

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 221

INFECTION A VIRUS DE LA TOSCANE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Ibtissam BENSRIHIR

Née le 17 Mai 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Virus – Toscane – Phlébotome – Méningite – Prévention.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وما نوفيقى إلا بالله عليه
توكلت وإليه أنيب﴾

سورة هود: الآية: 88



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - ***Directeur HMI Med V***
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie



Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques

Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généco-logie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généco-logie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A Allah

*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, le tout puissant.
Qui m'a guidé, qui m'a inspiré dans le bon chemin,
Je vous dois ce que je suis devenu
Louange est remerciements
Pour votre clémence et miséricorde
Gloire à Toi ! Nous n'avons du savoir que ce que Tu nous as
appris. Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage. (Sourate
Al-Baqarah versé : 32)*

Au Prophète Mohamed

*Que la prière et la paix d'Allah soient sur lui ainsi que ses
compagnons.*

A ceux que j'aime. . .

A ceux qui ont toujours cru en moi

et m'ont toujours soutenue.



*A Ma Très Chère Mère
Mariama Benshir*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans
A une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être sa fille.*

Ma mère Femme de valeur

Femme pleine de talents et de bonté

Femme pleine de grâce

Femme au grand cœur

Femme qui peut tout supporter pour ses enfants

Femme qui m'a portée dans son sein

*Femme qui a accepté les douleurs d'enfantement
pour que je vienne dans ce monde.*

Ma mère !

Femme forte

Femme qui m'a transmis un caractère d'une femme battante.

Qui aurais-je pu être sans ton modèle ?

Que puis-je sans regarder ton caractère ?

Où serais-je sans tes conseils ?

Quand pourrais-je te remercier pour ta patience et ton amour à mon égard ?

*Tu voyais et tu vois toujours de la fierté, de la joie et un grand repos
lorsque je suis heureuse de ma vie. . . .*

*Je te dédie à mon tour cette thèse qui grâce à toi a pu voir le jour, et j'espère
que tu trouves dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, mon
profond amour, et tout mon respect.*

*Puisse Dieu le tout puissant, te protéger, te procurer la santé, le bonheur et
une longue vie.*

Mon cœur !

De moi à toi maman, je t'aime !



A Mon Très Cher Père

Abdeljalil BENSRIH

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles
ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont
pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je
ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te
décevoir.*

*Que ce travail soit l'exaucement de tes vœux et le fruit de tes
innombrables sacrifices consentis pour mes études et mon
éducation, et témoigne de l'amour, de l'affection et du profond
respect que j'éprouve à ton égard. C'est ta réussite avant d'être la
mienne.*

*Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur,
quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

Papa

Je t'aime !



A Mes Très Chers Sœur et frère

Youssra BENSRAHIR

Saad BENSRAHIR

*Aucun mot ne saurait exprimer l'éternel amour,
l'affection et la gratitude que j'ai pour vous deux
Vous avez toujours été pour moi la sœur et le frère
sur qui je peux compter.*

*Je vous remercie pour votre gentillesse, votre amour, votre
générosité, votre servabilité, votre soutien et toutes les belles
choses qui vous rendent assez spéciale pour moi. Sans vous ma vie
n'aurait pas eu le même goût.*

*Je serai toujours là pour vous soutenir, vous conseiller et vous
encourager. J'implore ALLAH qu'il vous réserve le
meilleur avenir, qu'il vous porte le bonheur, la santé, la réussite
que vous méritiez et qu'il vous aide à réaliser tous
vos vœux et vos rêves.*

*En témoignage de fraternité qui nous unit et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie
ce travail et je voulais vous dire que je vous aime très fort.*

Que Dieu vous bénisse et vous protège.

Je t'aime Youssra

Je t'aime Saad



A ma très chère grand-mère Fatema Bourchid

*Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, que Dieu
t'accorde longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.*

A mon cher grand-père El Moubalaj

Mohammed Bensrhir

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde
gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.
Que Allah te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.*

Hommage à mes grands-parents paternels

Sachez que vous êtes toujours dans mon cœur

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde



A la grande famille BENSRRHIR

Abdelilah BENSRRHIR

Abdelfatah BENSRRHIR

Abdellatif BENSRRHIR

Abdelrahman BENSRRHIR

Bodor BENSRRHIR

Souad BENSRRHIR

Hayat BENSRRHIR

Ghita BENSRRHIR

Wafaa BENSRRHIR

Horia BENSRRHIR

Zineb BENSRRHIR

A tous mes cousins et cousines

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection
et mon profond respect.*



A mes très chères amies et collègues

*Meryem Afrokh , reem Benbba , asmaa Boudina, kawtar
Benraiss, imane Ouizza, laila Askaoui aicha Bennani,
hamza Bensghir .*

*Je vous dédie ce travail en témoignage
des valeurs que nous partageons*

*A mes collègues de la promotion 2010
de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

Merci





A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Mimoun ZOUHRI

Professeur de microbiologie

*Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.
C'est un Grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.
Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous
un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.
Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude
et notre Grande estime.*



A Notre Maître et Rapporteur De Thèse

Monsieur Yassine SEKHSOHN

Professeur de microbiologie

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait
l'honneur de diriger ce travail.*

*Vous nous avez aidé jusqu'au dernier moment avec un grand
savoir et des orientations éclairantes accompagnées
d'une grande gentillesse.*

*Sans votre Clair voyance, vos corrections méticuleuses, ce travail
n'aurait pu être préparé et dirigé dans
des conditions favorables.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations Professionnelles et personnelles
Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
Gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*Qu'Allah vous protège et vous accorde santé, bonheur et
prospérité à vous et à votre famille.*



A Notre maitre et juge de thèse

Madame Sakina ELHAMZ AOU

Professeur de microbiologie

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité
et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter
de juger ce travail.*

Nous sommes très sensibles à votre accueil très aimable.

*C'est grâce à votre précieuse et généreuse aide
que nous avons pu réaliser ce travail*

Votre compétence et votre sérieux sont pour nous un noble idéal.

*Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute
notre estime et notre profond respect.*



A Notre Maître Et Juge De Thèse

Madame Mariama CHADLI

Professeur de microbiologie

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse.

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration ainsi que notre gratitude.*

*Veillez croire, cher maitre, en nos sentiments les plus
respectueux.*



LISTE DES ABREVIATIONS :

ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane
ELISA	Enzym linked immunosorbent assay
EM	: Microscope électronique
IFA	: Immunofluorescence
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
N	: Nucléoprotéine
NS	: Protéine non structurale
NSm	: Protéine non structurale sur le segment M
ORF	: Cadre de lecture ouvert
PCR	: Réaction en chaine par polymérase
RdRp	: ARN polymérase ARN dépendante
RIPA	: Radioimmunoprécipitation
RNP	: Ribonucléoprotéine
RT-PCR	: Réaction en chaine par polymérase transcription inverse
TOSV	: Virus toscana

LISTE DES FIGURES :

- Figure 1.** Architectures de glycoprotéines de surface chez les *Bunyaviridae*.....9
- Figure 2 :** *Phlébovirus*, virion enveloppé, sphérique. Diamètre de 80 à 120nm. Les glycoprotéines à la surface de l'enveloppe sont disposées sur un réseau icosaédrique, avec une symétrie $T = 12$ [173].....16
- Figure 3 :** Virion prototypique du *phlébovirus* et organisation du génome. (A) Les particules virales contiennent le génome tripartite à ARN monocaténaire pseudocircularisé, conditionné en RNP viral-sens par la protéine nucléocapside N et associé à RdRp, dans une enveloppe lipidique recouverte d'hétérodimères des glycoprotéines Gn et Gc; et (B) les trois segments du génome viral grand (L), moyen (M) (les deux étant purement sens négatif), et petit (S) (ambisense) code pour les protéines structurales L, Gn et Gc, et N, respectivement. Les ARNm viraux contiennent un capuchon 5 '(point) et de courtes séquences dérivées de l'hôte hétérogènes. Les ARNm transcrits à partir d'ARN génomiques sont représentés par des flèches grises. L'ARNm de la protéine NSs (flèche verte) est synthétisé à partir de l'ARN antigénomique (flèche bicolore). Les phlébovirus portés par les diptères codent également NSm.....17
- Figure 4 :** Stratégies de codage des segments génomiques des membres de la famille *Bunyaviridae* [174].....18
- Figure 5 :** Cycle de *Bunyaviridae*, *Phlébovirus*20
- Figure 6 :** Schéma de transcription et de réplication de segments génomiques de membres de la famille des *Bunyaviridae* pour un segment à brin négatif (à gauche) et pour un segment ambisens (à droite). L'ARN du génome et l'ARN complémentaire viral positif, connu sous le nom d'ARN anti-génome, ne se trouvent que sous la forme de complexes ribonucléoprotéiques et sont encapsidés par la protéine N. Les espèces d'ARNm contiennent des séquences d'amorces dérivées de l'hôte à leurs extrémités 5 '(•) et sont tronquées à l'extrémité 3' par rapport à la matrice d'ARN ; les ARNm ne sont pas polyadénylés.....21

Figure 7 : Cycle de transmission des <i>phlébovirus</i>	26
Figure 8 : Les phlébotomes femelles <i>Phlebotomus papatasi</i> prennent un repas de sang à la queue d'une souris	31
Figure 9 : Répartition des principaux vecteurs de phlébovirus portés par les phlébotomes en Europe. (A) Phlébotomes (<i>Phlebotomus papatasi</i> , (B) Phlébotomes (<i>Larroussius perfiliewi</i> , (C) Phlébotomes (<i>Larroussius perniciosus</i>	32
Figure 11 : Images représentant des spécimens de <i>Phlebotomus perniciosus</i> (A) et (B).....	35
Figure 13 : Carte des quatre régions de collecte des phlébotomes au Maroc	47
Figure 14 : TOSV en Méditerranée	48
Figure 15 : La manifestation clinique de l'infection TOSV chez les sujets séropositifs. L'infection asymptomatique (blanche) est plus fréquente chez les jeunes (A) que chez les adultes (B) [10].....	53
Figure 16 : Systèmes de réaction en chaîne par polymérase de la transcriptase inverse décrits dans la littérature pour TOSV	58

SOMMAIRE

Introduction	2
I. Historique :	5
1- Découverte des <i>phlébovirus</i> portés par les phlébotomes	5
1.1. Première identification de la fièvre à phlébotome	5
1.2. Découverte du virus toscana	6
II. Epidemiologie	8
1. Agent pathogène	8
1.1 Morphologie :	8
1.2 Caractéristiques antigéniques	10
1.3 Génome :	12
1.3.1 Caractère biologiques et moléculaires :	12
1.3.2. Réplication	19
2. Réservoir :	22
2.1. Réservoir des Phlébovirus :	22
2.2 Réservoir du virus Toscana	22
3. Modes de transmission :	23
3.1 Maintenance et transmission des <i>Phlébovirus</i>	23
3.2 Mode de transmission du virus Toscana	25
4. Vecteurs	27
4.1. Vecteurs des <i>Phlébovirus</i>	27
4.2. Vecteurs virus Toscana :	30
5. Facteur favorisant :	36
6. Aspect épidémiologique :	37
6.1 Échelle internationale :	41
6.1.1. Italie	41
6.1.2 France	42

6.1.3 Espagne.....	42
6.1.4 Chypre	43
6.1.5 Grèce	43
6.1.6 Portugal.....	43
6.1.7 Allemagne.....	44
6.1.8 Turquie	44
6.1.9 Afrique du Nord (Tunisie, Algérie et Maroc)	45
6.2 Au Maroc :.....	45
III. Physiopathologie :	50
1. Du <i>Phlébovirus</i> :.....	50
2. Du virus Toscana :.....	50
IV. Clinique du virus toscana	52
V. Diagnostic biologique :	55
1.Diagnostic biologique non spécifique :.....	56
2. Diagnostic virologique :	56
2.1. Diagnostic virologique direct :	56
2.1.1.Prélèvement :	56
2.1.2.Isolement du virus.....	56
2.1.3.Diagnostic par biologie moléculaire :	56
3. Diagnostic virologique indirecte : Test sérologique	59
VI. Traitement	61
1.Traitement symptomatique :	61
2. Vaccin :.....	61
VII. Prevention :	64
1. Individuelle :	64
2. Collective :.....	65
Conclusion	67
Résumés	69
References Bibliographiques Et Webographiques :	73



Introduction

INTRODUCTION

De nombreux virus sont transmis à l'homme par des arthropodes, et de nombreuses espèces d'insectes sont impliquées dans nombreuses zones géographiques. Parmi les types de arbovirus transmis à l'homme, les *Bunyaviridae* la famille est grande et elle est composée de cinq genres: *Bunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* et *Tospovirus* [1].

Le genre *Phlebovirus* est actuellement constitué de 38 sérotypes viraux distincts montre des degrés variables de réactivité croisée par des tests sérologiques standard (inhibition de l'hémagglutination, immunofluorescence (IFA), fixation du complément, et neutralisation) [2-4].

Les virus ont des acides ribonucléiques (ARN) sphériques mesurant 90-100 nm de diamètre. Ils sont actuellement inclus dans la famille des *Bunyaviridae* [5]. Dans la classification des arbovirus, basée sur des relations antigéniques, ces 38 agents comprennent le séro groupe de fièvre de phlébotome [2-4].

Les *phlébovirus* sont géographiquement distribué en Europe, en Afrique, en Asie centrale et en Amériques [6]. Ils sont responsables d'une symptomatologie aigue de type grippal non-mortelle. Parmi ces souches, il y a trois sérotypes circulants: Sicilien virus, le virus de Naples et le virus de Toscana (TOSV) [7, 8].

Sauf pour le TOSV, qui a un tropisme marqué pour le centre et les systèmes neurologiques périphériques, les fièvres de phlébotomes provoquent une maladie modérément sévère et sont souvent négligées par les médecins. Il y a aussi beaucoup moins d'intérêt scientifique pour les maladies virales transmises par le phlébotome que pour les autres *arbovirus*. Par exemple, une

recherche bibliographique basée sur PubMed utilisant " virus Toscana ", " virus sandfly " et " virus de la fièvre des sables " a récupéré 232, 385 et 265 références, respectivement, pendant les recherches avec les mots clés " Le virus du Nil occidental" et le " virus de la dengue" ont retrouvé plus de 4 500 et 6 000 papiers. Il est donc difficile de fournir des estimations précises des taux d'infection dus aux virus transmis par les phlébotomes en raison du manque de données. Cependant, leur importance en termes de santé publique et de maladies humaines devrait être soulignée et mériterait une attention accrue de la part des médecins, des agences de santé publique et des laboratoires de virologie diagnostique. Dans les régions où les phlébotomes sont présents, des taux élevés de séroprévalence ont été enregistrés dans les populations humaines et chez les animaux domestiques. La plupart des études publiées ont porté sur les voyageurs et sur les soldats stationnés dans les zones endémiques. Les études de séroprévalence indiquent une circulation importante de ces virus, avec un potentiel d'émergence en tant que pathogènes humains sérieux, même si les infections chez les résidents sont rarement documentées [9-13].

