentale, aucun cas n’a encore été signalé, mais le taux de séropositivité s’avère être élevé en Corse, notamment chez les bovins (13 %), les ovins et caprins (2 à 3 %), bien qu’aucune tique porteuse du virus n’ait pu être identifiée à l’heure actuelle [39, 40] (Figure 3B).

Le virus présent en Espagne était apparenté aux souches regroupées dans la clade III (souches du sud et de l’ouest de l’Afrique) [41]. Des virus appartenant à cette même clade ont également été identifiés au Maroc, chez des oiseaux, ce qui laisse entrevoir une possible introduction du virus en Espagne *via* des oiseaux migrants [42]. De même, une tique porteuse d’un virus de cette clade III a été récoltée sur un tarier des prés (*Saxicola rubra*), une espèce de passereau, sur l’île de Ventotene, au large de Naples en Italie, indiquant une possible présence du virus sur le territoire italien [43]. Les souches de virus présentes en Corse n’ont pas encore été identifiées. Les routes de migrations aviaires



**Figure 3. Distribution du vecteur et d'une sérologie positive pour le CCHFV en France.** **A.** Les tiques *Hyalomma marginatum* sont connues depuis de très nombreuses années en Corse où elles constituent la deuxième espèce la plus importante sur ce territoire [40]. Des mentions de leur présence ont été faites dès 1965 dans les Bouches-du-Rhône, mais leur installation pérenne dans le pourtour méditerranéen est plus récente. **B.** Une étude parue en 2020 indique la présence étendue en Corse d'animaux d'élevage ayant une sérologie positive pour le virus CCHFV (9 % de l'ensemble des animaux testés) [39]. **C.** Principales voies de migration printanière des oiseaux (d'après *The Scottish wildlife trust*).

traversant la Corse étant différentes de celles qui traversent l'Espagne (Figure 3C), il est possible que les souches virales dans ces régions soient potentiellement divergentes.

Une souche peu pathogène du virus, la souche AP92, isolée initialement à Vergina en Grèce [44], a également été retrouvée en Turquie et en Algérie [45, 46]. On peut supposer que l'absence de cas symptomatique en Corse pourrait être due à la présence de ce type de souche, comme cela a été suggéré dans certaines régions de la Grèce [47, 48]. Une étude réalisée en Turquie évoque une proportion de 10 individus asymptomatiques pour 1 symptomatique [49]. Il est donc également possible que les cas symptomatiques n'aient pas encore été détectés. En effet, l'apparition de cas humains résulte d'une combinaison précise entre la concentration d'hôtes animaux potentiels, la population de tiques et la prévalence du virus dans celle-ci. Les variations de ces paramètres expliqueraient les disparités interannuelles des épidémies de FHCC que l'on observe dans les pays endémiques et donc potentiellement en Corse [50].

## Conclusion

Il n'existe à l'heure actuelle qu'un seul traitement pour lutter contre le virus de la CCHF, la ribavirine, dont l'efficacité reste néanmoins discutée [21, 22]. La présence du virus à l'ouest de l'Europe et dans les Balkans, ainsi qu'en Corse laisse présager que de plus en plus de cas d'infection seront éventuellement rapportés en Europe, et très probablement en France. Il est donc important de continuer d'approfondir les connaissances sur ce virus et de développer de nouvelles molécules antivirales, des stratégies vaccinales et des tests diagnostiques. Le développement récent de vaccins dirigés contre la tique elle-même,

l'empêchant de se nourrir, pourrait constituer une solution efficace permettant de limiter la propagation du vecteur et donc du virus [51, 52]. ♦

## SUMMARY

### Crimean-Congo hemorrhagic fever, a future health problem in France?

The Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) is the etiological agent of a severe hemorrhagic fever affecting Africa, Asia and southern Europe. Climate changes of recent decades have recently led to a rise in the distribution of this virus. Still few scientific data are available on the biology of its vector, the tick, or its own biology, but the proven presence of human infections observed in Spain and animals with positive serology in Corsica should focus our attention on this pathogen. This review takes stock of the epidemiologic evolution of CCHF in Europe, notably in France. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Fraisier C, Rodrigues R, Vu Hai V, et al. Hepatocyte pathway alterations in response to in vitro Crimean Congo hemorrhagic fever virus infection. *Virus Res* 2014 ; 179 : 187-203.
2. Connolly-Andersen AM, Douagi I, Kraus AA, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever virus infects human monocyte-derived dendritic cells. *Virology* 2009 ; 390 : 157-62.