❖ Les objectifs du travail sont:

- Décrire l'épidémiologie du virus toscana
- Donner une démarche diagnostique de ce virus
- Décrire une prise en charge thérapeutique et préventive



I. Historique :

1- Découverte des *phlébovirus* portés par les phlébotomes

1.1. Première identification de la fièvre à phlébotome

Les *phlébovirus* transmises par les phlébotomes ont été une cause importante de maladie fébrile parmi les forces militaires, comme en témoignent les guerres napoléoniennes, la commission autrichienne dans les Balkans et la colonisation britannique en Inde et au Pakistan [14].

La fièvre des phlébotomes a d'abord été cliniquement décrite par Alois Pick en 1886, dans la région des Balkans où la maladie prédominait dans la population locale et présentait un risque élevé pour les visiteurs de la région [15, 16].

La présence de phlébotomes a été observée en Herzégovine dans la caserne militaire[16, 17] et on a découvert par la suite que l'agent causant la fièvre était un agent filtrable transmis par des phlébotomes infectés[16]. «Fièvre de papataci» ou «fièvre de phlébotome» ou «fièvre de trois jours». Après la découverte et la description de la maladie, des épidémies ont été signalées parmi des soldats récemment arrivés dans des régions endémiques, et la plupart des publications sur la fièvre aphteuse ont été publiées dans des journaux militaires [18-21].

Au cours de la seconde guerre mondiale, la fièvre des phlébotomes a touché un grand nombre de troupes alliées britanniques et allemandes, en Méditerranée, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord [16, 20].

1.2. Découverte du virus toscana

TOSV a été isolé pour la première fois en 1971 à partir du *Phlebotomus perniciosus*, recueilli à Monte Argentario (province de Grosseto, Italie centrale). D'autres souches du virus ont été isolées en Italie à partir du *Phlebotomus perfiliewi* [22-24].

Ce n'est que 15 ans plus tard que les premiers cas d'infection à TOSV ont été signalés chez des voyageurs de retour qui avaient visité la région où le TOSV avait été initialement décrit [25].

C'était une première preuve de sa pathogénicité humaine devant une infection neuro-invasive des citoyens suédois et américains après leurs séjours, respectivement, en Portugal et Italie [25, 26].

Par la suite, l'isolement du virus TOSV en centre de l'Italie chez une femme ayant une méningite a confirmé le tropisme de ce virus pour le système nerveux central [27].

Il y a également une étude portant sur des phlébotomes recueillis à Marseille (France) qui rapporte la présence du TOSV dans *Sergentomyia minuta*. La relevance de *S. minuta* dans le cycle de vie du TOSV reste inconnu [28].

Après sa découverte en Italie centrale, il s'est avéré endémique dans plusieurs autres régions de ce pays surtout pendant l'été [10, 27, 29].

La zone d'endémie du TOSV se situe sur le pourtour du Bassin méditerranéen et plus particulièrement, en Italie, en France, en Espagne, au Portugal, en Slovénie, en Grèce, à Chypre, en Égypte et en Turquie [22].



Epidémiologie

II. Epidémiologie

1. Agent pathogène

1.1 Morphologie :

TOSV appartient au *Bunyaviridae*. C'est une famille de virus à ARN monocaténaire négatif enveloppés [6].

Tous les *phlébovirus* ont une enveloppe avec une enveloppe sphérique et hélicoïdale de diamètre d'environ 80 à 120 nanomètres [6] (Figure 1).

C'est une enveloppe lipidique externe avec des glycoprotéines à la surface disposée sur un réseau icosaédrique, avec une symétrie $T = 12$. Ces glycoprotéines sont requises pour l'entrée des cellules [30, 31].

Ils livrent leur génome dans le cytoplasme de la cellule hôte en fusionnant leur enveloppe avec une membrane endosomale [32, 33].

En raison de l'absence d'une couche protéique matricielle, les *phlébovirus* sont très flexibles et peuvent être facilement déformés dans des images de microscopie électronique à coloration négative (EM).

Les ARN viraux sont conditionnés sous la forme de complexes ribonucléoprotéiques (RNP), dont chacun est associé à la protéine polymérase virale L.

Les études EM montrent que les RNP des *phlébovirus* adoptent une structure fermée de forme circulaire souvent enroulée de façon lâche [34, 35].

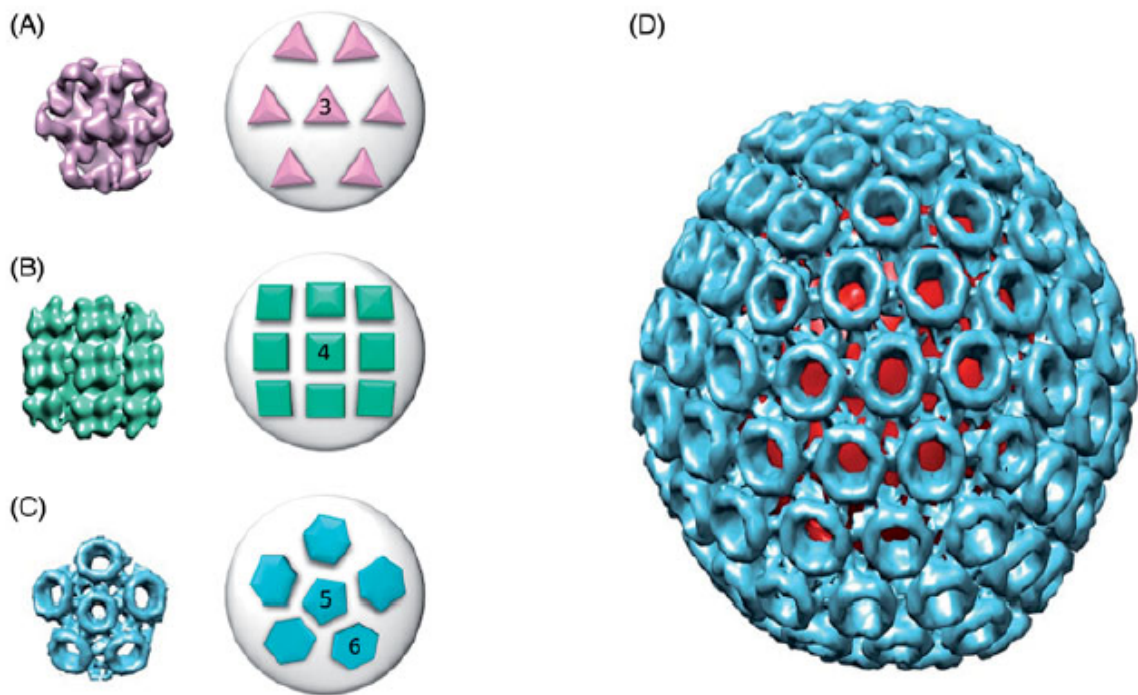


Figure 1. Architectures de glycoprotéines de surface chez les *Bunyaviridae* [35].

1.2 Caractéristiques antigéniques

Chez les *Bunyaviridae*, la variabilité de l'antigène est due à des mutations et réassortiment des segments du génome [36].

Les caractéristiques de l'antigène de *Bunyaviridae* peuvent être analysées par des tests sérologiques.

Des tests Inhibition de l'hémoagglutination et neutralisation qui nous permettent de trouver des virus étroitement liés sur la base des glycoprotéines de surface appartenant au même sérogroupe.

Les virus appartenant à une espèce ou à des sérotypes différents au sein du même sérogroupe peuvent être reconnus en analysant les relations antigéniques entre les protéines de la nucléocapside.

La reconnaissance des sous-types facilite l'identification des différences mineures qui peuvent déterminer la présence de sérotypes ou de souches [37].

La nucléoprotéine du TOSV est caractérisée par un fort degré d'immunogénicité, comme le montre le dosage immuno-enzymatique (ELISA) et Western blot testés sur des sérums humains positifs pour le TOSV [38-40].

La réponse anticorps dure longtemps et semble être partiellement protectrice en évaluant l'inhibition de la formation de plaques de virus avec le sérum de souris inoculé avec la nucléoprotéine recombinante[41].

L'immunotransfert et l'essai de radioimmunoprécipitation semi-quantitative (RIPA) permettent l'identification de la nucléoprotéine N en tant qu'antigène majeur responsable à la fois des réponses d'immunoglobulines M (IgM) et d'IgG.

Les anticorps dirigés contre des protéines autres que la protéine N ne sont détectés que par RIPA.

Les anticorps dirigés contre les glycoprotéines sont détectés chez environ un tiers des patients et, comme leur présence prédit toujours la neutralisation, certains échantillons de sérum ayant une activité neutralisante ont des taux indétectables d'anticorps contre G1-G2[42].

Ces résultats soulèvent quelques questions sur la variabilité antigénique et les épitopes de neutralisation pertinents du TOSV.

La réponse anticorps spécifique sur les épitopes de la glycoprotéine de surface n'a été analysée que récemment en utilisant des protéines recombinantes du TOSV exprimées dans le *baculovirus* [43].

Dans ce système, tous les sérums ont réagi avec la protéine N, mais ils ont différé dans leur réponse aux glycoprotéines.

Ceci est probablement dû aux limitations techniques du maintien conformationnel des épitopes des glycoprotéines recombinantes.

Cependant, la réponse en anticorps anti-glycoprotéine ne semble pas être homogène chez les personnes infectées [6].

1.3 Génome :

1.3.1 Caractères biologiques et moléculaires :

Le genre *phlébovirus* présente des caractères biologiques et moléculaires de la famille *bunyaviridae* dont ils appartiennent à savoir des virus à ARN à simple brin et polarité négative, avec un génome est trisegmenté : il existe 3 fragments appelés L (6300-12000 nucléotides), M (3500-6000 nucléotides) et S (1000-2200 nucléotides) Avec :

- La présence d'une enveloppe contenant les glycoprotéines G1 et G2.
- L'absence de la protéine M (qui est présente dans les enveloppes des autres *ribovirus*)
- La présence d'une étape de maturation au niveau de l'appareil de golgi de l'hôte.

L code pour la polymérase virale, M code pour les glycoprotéines structurelles et S code pour les protéines nucléiques [6].

Les particules virales ont un diamètre de 80 à 120 nm et sont composés de nucléocapsides hélicoïdaux contenant le génome trisegmenté associé à la nucléoprotéine (Codé par le segment S) et la Polymérase (codée par le segment L) (figure 2).

Le génome des segments ont des séquences courtes spécifiques aux extrémités, qui sont responsables de la formation de structures panhandle et qui sont probablement associés les uns aux autres. Ces structures semblent être importantes pour les mécanismes de la transcription et réplication du génome, ou pour l'assemblage du virion.

Les segments associés avec de nombreuses copies de la nucléoprotéine (N) sont inclus dans les nucléocapsides hélicoïdaux dans le virions dans un rapport non équimolaire [32, 33].

Le segment L (6400 à 6700 nucléotides [nt] dans les *phlébovirus*) contient un seul cadre de lecture ouvert (ORF) qui code la protéine L.

La protéine L est constituée de 2095 acides aminés dans le TOSV (239 kDa) et présente une forte homologie dans la partie centrale avec le virus de la Vallée du Rift. Le ORF du segment L est exprimé via un ARNm viral-complémentaire [32, 44].

La région la plus conservée se trouve dans la partie centrale de la molécule, de 650 à 1600 acides aminés (68% Homologie globale).

Ce type de conservation pourrait indiquer que la région centrale de la protéine représente le domaine fonctionnel, alors que les différences dans les régions terminales pourraient refléter la divergence des espèces [32, 45, 46].

Pour le TOSV, un produit génique de 1339 acides aminés a été proposé pour le segment M (4215 nt), avec un poids moléculaire d'environ 149 kDa et neuf sites de glycosylation.

L'unique ORF du segment M du TOSV code pour trois protéines, une protéine non structurale sur le segment M (Nsm) (30 kDa) et les deux glycoprotéines G1 et G2(Gn et Gc, respectivement, selon la nomenclature proposée par Lappin et al [1994]) de la même masse moléculaire (65kDa), avec un ordre génomique NH₂-NSm-G1-G2-COOH par rapport au précurseur putatif.

Les principales régions d'homologie avec les séquences d'autres *phlebovirus* trouvés dans la moitié carboxy du produit du gène M.

Le profil d'hydropathie du précurseur M du TOSV révèle une ressemblance frappante d'autres *phlébovirus*, suggérant une transmission topologique transmembranaire.

Il a été conclu que le terminal amine de chaque glycoprotéine est précédée d'un tronçon d'acides aminés hydrophobes.

Par alignement de la séquence M du TOSV avec son correspondant de séquences au niveau du virus de la *vallée du Rift* et du virus de *Punta Tora*, il est provisoirement placé le début de glycoprotéines G1 et G2 aux résidus 297 et 936 de M ORF, respectivement. Comme dans les autres segments génomiques, le segment M semble être lié à ceux d'autres *phlébovirus*, à l'exception de la région codant pour les protéines non structurales (NS).

Ces protéines NS sont les protéines les plus variables parmi les *phlebovirus*, et ils pourraient jouer un rôle très spécifique dans chaque virus.

Les glycoprotéines G1 et G2 semblent être responsable des interactions virus-cell hôte [32, 47-49].

Enfin, le fragment S (1869 nt) code pour le N (27 kDa) et pour NS (37 kDa), par une transcription particulière et un processus de traduction défini comme «ambisense».

Un complémentaire viral, ARNm subgénomique correspondant à l'extrémité 3' de l'ARN viral du segment S qui code pour N, et l'ARNm subgénomique qui correspondant à l'extrémité 5' de l'ARN viral du segment S qui code les NS.

Dans la région entre les deux ORFs , chez les *phlébovirus*, on trouve un bref intergénique région avec de nombreux homopolymères C adjacents à des hexanucléotides GCTGCC conservés.

Les ARNm de N et NS du TOSV couvrent les régions inter géniques et se chevauchent d'environ 80 résidus. Comme les ARNm ne sont pas encapsidés, leurs 3' terminales pourraient faciliter leur recuit in vivo. Cela pourrait être important dans le contrôle de la stabilité des ARNm de N et NS [32, 50, 51].

La réponse immunitaire au nucléoprotéine est forte et elle pourrait être impliquée dans les mécanismes de protection qui ont été démontrés In vitro [41].

Certaines variations dans le centre de la région du séquence de segment S ont montré la première preuve de certaines variantes circulantes TOSV [52] et la signification de ces questions n'a pas encore été définie [6].