## RÉFÉRENCES

3. Connolly-Andersen A-M, Moll G, Andersson C, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus activates endothelial cells. *J Virol* 2011 ; 85 : 7766-74.
4. Xiao X, Feng Y, Zhu Z, et al. Identification of a putative Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2011 ; 411 : 253-8.
5. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979 ; 15 : 307-417.
6. Estrada-Peña A, Venzal JM. Climate niches of tick species in the Mediterranean region: modeling of occurrence data, distributional constraints, and impact of climate change. *J Med Entomol* 2007 ; 44 : 1130-8.
7. Xia H, Beck AS, Gargili A, et al. Transstadial transmission and long-term association of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks shapes genome plasticity. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 1-12.
8. Kar S, Rodriguez SE, Akyildiz G, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in tortoises and *Hyalomma aegyptium* ticks in East Thrace, Turkey: potential of a cryptic transmission cycle. *Parasit Vectors* 2020 ; 13 : 201.
9. Telmadarray Z, Chinikar S, Vatandoost H, et al. Vectors of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in Iran. *J Arthropod-Borne Dis* 2015 ; 9 : 137-47.
10. Sureau P, Klein JM, Casals J, et al. Isolement des virus thogoto, wad medani, wanowrie et de la fièvre hémorragique de Crimée-congo en Iran à partir de tiques d'animaux domestiques. *Ann Inst Pasteur Virol* 1980 ; 131 : 185-200.
11. Tahmasebi F, Ghiasi SM, Mostafavi E, et al. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome isolated from ticks of Hamadan province of Iran. *J Vector Borne Dis* 2010 ; 47 : 211-6.
12. Shepherd AJ, Swanepoel R, Cornel AJ, et al. Experimental studies on the replication and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in some African tick species. *Am J Trop Med Hyg* 1989 ; 40 : 326-31.
13. Robert LL, Debboun M. 146 arthropods of public health importance. In : Ryan ET, Hill DR, Solomon T, et al., eds. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, 10<sup>th</sup> ed. London : Content Repository Only, 2020 : 1055-62.
14. Dickson DL, Turell MJ. Replication and tissue tropisms of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in experimentally infected adult *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1992 ; 29 : 767-73.
15. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis*. 2006 ; 6 : 203-14.
16. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, et al. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11 (suppl 4) : S794-800.
17. Papa A, Tsergouli K, Çağlayık DY, et al. Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2016 ; 88 : 21-7.
18. Onguru P, Dagdas S, Bodur H, et al. Coagulopathy parameters in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality. *J Clin Lab Anal* 2010 ; 24 : 163-6.
19. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 941-4.
20. Leblebicioglu H, Sunbul M, Guner R, et al. Healthcare-associated Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey, 2002-2014: a multicentre retrospective cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2016 ; 22 : 387.e1-387.e4.
21. Johnson S, Henschke N, Maayan N, et al. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 6 : CD012713.
22. Espy N, Pérez-Sautu U, Ramírez de Arellano E, et al. Ribavirin had demonstrable effects on the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) population and load in a patient with cchf infection. *J Infect Dis* 2018 ; 217 : 1952-6.
23. Golden JW, Shoemaker CJ, Lindquist ME, et al. GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Sci Adv* 2019 ; 5 : eaaw9535.
24. Tipih T, Burt FJ. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: advances in vaccine development. *BioRes Open Access* 2020 ; 9 : 137-50.
25. Chumakov MP. Studies of virus haemorrhagic fevers. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1963 ; 7 : 125-35.
26. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969 ; 131 : 233-6.
27. Chumakov MP, Smirnova SE, Tkachenko EA. Relationship between strains of Crimean haemorrhagic fever and Congo viruses. *Acta Virol* 1970 ; 14 : 82-5.
28. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016 ; 126 : 21-34.
29. Grandi G, Chitima-Dobler L, Choklikitumney P, et al. First records of adult *Hyalomma marginatum* and *H. rufipes* ticks (Acari: Ixodidae) in Sweden. *Ticks Tick-Borne Dis* 2020 ; 11 : 101403.