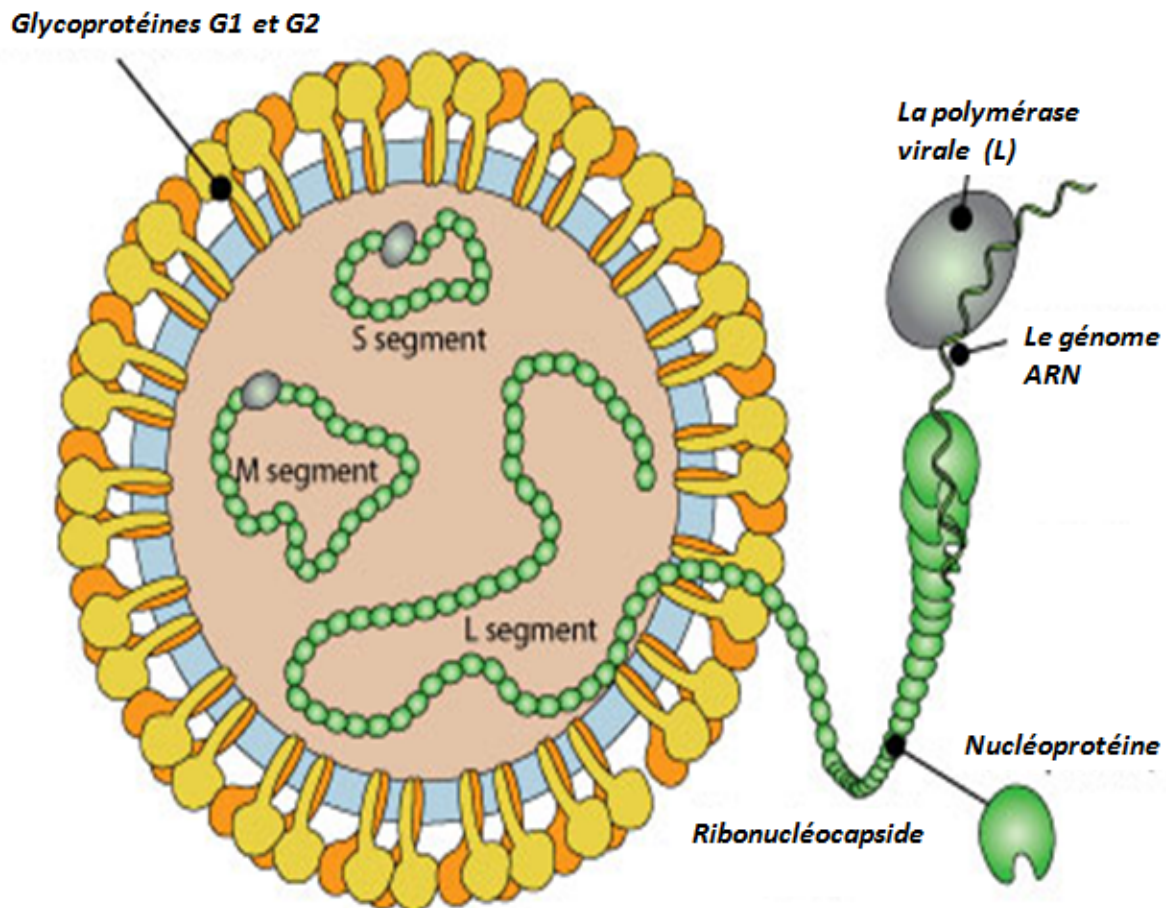


Figure 2 : *Phlebovirus*, virion enveloppé, sphérique. Diamètre de 80 à 120nm. Les glycoprotéines à la surface de l'enveloppe sont disposées sur un réseau icosaédrique, avec une symétrie $T = 12$ [173].

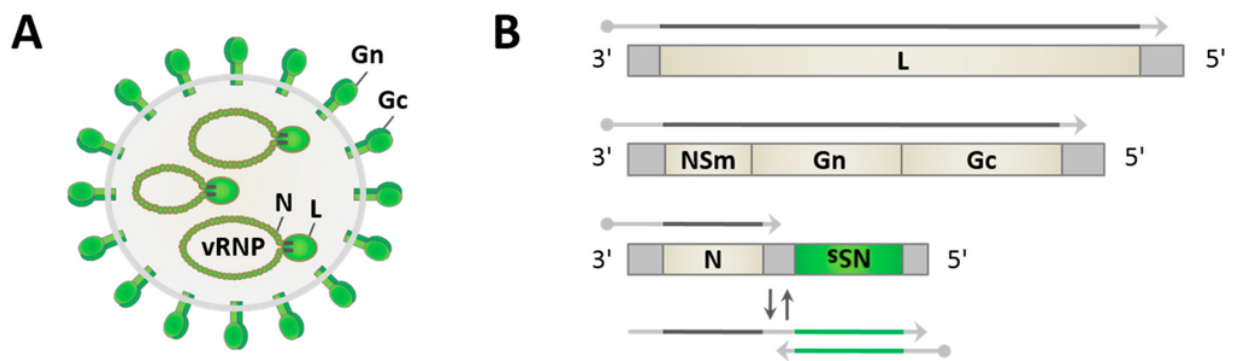


Figure 3 : Virion prototypique du *phlébovirus* et organisation du génome. (A) Les particules virales contiennent le génome tripartite à ARN monocaténaire pseudocircularisé, conditionné en RNP viral-sens par la protéine nucléocapside N et associé à RdRp, dans une enveloppe lipidique recouverte d'hétérodimères des glycoprotéines Gn et Gc; et (B) les trois segments du génome viral grand (L), moyen (M) (les deux étant purement sens négatif), et petit (S) (ambisense) code pour les protéines structurales L, Gn et Gc, et N, respectivement. Les ARNm viraux contiennent un capuchon 5' (point) et de courtes séquences dérivées de l'hôte hétérogènes. Les ARNm transcrits à partir d'ARN génomiques sont représentés par des flèches grises. L'ARNm de la protéine NSs (flèche verte) est synthétisé à partir de l'ARN antigénomique (flèche bicolore). Les phlébovirus portés par les diptères codent également NSm [175].

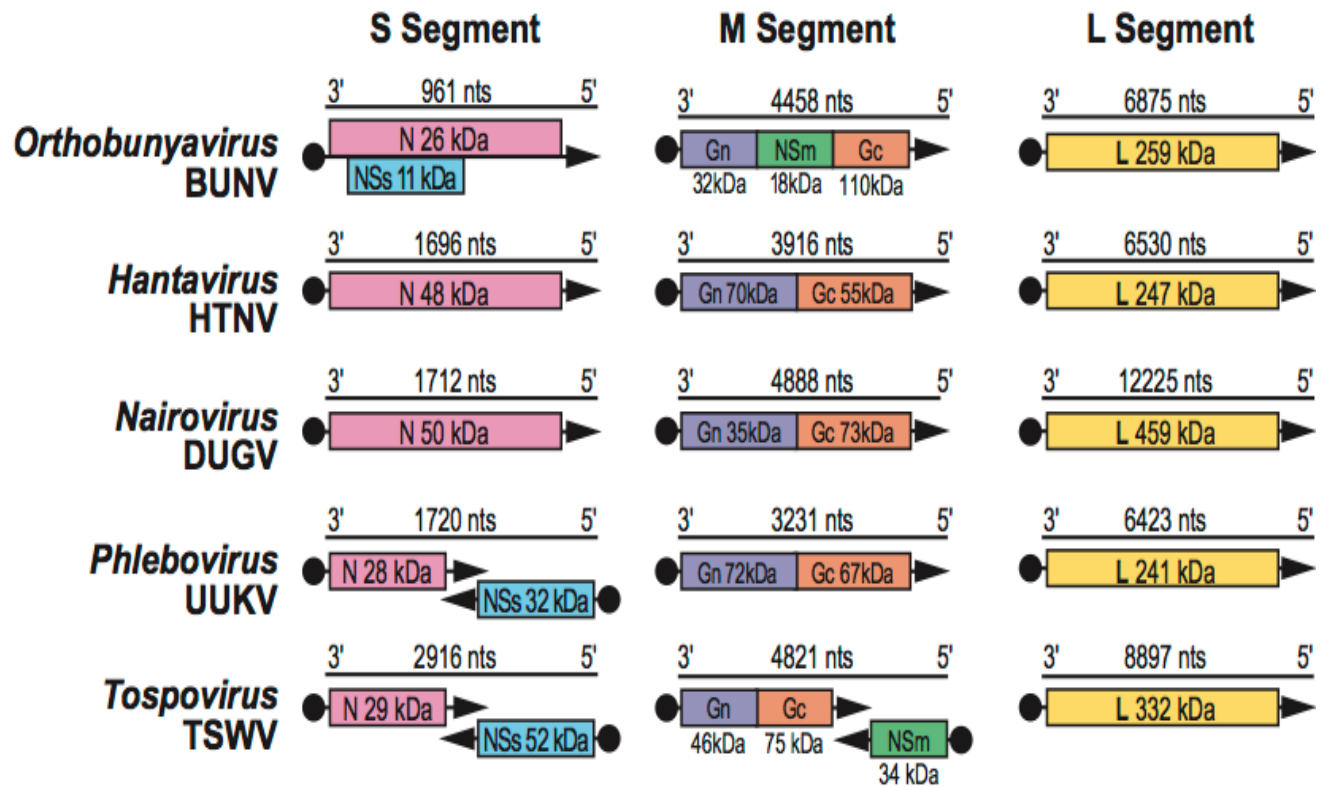


Figure 4 : Stratégies de codage des segments génomiques des membres de la famille *Bunyaviridae* [174].

1.3.2. Réplication

Le cycle répliatif des *Bunyaviridae* se produit dans le cytoplasme de la cellule infectée (Figure 5).

Comme beaucoup d'autres virus animaux, l'entrée des *bunyaviridae* dans la cellule se fait par endocytose médiée par les récepteurs, qui peut être dépendante de la clathrine ou non [53-56].

Après l'endocytose, les *bunyaviridae* sont transportés des endosomes précoces à tardifs [56].

Une légère acidification de l'endosome entraîne des modifications conformationnelles des glycoprotéines virales permettant la fusion entre les membranes virales et endosomales, une étape nécessaire à la libération des trois RNP dans le cytosol [34, 57-61].

Peu de temps après la livraison dans le cytoplasme, les génomes de sens négatif de chaque segment de RNP sont transcrits par l'activité RdRp associée au virion de la protéine L dans les ARNm positifs pour permettre la traduction de toutes les protéines virales (figure 6). L'ARNm diffère de l'ARN viral sens positif copié par l'addition à l'extrémité 5' d'oligonucléotides courts coiffés, récupérés à partir de l'ARNm de la cellule hôte par un mécanisme d'arrachement et qui sont utilisés comme amorce pour la synthèse d'ARNm. Ces ARNm sont dépourvus de tractus poly (A) à leurs 3' extrémités. Après la traduction, le RdRp viral passe de la transcription dépendante des amorces à la synthèse indépendante des amorces de l'antigénome de polarité sens positif, puis à la réplication du génome en soi pour permettre la génération du nouveau génome

viral de polarité négative. Puisque les *Bunyaviridae* n'ont pas l'équivalent d'une protéine matricielle, l'assemblage virionique est induit par des interactions entre la queue cytoplasmique des glycoprotéines G1 (A-150 résidus) et G2 (A9-26 résidus) et la RNP virale [43, 62-67].

Contrairement à beaucoup d'autres virus enveloppés qui bourgeonnent de la membrane cytoplasmique dans l'espace extracellulaire, la plupart des *bunyaviridae* bourgeonnent directement de l'appareil de Golgi et sont transportés vers la membrane cytoplasmique via de grandes vésicules de Golgi pour être libérés dans l'espace extracellulaire [34, 68-70].

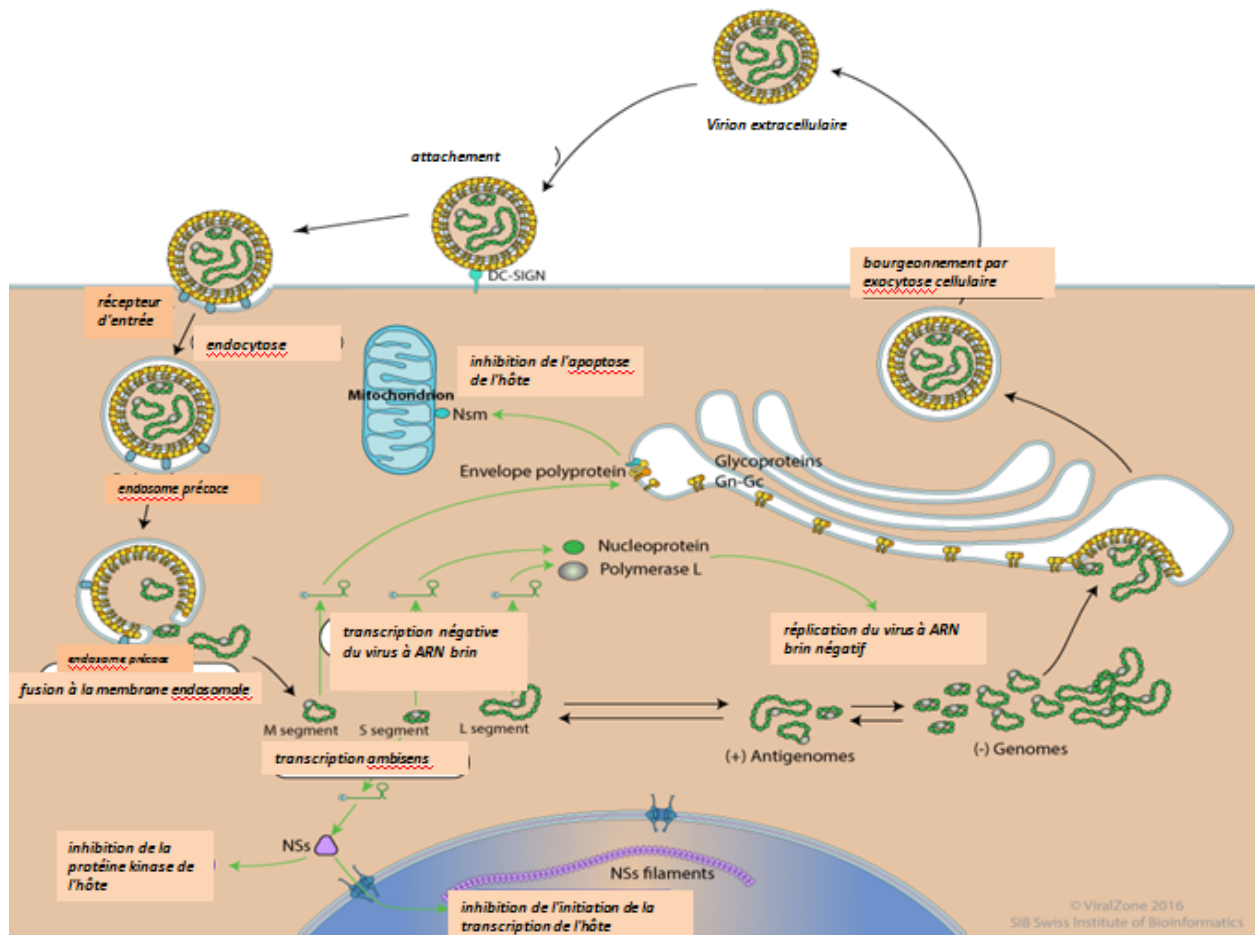


Figure 5 : Cycle de *Bunyaviridae*, *Phlébovirus* [176].

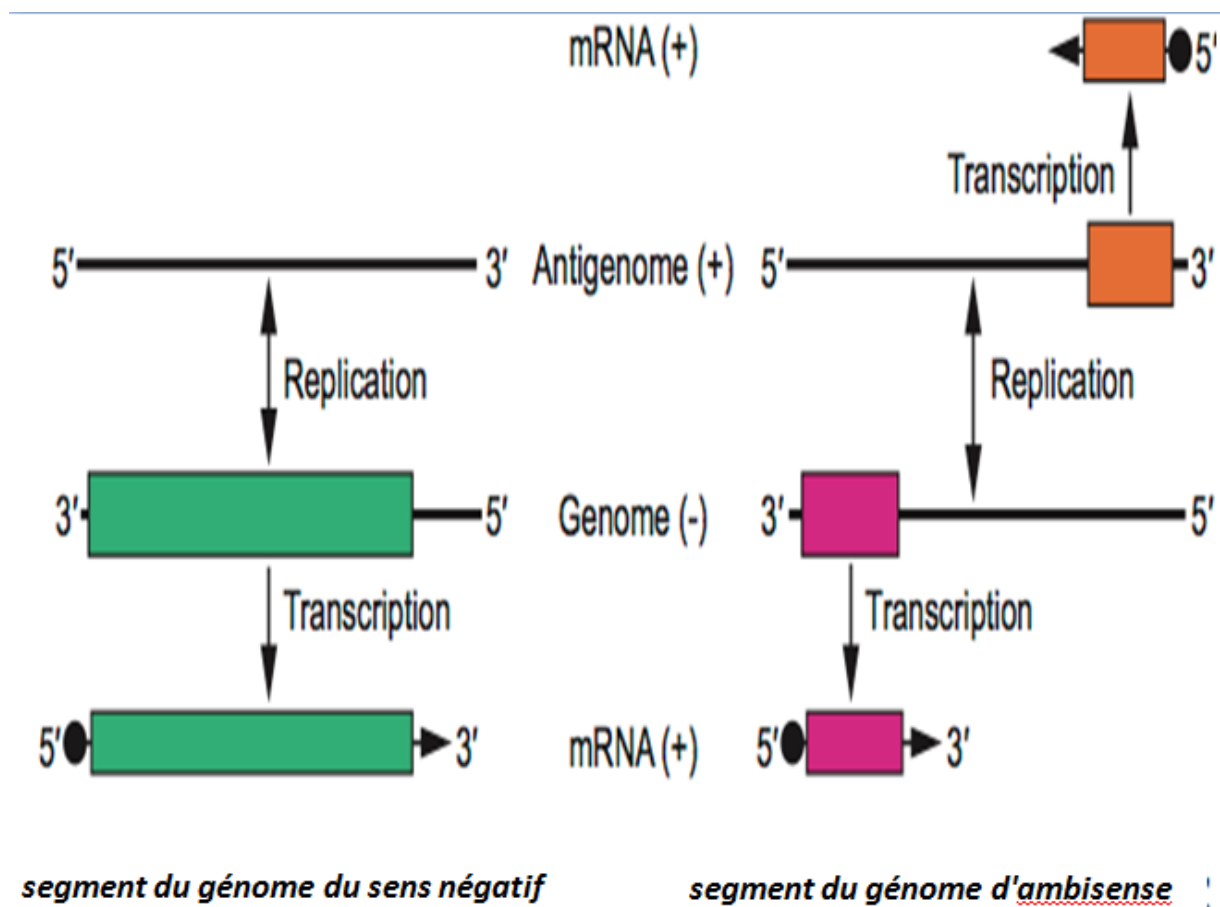


Figure 6 : Schéma de transcription et de réplication de segments génomiques de membres de la famille des *Bunyaviridae* pour un segment à brin négatif (à gauche) et pour un segment ambisense (à droite). L'ARN du génome et l'ARN complémentaire viral positif, connu sous le nom d'ARN anti-génome, ne se trouvent que sous la forme de complexes ribonucléoprotéiques et sont encapsidés par la protéine N. Les espèces d'ARNm contiennent des séquences d'amorces dérivées de l'hôte à leurs extrémités 5' (•) et sont tronquées à l'extrémité 3' par rapport à la matrice d'ARN ; les ARNm ne sont pas polyadénylés [174].

2. Réservoir :

2.1. Réservoir des Phlébovirus :

On sait peu de choses sur l'animal hôte réservoir:

- Des tests d'isolement et dosages sérologiques ont suggéré des espèces animales comme candidats, bien qu'il ne soit pas possible de définir leur efficacité rôles de réservoir.
- Il semble que le rôle de l'animal dans la survie du virus est secondaire à l'amplification horizontale du virus, qui est cependant capable de garantir sa transmission transovarienne et vénérienne [14, 71, 72] .

2.2 Réservoir du virus Toscana

Ni les mammifères sauvages ni les oiseaux n'ont été reconnus comme réservoir, mais peu d'études ont été menées pour avoir une idée claire de la présence ou non d'un hôte réservoir animal pour TOSV [23].

Parmi ces études, Une a porté sur les infections à TOSV et *Leishmania* chez les chiens, les chats, les moutons et les chèvres des provinces d'Adana et de Mersin dans le sud-est de la Turquie publié en 2015, qui a conclue que les espèces canines peuvent être suggérées comme hôtes potentiels du TOSV, en raison de la fréquence élevée des ARN détectables et des anticorps neutralisants observés tout au long de la saison des phlébotomes [73].

Plusieurs *phlébovirus* ont été isolés du sang de personnes malades et d'animaux sauvages. Cependant, l'importance des vertébrés dans le maintien du cycle de ces agents demeure incertaine, car la virémie est faible et transitoire

chez les animaux de laboratoire sensibles, et une grande quantité de virus doit être ingérée pour infecter expérimentalement les phlébotomes [74-77].

On ne sait pas si l'homme peut jouer un rôle dans le cycle du virus en infectant les phlébotomes naïfs (sains), mais on pense généralement que ce mécanisme joue un rôle négligeable au mieux. Le dogme actuel est que les espèces compétentes de phlébotomes pourraient être le réservoir de TOSV. Cependant, l'ensemble des preuves est faible et des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ou contredire cette hypothèse [78].

3. Modes de transmission :

3.1 Maintenance et transmission des *Phlébovirus*

À ce jour, les virus de la fièvre à phlébotome ont été identifiés et isolés chez l'homme et les phlébotomes. Une seule souche a été isolée d'un animal vertébré non humain, une chauve-souris *Pipistrellus kuhli*, en Italie [23]. D'autres données rapportées pour des vertébrés non humains sont des résultats de séroprévalence sans preuve d'un rôle dans le cycle du virus dans la nature. La transmission du virus aux humains et aux animaux survient lorsque les phlébotomes prennent un repas de sang (de mai à octobre).

Actuellement, il n'y a pas de données pour soutenir l'hypothèse que les humains ou les grands vertébrés sont le réservoir de ces virus; on pense généralement qu'ils sont des hôtes sans issue et qu'ils ne jouent donc pas un rôle important dans le cycle de vie naturel du virus.

Les phlébotomes prennent le sang d'une gamme de vertébrés; les animaux à sang froid, les mammifères et les oiseaux selon les espèces. Compte tenu de la période d'inactivité des espèces vectrices pendant les périodes d'automne et

d'hiver, le mécanisme sous-jacent pour le maintien à long terme de ces virus n'a pas été entièrement élucidé. Il semble donc raisonnable de supposer que le principal réservoir hôte est le phlébotome dans lequel les virus se répliquent et à partir duquel ils sont transmis aux hôtes vertébrés qui, dans la plupart des cas, ne présentent pas de signes cliniques d'infection.

L'identification et l'isolement des *phlébovirus*, non seulement chez les phlébotomes hématophages, mais aussi chez les mâles, indiquent qu'il existe probablement d'autres modes de transmission entre les phlébotomes. Par exemple, si la transmission transovarienne (verticale) se produit dans des habitats naturels, on ne sait pas encore si ce mécanisme de transmission est significatif ou efficace en termes de survie du virus. Cependant, il a été démontré expérimentalement [13, 72, 77, 79, 80]. Comme les taux d'infection de la progéniture sont faibles et montrent un déclin de la première génération aux générations actuelles au cours des expériences de laboratoire, les *phlébovirus* ont probablement évolué dans d'autres mécanismes de transmission dans la nature[14]. Une transmission vénérienne (horizontale) entre les mâles infectés et les femelles non infectées par accouplement a été signalée [79, 81] (figure 7). Il a été montré que le TOSV maintenait dans la diapause des larves de *Phlebotomus perniciosus* et la transmission transstadiale n'a pas été effectuée pendant et après la diapause. Cela peut être un moyen de virus pour l'hivernage [81].

La transmission transstadiale a également été signalée pour des bactéries telles que *Bacillus cereus* et *Lysinibacillus fusiformis* chez des mouches de *Phlebotomus argentipes* [82].

Actuellement, l'entretien et la transmission des *phlébovirus* portés par les phlébotomes semblent dépendre de la disponibilité d'espèces vectrices appropriées et de leur abondance puisqu'il n'y a pas de réservoir défini. Ce manque de connaissances sur la transmission du virus et les mécanismes de maintenance doivent être étudiés aussi bien dans les milieux naturels que dans des conditions expérimentales, car de nouvelles méthodes de lutte antivectorielle pourraient être bénéfiques pour la santé publique et prédire leur propagation dans de nouvelles régions [16].

3.2 Mode de transmission du virus Toscana

Le TOSV est transmis aux humains et autres vertébrés lorsque des phlébotomes infectés prennent un repas de sang. À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer si les humains ou d'autres vertébrés agissent comme réservoir du TOSV ; il est communément admis qu'ils sont des hôtes sans issue et qu'ils ne jouent donc pas un rôle significatif dans la nature du cycle de vie du virus. Considérant l'hypothèse, il semble raisonnable de supposer que le principal réservoir hôte est le phlébotome dans lequel le virus se réplique. La détection du TOSV chez les phlébotomes femelles, mais aussi chez les mâles, indique que le virus n'est pas exclusivement transmis par le sang et que d'autres modes de transmission entre les phlébotomes doivent être envisagés. La transmission transovarienne et vénérienne du TOSV a été démontrée au niveau du vecteur par des expériences menées dans des insectariums avec des phlébotomes colonisés [13, 72, 77, 79, 80].

Actuellement, le maintien et la transmission du TOSV dans la nature semblent dépendre de la présence d'espèces vectrices appropriées et de leur abondance dans l'environnement local. Des études visant à mieux caractériser les déterminants de l'écologie du TOSV ainsi que des paramètres environnementaux dans une zone géographique définie doivent être encouragées [83].

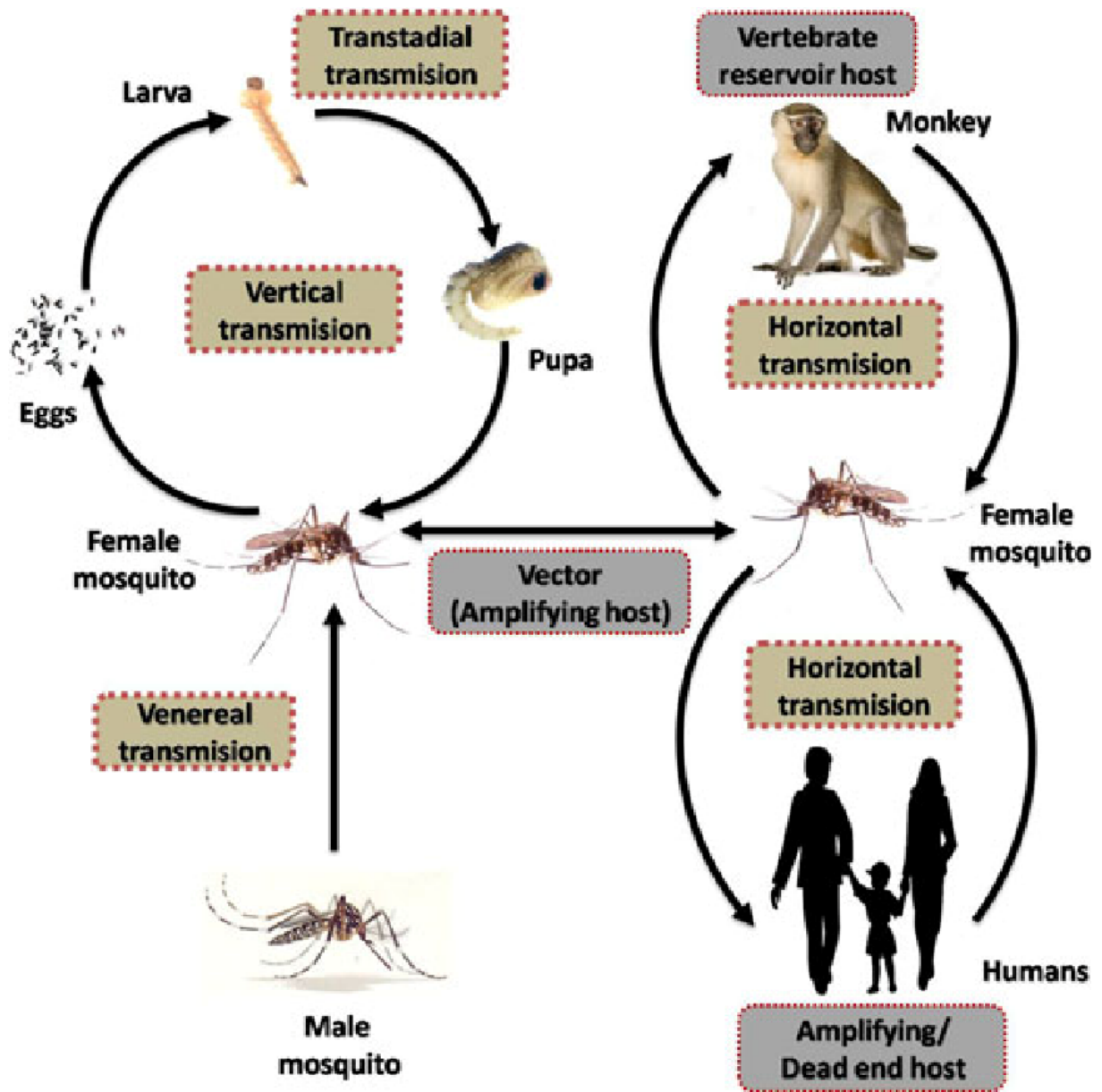


Figure 7 : Cycle de transmission des *phlébovirus* [177].