30. Chitima-Dobler L, Nava S, Bestehorn M, et al. First detection of *Hyalomma rufipes* in Germany. *Ticks Tick-Borne Dis* 2016 ; 7 : 1135-8.
31. Chitima-Dobler L, Schaper S, Rieß R, et al. Imported *Hyalomma* ticks in Germany in 2018. *Parasit Vectors* 2019 ; 12 : 134.
32. Perez-Eid C. *Les tiques : identification, biologie, importance médicale et vétérinaire*. Paris : Lavoisier, 2007 : 316 p.
33. Vial L, Stachurski F, Leblond A, et al. Strong evidence for the presence of the tick *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 in southern continental France. *Ticks Tick-Borne Dis* 2016 ; 7 : 1162-7.
34. Stachurski F, Vial L. Installation de la tique *Hyalomma marginatum*, vectrice du virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, en France continentale. *Bull Épidémiologique* 2018 ; 84 : 37-41.
35. Morel PC. *Hyalomma* (Acaridae, Ixodidae) in France. *Ann Parasitol Hum Comp* 1959 ; 34 : 552-5.
36. Negredo A, Habela MÁ, Arellano ER de, et al. Survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever enzootic focus, Spain, 2011-2015. *Emerg Infect Dis* 2019 ; 25 : 1177-84.
37. Promed. PRO/AH/EDR> Crimean-Congo hem. fever-Europe: Turkey, Spain Promedmail archive 20200617.7466015. 2020.
38. Monsalve Arteaga L, Muñoz Bellido JL, Vieira Lista MC, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus-specific antibody detection in blood donors, Castile-León, Spain, summer 2017 and 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2020 ; 25 1900507.
39. Grech-Angelini S, Lancelot R, Ferraris O, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies among livestock on Corsica, France, 2014-2016. *Emerg Infect Dis* 2020 ; 26 : 1041-4.
40. Grech-Angelini S, Stachurski F, Vayssier-Taussat M, et al. Tick-borne pathogens in ticks (Acari: Ixodidae) collected from various domestic and wild hosts in Corsica (France), a Mediterranean island environment. *Transbound Emerg Dis* 2020 ; 67 : 745-57.
41. Arellano ER de, Hernández L, Goyanes MJ, et al. Phylogenetic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Spain. *Emerg Infect Dis* 2017 ; 23 : 2078-80.
42. Palomar AM, Portillo A, Santibañez P, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks from Migratory Birds, Morocco. *Emerg Infect Dis* 2013 ; 19 : 260-3.
43. Mancuso E, Toma L, Polci A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in tick from migratory bird, Italy. *Emerg Infect Dis* 2019 ; 25 : 1418-20.
44. Papa A, Bino S, Llagami A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 ; 21 : 603-6.
45. Dinçer E, Brinkmann A, Hekimoğlu O, et al. Generic amplification and next generation sequencing reveal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus AP92-like strain and distinct tick phleboviruses in Anatolia, Turkey. *Parasit Vectors* 2017 ; 10 : 335.
46. Kautman M, Tiar G, Papa A, et al. AP92-like Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in *Hyalomma aegyptium* ticks, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2016 ; 22 : 354-6.
47. Papa A, Sidira P, Tsatsaris A. Spatial cluster analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus seroprevalence in humans, Greece. *Parasite Epidemiol Control* 2016 ; 1 : 211-8.
48. Sidira P, Nikza P, Danis K, et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in Greek residents in the area where the AP92 strain was isolated. *Hippokratia* 2013 ; 17 : 322-5.
49. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, et al. Subclinical Infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2012 ; 18 : 640-2.
50. Spengler JR, Estrada-Peña A. Host preferences support the prominent role of *Hyalomma* ticks in the ecology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; 12 : e0006248.
51. Manjunathachar HV, Kumar B, Saravanan BC, et al. Identification and characterization of vaccine candidates against *Hyalomma anatolicum*-vector of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Transbound Emerg Dis* 2019 ; 66 : 422-34.
52. Rego ROM, Trentelman JJA, Anguita J, et al. Counterattacking the tick bite: towards a rational design of anti-tick vaccines targeting pathogen transmission. *Parasit Vectors* 2019 ; 12 : 229.
53. Crimean-Congo haemorrhagic fever. <https://www.who.int/health-topics/crimean-congo-haemorrhagic-fever/>

**TIRÉS À PART**  
O. Reynard