4. Vecteurs

4.1. Vecteurs des *Phlébovirus*

Les phlébotomes des genres *Phlebotomus*, *Sergentomyia* et *Lutzomyia*, appartiennent à l'ordre des *Diptères*, de la famille des *Psychodidae* et de la sous-famille des *Phlebotominae*. Le genre *Lutzomyia* se trouve dans le Nouveau Monde et les genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia* habitent le Vieux Monde.[2, 84-86]

La famille des *Psychodidae*, à l'intérieur de laquelle sont classées les mouches phlébotomines, est très ancienne et conserve certains des plus anciens caractères diptères. Les membres de la famille se distinguent par une couverture dense d'écailles étroites sur la tête, le thorax, les jambes et les veines des ailes. Parmi les cinq sous-familles psychodidiques, seules les Phlébotominés ont des pièces buccales perçantes capables de prendre du sang. De plus, les phlébotomes tendent à avoir une structure allongée et plus fragile, contrairement à un squatter et à une apparence plus robuste des autres mouches psychodidiques. Les phlébotomes sont de petite taille et leur longueur dépasse rarement 1,5 à 3 mm (figure 2). Leur couleur varie de presque blanc à presque noir [16].

Trois caractéristiques des *phlébotomines* sont caractéristiques pour les distinguer des autres membres des *Psychodidae*:

- Ils tiennent leurs ailes à un angle au-dessus de l'abdomen lorsqu'elles sont au repos.
- Ils sont velus

- Ils sautent typiquement sur l'hôte avant de s'installer pour mordre lorsqu'ils descendent pour engorger. Le comportement de saut a fait supposer qu'ils ne se dispersent pas loin des sites de reproduction [87].

Des études préliminaires avec une soufflerie suggèrent que leur vitesse de vol maximale est un peu inférieure à 1 m / sec. Contrairement aux moustiques, leur attaque est silencieuse. Ils sont crépusculaires-nocturnes, mais certains peuvent mordre pendant la journée. Les femelles de la plupart des espèces sont principalement exophages (mordant à l'extérieur) et exophiles (se reposant à l'extérieur pendant la maturation des œufs) et ne peuvent pas être efficacement contrôlées par la pulvérisation d'insecticides à domicile. En revanche, les espèces endophiles (se reposant à l'intérieur pendant la maturation des œufs) peuvent être attaquées de cette façon [87].

Les phlébotomes sont répartis dans le monde entier dans les zones tropicales et subtropicales, arides et semi-arides et dans les zones tempérées. Les mâles et les femelles se nourrissent de sources de sucre dans la nature, mais seules les femelles prennent un repas de sang avant de pondre leurs œufs dans des microhabitats terrestres riches en matière organique tels que le sol et les terriers d'animaux, qui servent de nutriments aux larves [88]. Leur cycle de vie commence avec l'œuf, suivi de quatre larves larvaires, puis des pupes et enfin du stade adulte. La dormance des œufs et des larves et la diapause ont été rapportées chez les phlébotomes[89]. Les lieux de repos diurnes sont des environnements frais et humides[87].

Ils peuvent se repérer autour des lieux de repos en grand nombre. Les sites de repos possibles comprennent les étables (intérieur / extérieur), les maisons (intérieur / extérieur), les poulaillers (intérieur / extérieur), les grottes, les trous

d'arbres, les feuilles mortes et les espaces entre ou sous les rochers, les terriers d'animaux, et des crevasses de roche, des trous de murs et parmi la végétation. Les terriers d'animaux et les crevasses rocheuses sont utilisés comme lieux de repos ou de reproduction diurnes par de nombreuses espèces [88, 90].

Comme mentionné ci-dessus, les phlébotomes sont de petits insectes fragiles, actifs nocturnes, avec une faible capacité de vol direct. Plusieurs facteurs peuvent affecter le succès de leur densité de population, de leur structure, de leur abondance et de leurs activités de dispersion. Dans le sud de la Turquie, la densité saisonnière des phlébotomes dépendait de la quantité et de la répartition des pluies et de l'humidité selon l'altitude et si les pluies régulièrement réparties étaient apparemment bénéfiques, de fortes pluies provoquaient l'inondation du sol forestier[91]. La diminution de la population correspond à des pics de précipitations et d'humidité, ce qui a probablement réduit la quantité de sites de repos diurnes convenables pour les insectes adultes [16].

La répartition géographique des phlébotomes est vaste, notamment en Europe du Sud et du Sud-Est (Figure 9), en Asie, en Afrique, en Australie et en Amérique centrale et du Sud et récemment en Europe centrale [92-94]. Leur distribution la plus méridionale se situe vers 40 ° de latitude sud, mais elle est absente de Nouvelle-Zélande et des îles du Pacifique. Leur distribution s'étend également vers le nord juste au-dessus de la latitude 50 ° N dans le sud-ouest du Canada [95] et juste en dessous de cette latitude dans le nord de la France et en Mongolie[16]. Leur distribution altitudinale se situe au-dessous du niveau de la mer (près de la mer Morte) à 3 500 mètres au-dessus du niveau de la mer en Afghanistan (*Phlebotomus rupester*) [16, 87]. Les collections de terrain en cours

et les scénarios de modélisation informatique prévoient l'expansion des espèces de *Phlebotomus* vers de nouveaux environnements favorables sous l'influence du changement climatique [94, 96].

4.2. Vecteurs virus Toscana :

Le TOSV a été isolé chez *P. perniciosus* (figure 11) et *P. perfiliewi* (figure 10) mais jamais chez *P. papatasi* (figure 8) [23, 24, 97]. *P. perniciosus* est réparti dans toute la région méditerranéenne en deux races. Le vecteur de transmission le plus probable du TOSV en Espagne est *P. perniciosus* puisque environ 70% des individus capturés correspondaient à cette espèce. La TOSV a été détectée à la fois dans des bassins mâles et femelles de phlébotomes, en Italie, en Espagne et en France, à des taux comparables. La détection du virus dans les pools de mouches mâles suggère une transmission verticale et / ou sexuelle de TOSV parmi les phlébotomes. La transmission transovarienne de TOSV chez des phlébotomes a été démontrée dans des expériences en laboratoire et par isolement de virus à partir de mouches phlébotomes mâles. La transmission vénérienne du mâle infecté à la femelle non infectée a également été démontrée. Cependant, l'importance respective des différentes voies de transmission du TOSV chez les phlébotomes n'est pas clairement élucidée [78].



Figure 8 : Les phlébotomes femelles *Phlebotomus papatasi* prennent un repas de sang à la queue d'une souris [16].

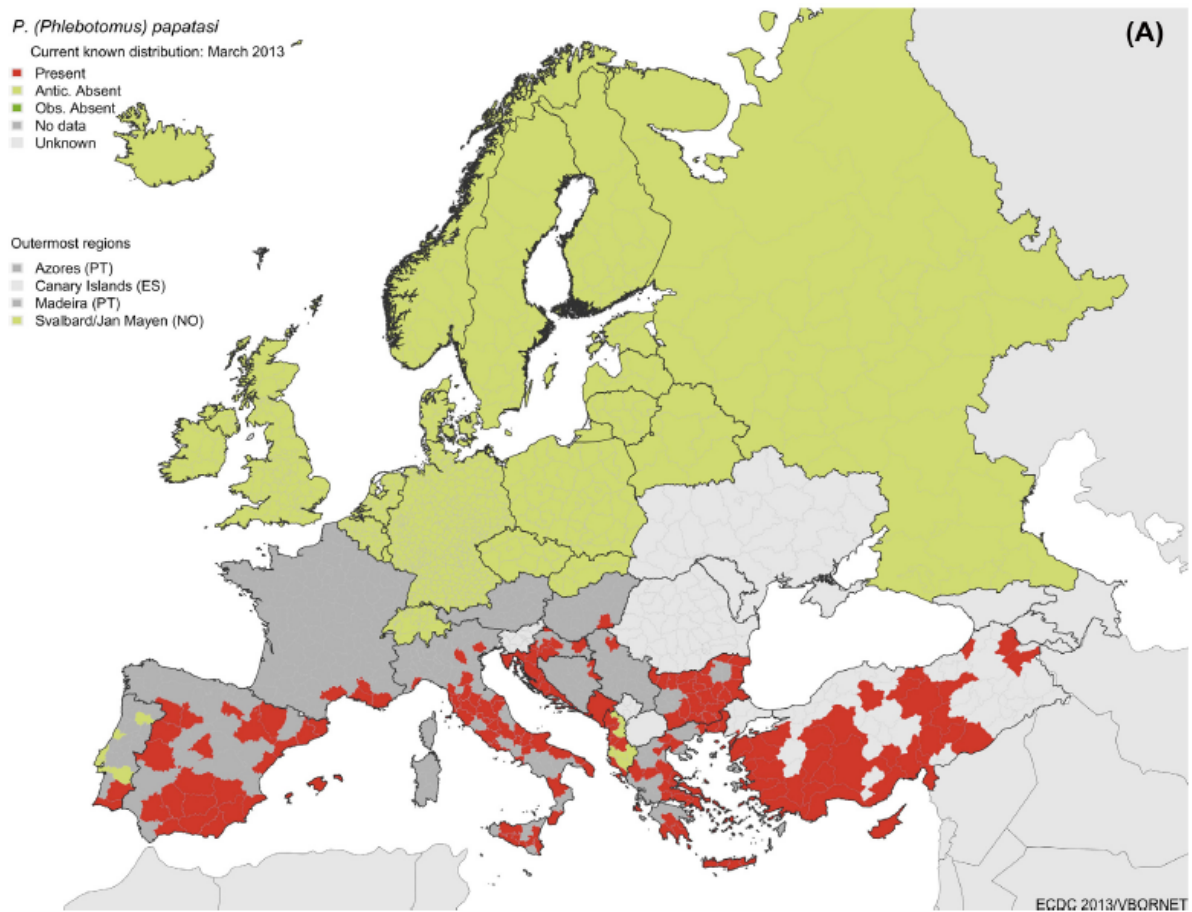


Figure 9 : Répartition des principaux vecteurs de phlébovirus portés par les phlébotomes en Europe. (A) Phlébotomes (*Phlebotomus*) *papatasi*, (B) Phlébotomes (*Larrousius*) *perfiliewi*, (C) Phlébotomes (*Larrousius*) *perniciosus* [16].

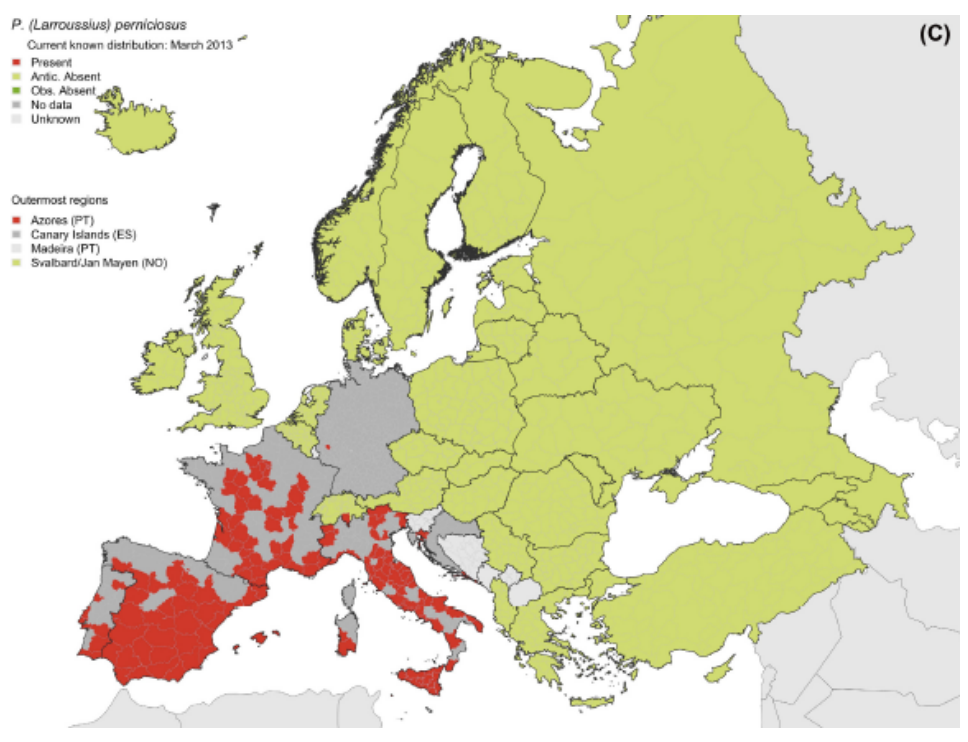
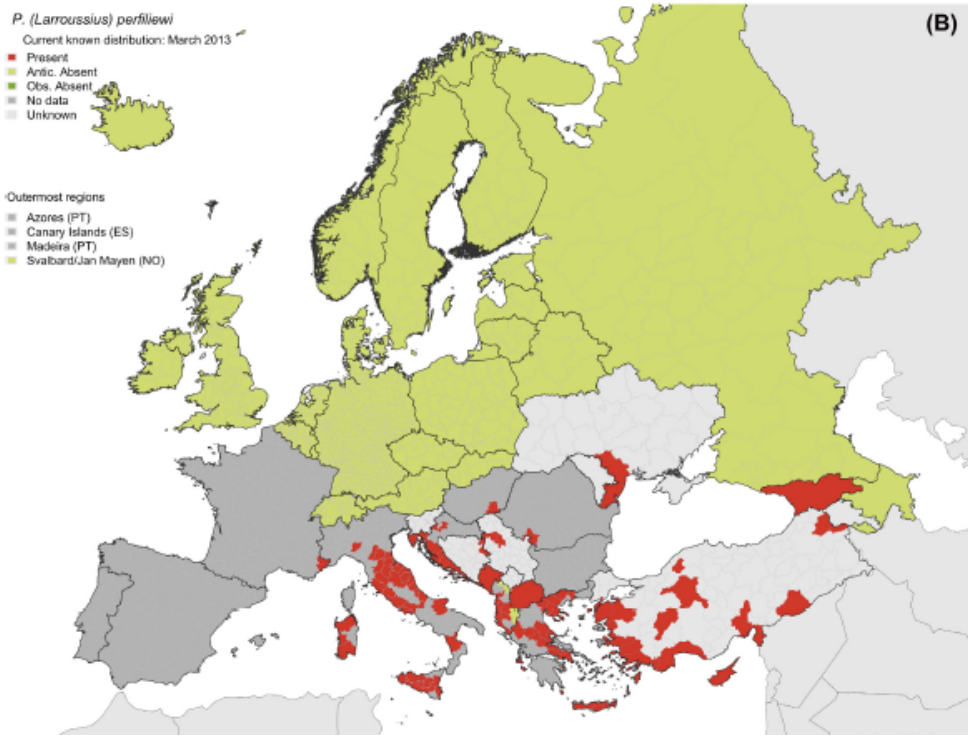




Figure 10 : Images représentant un *Phlebotomus perfiliewi* [178].



Figure 11 : Images représentant des spécimens de *Phlebotomus perniciosus* (A) et (B) [179].

5. Facteur favorisant :

L'activité des *phlébovirus* dans une région donnée semble être directement liée à l'abondance de leurs vecteurs phlébotomes. Dans les zones tropicales, la densité de population de la plupart des espèces de phlébotomes augmente pendant ou peu après la saison des pluies.[85, 98, 99]

De même, il y a généralement une diminution marquée de l'abondance des phlébotomes adultes pendant les périodes sèches prolongées. Dans les régions tempérées, les stades immatures des phlébotomes entrent en diapause en hiver et l'activité des adultes cesse pratiquement. Ainsi, dans de nombreuses régions du sud de l'Europe et du Moyen-Orient, par exemple, la saison de la phlébotome se situe entre mai et septembre, car il s'agit de la période d'activité de la phlébotome adulte [14].

Les infections à TOSV sont caractérisées par une fréquence plus élevée chez l'homme que chez la femme et par une prédominance estivale [6, 9, 29, 100-104]. C est une variation saisonnière, avec fréquence estivo-automnale. Les infections neuroméningé es à TOSV se produisent principalement entre les mois de juin et de septembre avec un pic durant le mois d'août[105]. Cela concorde avec l'activité des phlébotomes vecteurs qui débute en juin et se termine en général en novembre [106].

D' autant plus la fréquence du virus augmente devant une densité de population élevée, il y a plusieurs villes portuaires avec échanges importants entre les différents pays de part et d'autre de la Méditerranée, ce qui pourrait favoriser un contact plus fréquent avec les porteurs du virus. Elle serait également calquée sur la présence du vecteur viral plus abondant dans les zones côtières [107].

6. Aspect épidémiologique :

Des cas humains de phlébotomes surviennent chaque année pendant la saison d'activité des phlébotomes (de mai à octobre) dans les régions où ils circulent (Figure 12).

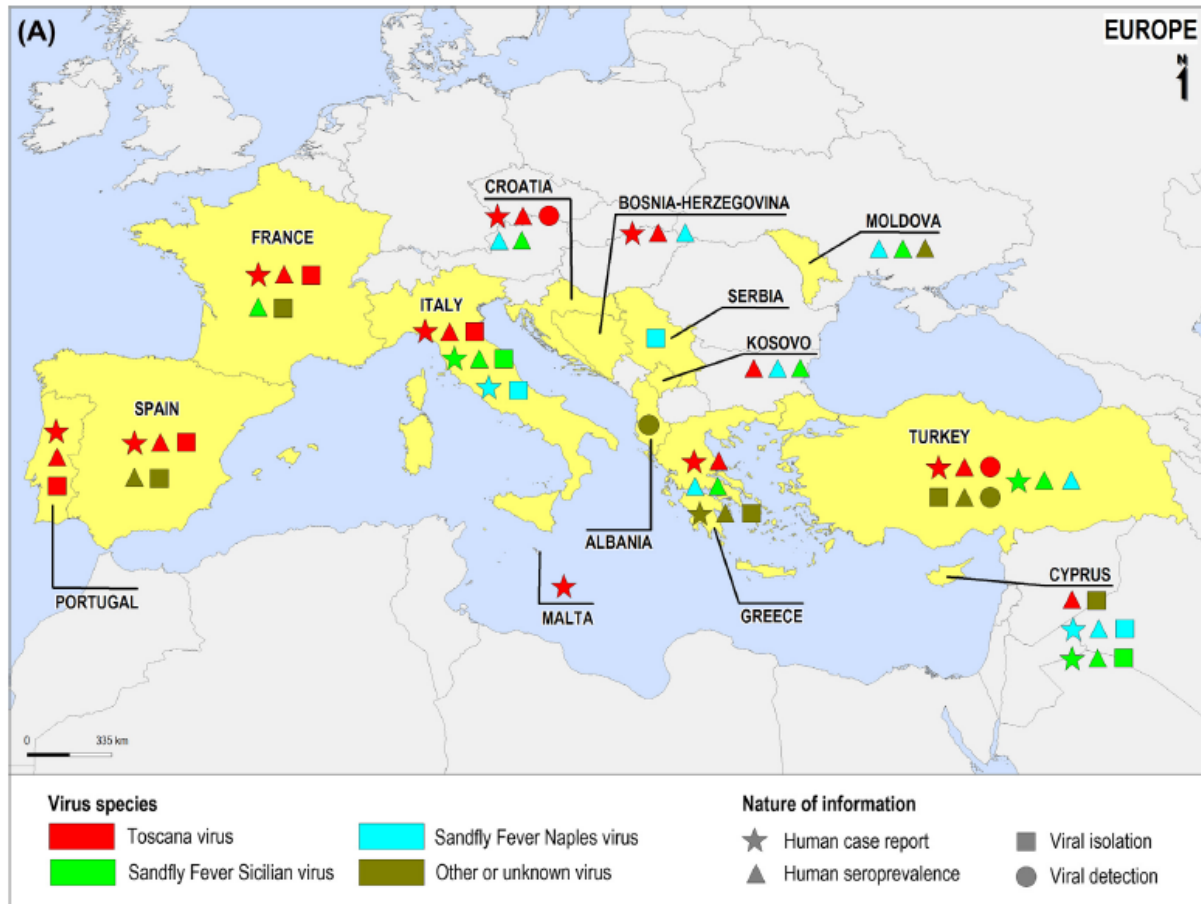
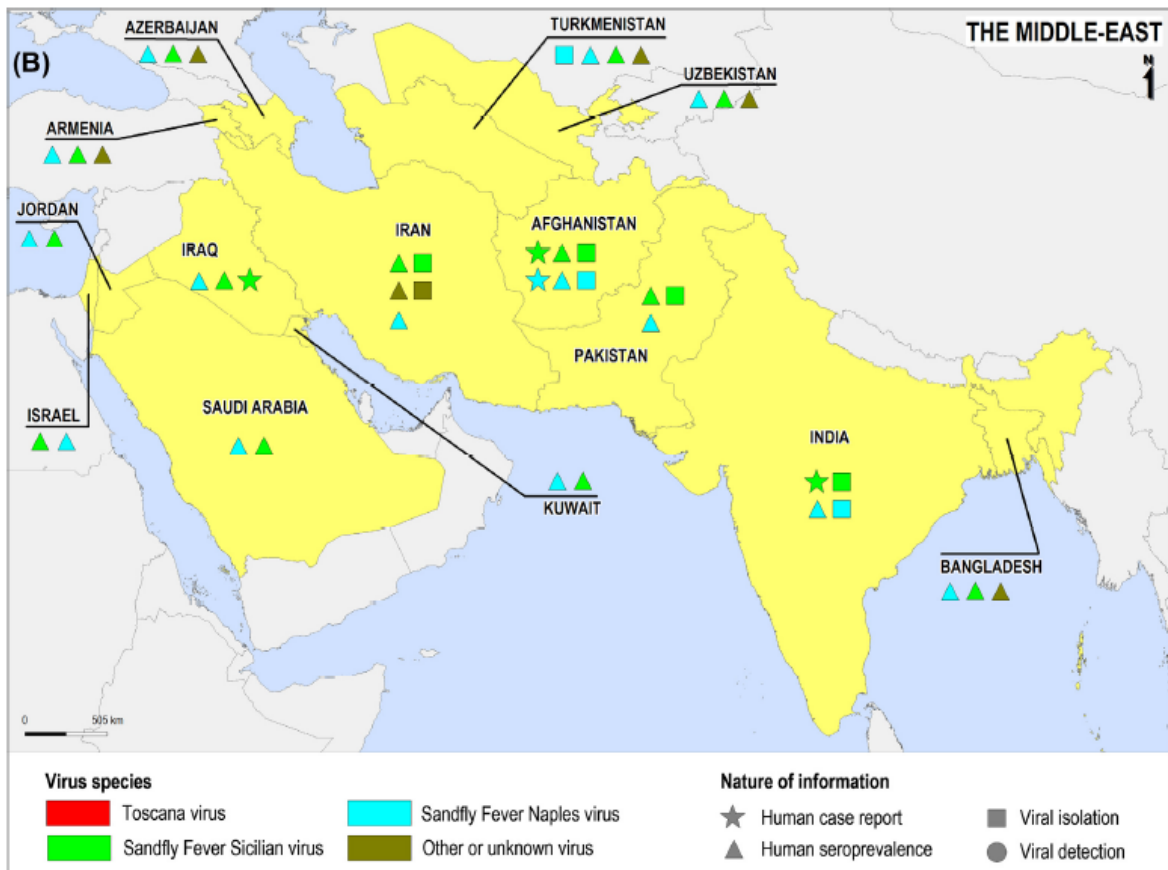
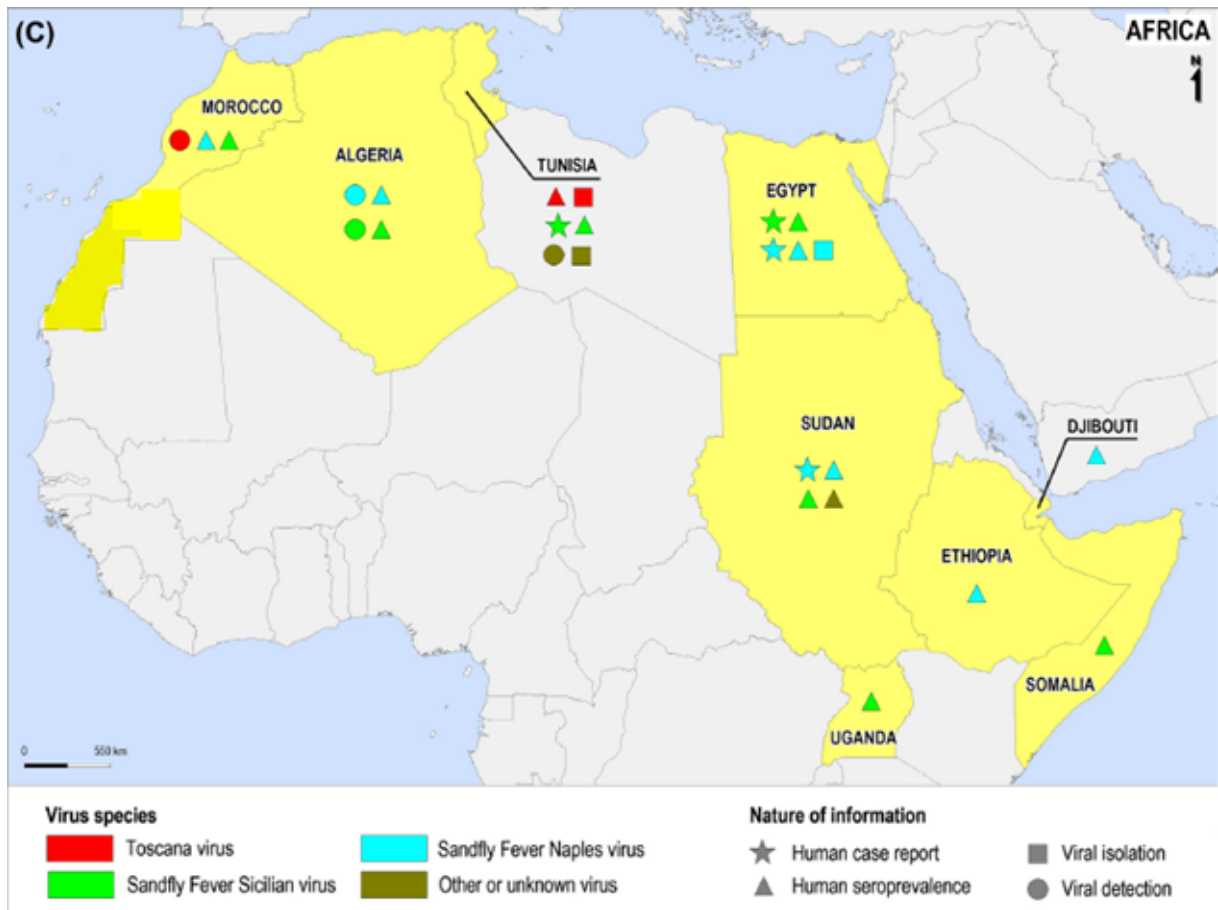


Figure 12 : Distribution des *phlébovirus* portés par les phlébotomes dans le Vieux Monde. (A) Europe, (B) Moyen-Orient, (C) Afrique [16].





En raison de la nature arthropode du TOSV , les zones à risque dépendent de la répartition des espèces de phlébotomes capables de transmettre le virus [108].

Les cas humains ont été documentés en laboratoire (réaction en chaîne par polymérase transcription inverse (RT-PCR) ou isolement viral) en Italie, en France, en Espagne, à Chypre, en Grèce, au Portugal et en Croatie [9, 11, 109].

Au cours de la dernière décennie, des preuves directes et indirectes ont été rapportées de plus en plus dans les régions susmentionnées, mais aussi dans le Maroc et la Tunisie en Afrique du Nord, en Turquie et dans les îles méditerranéennes (Corse, Malte, Elbe, Sardaigne et Sicile) [16].

Les taux de séroprévalence atteignant fréquemment 5% et pouvant atteindre jusqu'à plus de 50% selon les régions, le TOSV est l'un des arbovirus les plus répandus en Europe [83].

Fait intéressant, il n'y a pas de données provenant de pays d'Asie du Sud-Est comme Taïwan, Hong Kong et la Malaisie, ni de rapports de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande. Ce qui laisse à savoir si cela reflète vraiment l'absence de virus de Toscane dans ces régions ou c'est juste en raison du manque d'études spécifiques menées dans ces régions [16].

Des études épidémiologiques ont montré une forte incidence de méningite due au virus de la Toscane pendant les mois d'été, avec un pic au cours du mois d'août correspondant à l'activité maximale du vecteur. La population cible provient généralement de zones géographiques où le TOSV n'est pas endémique, principalement des touristes qui visitent la zone d'endémie [12, 27, 38, 110, 111].

Du coup, Des cas sporadiques de méningite ont été signalés chez des touristes voyageant dans les zones endémiques de la Méditerranée [25, 26, 112, 113].

Les cas de méningite sont moins fréquents chez les individus des zones endémiques, probablement en raison de la prévalence des anticorps anti-TOSV présents dans la population adulte résidente (20%) [12, 27, 38, 110, 111].

Pour résumer l'étendue des connaissances récentes sur le TOSV, une détection directe a été signalée au Portugal, en Espagne, en France, en Italie, en Croatie, en Turquie, au Maroc et en Tunisie; et des preuves indirectes (fondées sur la sérologie) ont été publiées au Portugal, en Espagne, en France, en Italie, en Croatie, en Grèce, en Bosnie-Herzégovine, Kosovo, Chypre, Turquie et Tunisie [83].

6.1 Échelle internationale :

6.1.1. Italie

Le TOSV a été isolé chez des patients présentant une méningite après leur retour d'Italie [25, 113]. Une étude rétrospective pionnière (1977-1988) a démontré que le TOSV était une cause importante de méningite estivale dans les régions de Toscane et des Marches [27, 29]. En Italie centrale, le TOSV a été à l'origine de la première cause d'infection du système nerveux central pendant la saison chaude, loin devant les autres virus avec une incidence de 30 à 52% [114, 115].chez les adultes et les enfants. La TOSV a également été isolée dans d'autres régions d'Italie telles que l'Émilie-Romagne [116, 117], le Piémont[116], la Sardaigne[118, 119], la Sicile[120] et l'Ombrie[116].

6.1.2 France

Le premier cas d'infection à TOSV acquis en France a été rapporté pour un voyageur allemand revenant du sud de la France [112]. Lors de la surveillance nationale du virus du Nil occidental dans le sud de la France, des échantillons prélevés dans les hôpitaux publics de Marseille, deuxième ville française (800 000 habitants) ont été testés sporadiquement puis systématiquement à partir de 2007: trois cas de méningite, une fièvre isolée [121, 122] et une encéphalite [123] ont été rapportées. Dans les 2 études de séroprévalence menées auprès de donneurs de sang volontaires vivant dans le sud-est de la France (y compris l'île de Corse) [100, 124], des taux allant de 6,5% à 19% avec des valeurs moyennes de 12% ont été observés. Dans le sud-est de la France, le TOSV est l'une des trois principales causes de méningite aseptique pendant la saison chaude avec les entérovirus et les *herpès virus* (virus de l'*herpès simplex* et virus *varicelle-zona*) [78].

6.1.3 Espagne

Le premier cas d'infection à TOSV signalé en Espagne est survenu chez un touriste suédois après une visite en Catalogne et a été documenté par un test de neutralisation[7].

Au cours de la dernière décennie, de nombreux cas d'infection à TOSV ont été signalés en Espagne et plusieurs études épidémiologiques exhaustives ont établi que TOSV était l'une des trois principales causes de méningite et un agent important d'infections humaines avec des taux de séroprévalence de 5% -26,2% dans plusieurs régions d'Espagne comme Madrid, Grenade et la côte méditerranéenne [125-128]. Ces données suggèrent que la situation en Espagne est similaire à celle observée en France avec une prévalence plus faible dans les infections du SNC par rapport à ce qui a été observé dans le centre de l'Italie [78].

6.1.4 Chypre

Plusieurs études ont été menées sur des soldats suédois des Nations Unies basés à Chypre en 1985. Un cas de séroconversion a été documenté chez un total de 298 soldats stationnés à Chypre pendant 6 mois sans aucune manifestation clinique [129]. Les études de séroprévalence ont montré que 20% (96/479) de la population en bonne santé de l'île avaient des IgG TOSV [130].

6.1.5 Grèce

Des études de séroprévalence ont récemment détecté des taux élevés d'IgG contre TOSV dans des populations vivant dans deux îles grecques de la mer Ionienne, Corfou (51,7%) et Céphalonie (39%). Jusqu'à présent, il n'y a pas d'études sur les cas de méningite ou d'encéphalite provoqués par TOSV en Grèce. A ce jour, la seule preuve de l'infection à TOSV en Grèce a été rapportée en 1997 chez un patient de 73 ans qui est resté 3 semaines dans la région d'Athènes et a présenté une méningite et a été attestée par la présence d'IgM et d'IgG par IFA [112]. Jusqu'à présent, il n'y a pas de confirmation absolue basée sur l'isolement du virus ou la détection de la TOSV par réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) [78].

6.1.6 Portugal

C'est chez un patient revenant du Portugal que la première souche humaine de TOSV a été isolée, démontrant ainsi le potentiel de ce virus à infecter l'homme et à provoquer des symptômes neuro-invasifs [26]. Le deuxième cas à signaler remonte à 1996 [131]. De 2002 à 2005, 106 échantillons de liquide céphalo-rachidien, prélevés entre juin et septembre chez des patients de moins de 30 ans, ont été testés par RT-PCR et ont permis de détecter 6 positifs[102].

Dans une étude de séroprévalence ciblant 538 patients suspects d'infections virales vectorielles entre 2004 et 2008, 4,2% de ceux ayant des signes neurologiques et 1,3% de ceux sans signes neurologiques, on a trouvé des IgG réactives contre TOSV [132].

6.1.7 Allemagne

Les enquêtes séro-épidémiologiques menées ont montré qu'à la fin des années 1990, le TOSV n'était pas présent en Allemagne et que les cas étaient importés de pays d'endémie (Italie, Portugal, France) [110].

6.1.8 Turquie

En revanche, en Turquie, il existe des preuves indiscutables que TOSV est présent et provoque des infections humaines [133, 134]. Les sérums des donneurs de sang des provinces de Ankara, Konya, Eskisehir et Zonguldak en Turquie ont été testés par IFA indirecte test et confirmés par neutralisation virale: des anticorps neutralisants ont été trouvés dans les sérums des 4 provinces . Aujourd'hui, 21 provinces de Turquie sont connues pour avoir une circulation de TOSV. En outre, 16 des 102 patients présentant des infections du SNC d'étiologie inconnue étaient positifs par RT-PCR en temps réel pour TOSV, qui a ensuite été isolé et démontré appartenir au génotype A avec des séquences dérivées de la souche italienne et française [134].

6.1.9 Afrique du Nord (Tunisie, Algérie et Maroc)

Un nombre croissant d'études suggère que TOSV pourrait être présent dans les pays situés à la frontière méridionale de la Méditerranée. Cependant, jusqu'à présent, il n'y a pas de preuves incontestables puisque le TOSV n'a été isolé ni de phlébotomes ni de spécimens humains. Bien que la présence de TOSV dans cette région soit attendue, les données actuelles sont des tests sérologiques [107] sujets à des réactions croisées pouvant induire une confusion entre TOSV et *phlébovirus* génétiquement apparentés récemment découverts ou détectés (*virus Punique*, *Algérie virus*) [135, 136]. Par conséquent, des études cliniques et entomologiques sont nécessaires pour clarifier ce point [78].

6.2 Au Maroc :

Un travail consacrée à la détection, l'isolement et la caractérisation de *phlebovirus* chez les phlébotomes collectés dans 4 foyers au Maroc (figure 13) : Azilal, Sefrou, Essaouira et Ouarzazate (nord, au centre et sud du pays) .un total de 8 753 phlébotomes a été collecté, dont 7943 individus ont été identifiés jusqu'à l'espèce [137].

La recherche moléculaire ainsi que la culture cellulaire des phlébotomes collectés ont montré que TOSV circule aussi bien au nord, au centre et au sud du Maroc [137].

Le TOSV a été détecter et isoler à partir des phlébotomes autres que ceux rapportés dans la littérature à savoir *P. perniciosus* [137], *P. perfiliewi* [97] et *S. minuta* [28].

Ainsi, en plus de la détection du virus chez *P. perniciosus*, 3 autres espèces ont été retrouvées infectées, il s'agit de *P. sergenti*, *P. longicuspis* et *P. papatasi* [137].

La mise en évidence de l'infection par TOSV, soit par la détection de l'ARN viral, soit par l'isolement du virus, dans un total de 19 pools de phlébotomes, montre que sa prévalence au Maroc est proche de celles décrites dans d'autres pays du pourtour méditerranéen. En effet, la prévalence globale est estimée à 0,21 % (19/8753). Cette valeur globale dans les 4 régions étudiées est proche de celles rapportées par d'autres études notamment en Italie, en France et en Espagne, où le taux d'infection par le virus Toscana est de 0,22, 0,29, et 0,05 respectivement [136].

Cependant, ce taux d'infection n'est pas le même dans les 4 provinces. En effet, c'est à Louata, dans la province de Sefrou que le virus semble circuler le plus, avec une prévalence de 0,33 % (9/2650), suivie de 0,18 % (8/4407) dans la province d'Azilal, 0,15 % (1/643) dans la province d'Essaouira et enfin 0,09 % (1/1053) à Ouarzazate.

Cette circulation virale serait favorisée par la situation géographique du Maroc à climat méditerranéen favorable au développement de plusieurs espèces de phlébotomes, notamment *P. sergenti*, *P. longicuspis* et *P. perniciosus*, présentes en abondance par rapport aux autres espèces identifiées dans ces quatre zones. La distribution de ces espèces peut être un élément de description des zones potentielles d'extension de l'endémie des *phlébovirus* au Maroc [137].

L'analyse phylogénique a permis de montrer que les TOSV marocains appartiennent au génotype B et donc apparaissent proches des TOSV isolés en France et en Espagne [138].

L'abondance et la diversité des phlébotomes au Maroc, à climat méditerranéen, seraient en faveur de la circulation durable du TOSV [137].

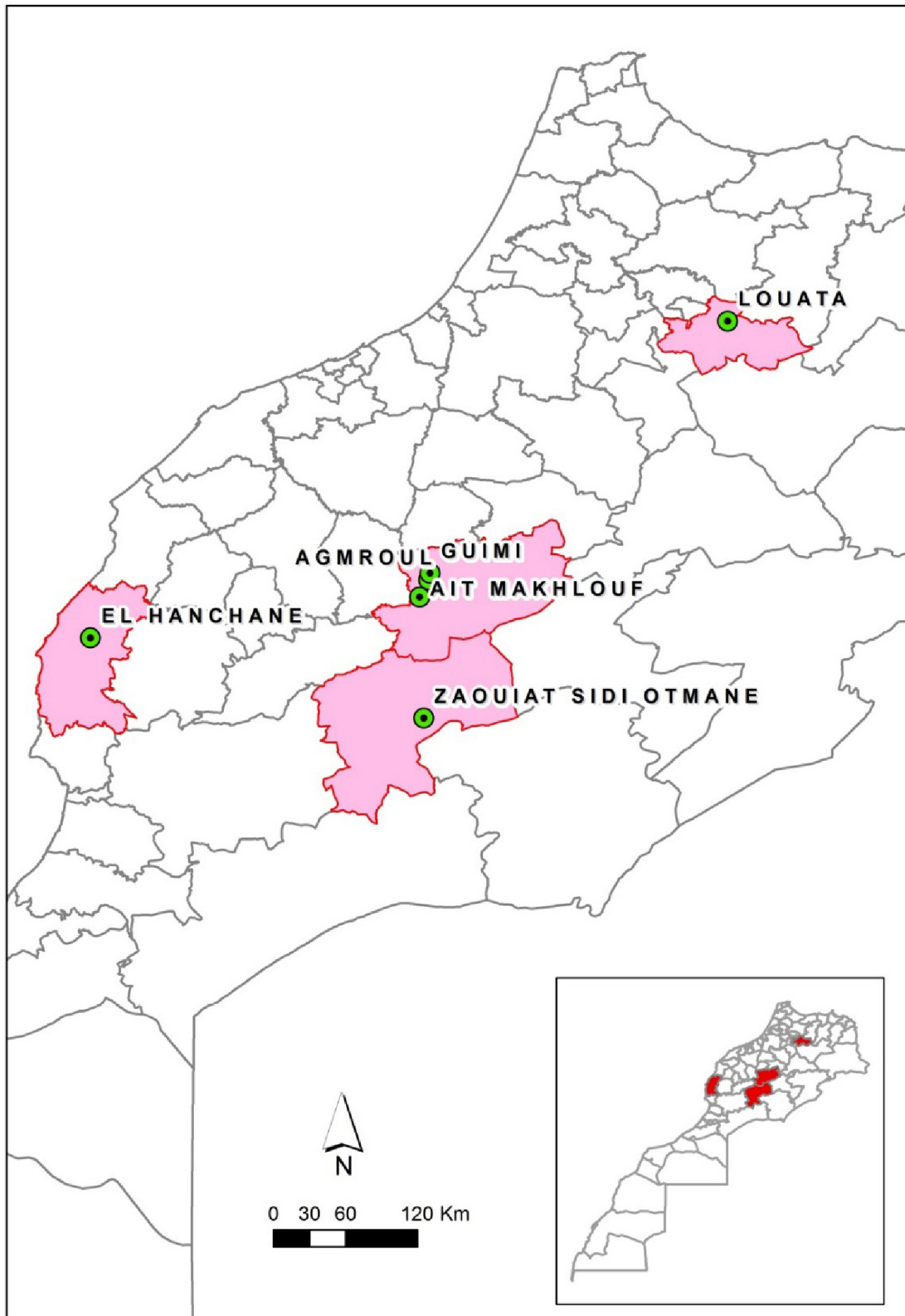


Figure 13: Carte des quatre régions de collecte des phlébotomes au Maroc [137].

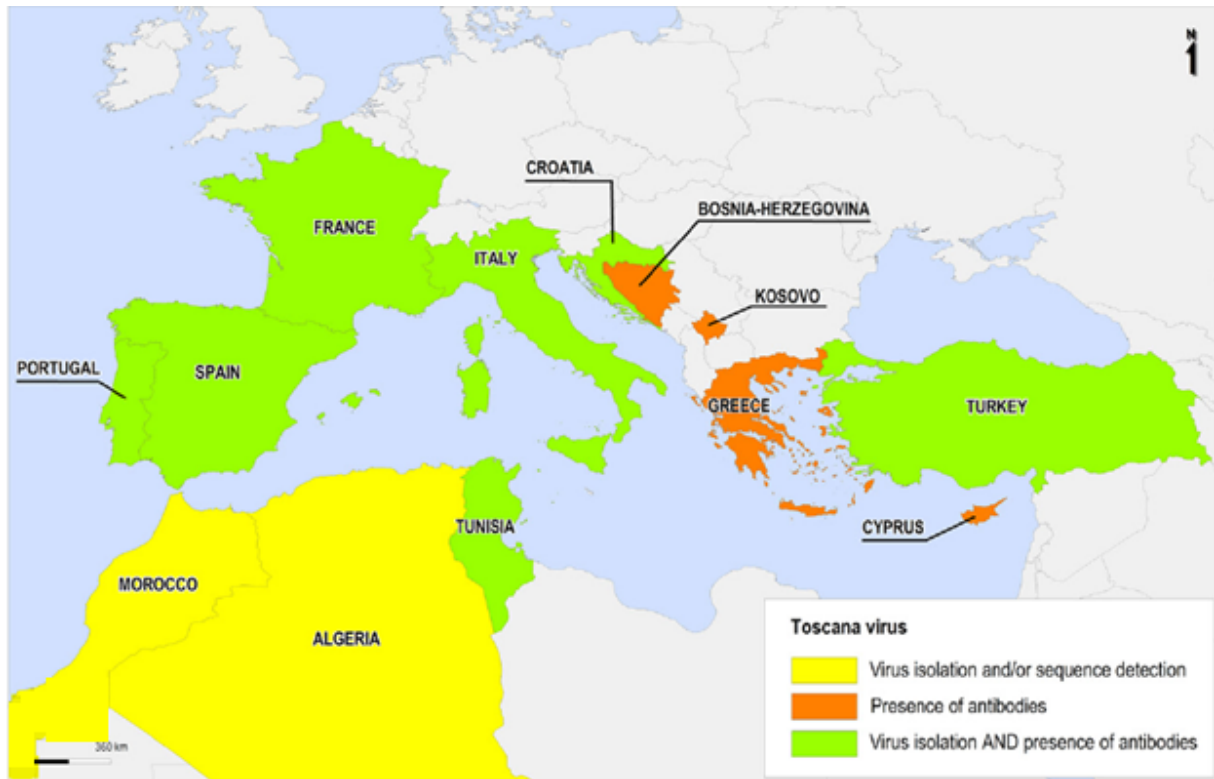


Figure 14 : TOSV en Méditerranée [83].



Physiopathologie

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Du *Phlébovirus* :

L'injection de salive virulente par l'arthropode est suivie d'une réplication à proximité du point d'inoculation et dans les ganglions lymphatiques régionaux, puis d'une phase de virémie de quelques jours, jusqu'à l'apparition des premiers anticorps. Cette virémie assure la contamination de nouveaux arthropodes et une dissémination systémique du virus vers le système nerveux central, le foie, les reins, les glandes endocrines et salivaires, etc. La réponse immune humorale aboutit rapidement à la production d'anticorps neutralisants qui protègent durablement contre une infection ultérieure par le même virus. L'immunité, à médiation cellulaire, est à l'origine de réactions inflammatoires périvasculaires parfois intenses, en particulier au niveau du système nerveux central, pouvant être à l'origine de lésions [139].

2. Du virus *Toscana* :

Diverses formes cliniques de l'infection par le TOSV sont décrites. Ils vont d'une légère maladie fébrile à des manifestations neurologiques périphériques ou centrales pouvant être très sévères (encéphalite). Des infections non symptomatiques sont suspectées mais il n'y a pas de cas de laboratoire, et si elles existent, leur fréquence est inconnue. Les raisons d'un tel éventail de caractéristiques cliniques sont inexplorées [83].



*Clinique
du virus toscana*

IV. Clinique du virus toscana

Maladie chez les humains et TOSV: Dans la littérature scientifique, le déséquilibre entre le nombre d'infections aiguës (rapports de cas et séries) et les données de séroprévalence suggère qu'une proportion significative des infections par TOSV soit non symptomatiques ou provoque des symptômes bénins qui ne justifient pas de rendre visite à un médecin généraliste ou à un spécialiste des maladies infectieuses (figure 15) ; cette situation exclut la confirmation en laboratoire par des tests virologiques spécifiques, et conduit à sous-estimer de façon drastique le nombre de formes non neuro-invasives d'infection humaine par TOSV. En raison de la découverte récente de *phlébovirus* distincts mais génétiquement et antigéniquement apparentés au TOSV, les chiffres de séroprévalence doivent être interprétés avec prudence en raison de l'éventuelle réactivité croisée entre ces virus et le TOSV [140, 141].

En raison de cette situation, la forme clinique la plus documentée de l'infection à TOSV consiste en des cas neuro-invasifs qui sont généralement hospitalisés et peuvent donc bénéficier de la documentation de laboratoire évaluant le rôle étiologique du TOSV. L'incubation est habituellement courte (3-7 jours avec un maximum de 2 semaines) et est probablement influencée par la charge virale de l'inoculum. Le début est brutal avec des maux de tête (100%), de la fièvre (76% -97%), des nausées et des vomissements (67% -88%) et des myalgies (18%). L'examen clinique montre une rigidité cervicale (53% -95%), un signe de Kernig (87%), des troubles de la conscience (12%), des tremblements (2,6%), une parésie (1,7%), un nystagmus (5,2%) [9].

La durée moyenne de la maladie est de 7 jours et le résultat est généralement favorable. Il est impossible de distinguer la méningite aseptique

due à la TOSV de la méningite due à d'autres pathogènes sur la base des manifestations cliniques. Peu de cas sévères ont été rapportés dans la littérature: ils sont constitués d'encéphalite pure ou de méningo-encéphalite [101, 110, 123, 142, 143]. Des informations limitées sont disponibles sur d'autres formes cliniques, qui consistent principalement en des troubles neurologiques périphériques, principalement rapportés en une seule observation [144].

En ce qui concerne la distribution mensuelle des cas humains d'infections à TOSV, toutes les études sont congruentes: le risque d'acquisition de TOSV est plus élevé en août (++++), puis juillet et septembre (++) , et enfin juin et octobre (+) [9].

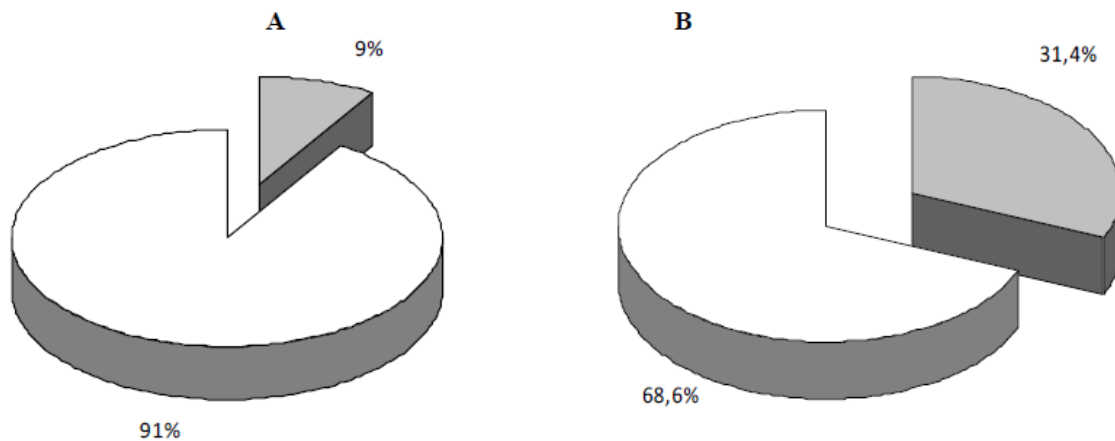


Figure 15 : La manifestation clinique de l'infection TOSV chez les sujets séropositifs. L'infection asymptomatique (blanche) est plus fréquente chez les jeunes (A) que chez les adultes (B) [10].



*Clinique
du virus toscana*

V. Diagnostic biologique :

L'infection par le TOSV peut être diagnostiquée en utilisant l'isolement du virus, des tests sérologiques et des tests moléculaires (RT-PCR). Ces méthodes sont souvent combinées dans des laboratoires de microbiologie clinique. En l'absence de preuve directe du TOSV (RT-PCR ou isolement du virus), la démonstration d'une séroconversion ou d'une présence d'IgM du TOSV dans le liquide céphalorachidien (LCR) est nécessaire pour évaluer un cas confirmé. Pour éviter une mauvaise classification des cas suspects de TOSV, la définition du système national de surveillance des maladies à déclaration obligatoire du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies devrait être utilisée [29, 97, 145]. L'isolement du virus doit être tenté chaque fois que du matériel biologique est disponible. C'est la technique de référence [83].

Il est important de souligner que les tests sérologiques couramment utilisés pour détecter les IgG et IgM tels que l'IFA et ELISA ont une faible capacité à discriminer entre le TOSV et d'autres virus apparentés appartenant au même sérocomplexe (Naples, Massilia, Granada, Punique, Theran). En raison de la proximité antigénique, une réactivité croisée doit être anticipée et les résultats ELISA / IFA doivent être confirmés par des tests de neutralisation. Le nombre croissant de *phlébovirus* portés par des phlébotomes, récemment découverts, rendra de plus en plus indispensable la confirmation par des dosages de neutralisation. Il existe plusieurs tests moléculaires qui peuvent être utilisés pour la détection directe du génome du TOSV dans le LCR, dans les sérums (et également dans les phlébotomes) [138, 146].

1. Diagnostic biologique non spécifique :

Le LCR contient habituellement plus de 5-10 cellules avec des taux normaux de glucose et de protéines.

Dans le sang, on peut observer une leucocytose (29%) ou une leucopénie (6%) [6].

2. Diagnostic virologique :

2.1. Diagnostic virologique direct :

2.1.1. Prélèvement :

Le diagnostic directe se fait sur LCR, sérum, sang total

Le prélèvement doit être bien fait (quantité suffisante, bonnes conditions de transport, transfert rapide vers le laboratoire) [6, 9,10].

2.1.2. Isolement du virus

Les virus peuvent être isolés à partir d'échantillons cliniques en utilisant du LCR mais pas du sérum. Les échantillons de liquide céphalo-rachidien qui produisent du virus par culture cellulaire sont recueillis dans les 2 à 4 premiers jours de la maladie. Cependant, la culture cellulaire semble avoir une faible sensibilité pour la détection de TOSV puisque seulement 14% des échantillons du liquide céphalorachidien est positifs à la PCR ajoutés aux cellules Vero ont conduit à l'isolement viral.[9]

2.1.3. Diagnostic par biologie moléculaire :

La meilleure sensibilité de détection directe des arbovirus est obtenue par PCR spécifique.

La PCR permet un diagnostic rapide en phase aiguë, avant l'apparition des anticorps. Cependant, sa sensibilité reste liée à la durée de la phase virémique (3 à 5 jours), avec le risque d'un résultat négatif sur un prélèvement trop tardif [139].

Différentes méthodes de diagnostic moléculaire de TOSV ont été développées et publiées (figure 16). Jusqu'en 2005, toutes les études étaient réalisées avec une détection classique par PCR basée sur des protocoles à un seul cycle ou imbriqués [103,145].

La description de deux génotypes de TOSV supporte le besoin d'une attention particulière lors de la conception d'amorces et de sondes afin d'éviter les faux négatifs. Récemment, les techniques de RT-PCR en temps réel ont démontré une amélioration considérable: (1) en réduisant le temps nécessaire pour obtenir le résultat; (2) en améliorant la sensibilité; et (3) en réduisant le risque de contamination croisée. En plus de la détection de l'ARN TOSV dans le LCR, l'ARN TOSV a été récemment détecté par RT-PCR en temps réel dans le sérum de 16 patients présentant des symptômes du SNC. Peu de souches de TOSV sont actuellement caractérisées génétiquement. Il est donc essentiel de poursuivre cet effort afin de mieux comprendre la diversité génétique existant au sein de TOSV isolé et entre TOSV et d'autres *phlébovirus* étroitement apparentés dans l'espèce *Sandfly fever Naples virus*, afin d'adapter le système de diagnostic pour une meilleure détection [78].

NOM	SÉQUENCE	GÈNE	TEST
TV1	CCAGAGGCCATGATGAAGAAGAT	N	RT-PCR
TV2	CCACTCCTATGAGCAGCTTCT	N	RT-PCR
TV3	AACCTGATTCAGTCTACCAGTT	N	Nested
TV4	TTGTTCTCAGAGATGGATTTATG	N	Nested
TosN123	GAGTTTGCTTACCAAGGGTTTG	N	RT-PCR
TosN829	AATCCTAATCCCCTAACCCCC	N	RT-PCR
TosN234	AACCTTGTCAGGGGNAACAAGCC	N	Nested
TosN794	GCCAACCTTGGCGGATACTTC	N	Nested
NPhlebo1+	ATGGARGGITTGTIWSICIIC	L	RT-PCR
Nphlebo1-	AARTTRCTIGWIGCYTILARIGTIG	L	RT-PCR
Nphlebo2+	WTICCLAICCYMSAARATG	L	Nested
Nphlebo2-	TCYTCYTRTTYTRARRTARCC	L	Nested
ATos2-	RTGRAGCTGGAAGGGIGWIG	L	Nested
TosS1+	CAGAGATCCCCTGTATTAAC	N	Nested
TosS1-	GAGTGCTGCCAAGTCTTATGAC	N	Nested
TosS2+	CAGAGATCCCCTGTATTAACAAAAGC	N	Nested
TosS2-	TAGAGAACTGCTCTTTCCACC	N	Nested
T1	CTATCAACATGTCAGACGAG	N	RT-PCR
T2	CGTGCCTGTCAGAATCCCT	N	RT-PCR
T3	CATTGTTCAAGTTGGTCAA	N	Nested
T4	CGTGCCTGTCAGAATCCCT	N	Nested
Phlebo F1	TTTGCTTATCAAGGATTTGATGC	N	RT-PCR
Phlebo F2	TTTGCTTATCAAGGATTTGACC	N	RT-PCR
Phlebo rev	TCAATCAGTCCAGCAAAGCTGGGATGCATCAT	N	RT-PCR
SFNV-S1	CTTYTTRTCYTCYTRGTGAAGAA	N	RT-PCR
SFNV-R1	ATGATGAAGAARATGTCAGAGAA	N	RT-PCR
SFNV-S2	GCRGCCATRTTKGGYTTTTCAA	N	Nested
SFNV-R2	CCTGGCAGRGACACYATCAC	N	Nested
STO5-50F	TGCTTTTCTTGATGAGTCTGCAG		rt RT-PCR
STO5-138R	CAATGCGCTTYGGRTCAA		rt RT-PCR
STO5-84T-FAM	ATCAATGCATGGGTRAATGAGTTTGCTTACC		rt RT-PCR
TOS FP	GGGTGCATCATGGCTCTT		rt RT-PCR
TOS P	CAATGGCATCCATAGTGGTCCCAGA		rt RT-PCR
TOS RP	GCAGRGACACCATCACTCTGTC		rt RT-PCR

Figure 16 : Systèmes de réaction en chaîne par polymérase de la transcriptase inverse décrits dans la littérature pour TOSV [78].

3. Diagnostic virologique indirecte : Test sérologique

La séroconversion et la détection d'IgG, d'IgM, ou des deux, peuvent être réalisées dans des cellules infectées par TOSV. Cependant, une réactivité croisée existe entre les membres du genre *Phlébovirus* et spécifiquement entre le TOSV et d'autres sérotypes du virus de la fièvre des selles de Naples. Des tests ELISA ont été développés avec des antigènes bruts ou des virus purifiés obtenus à partir de cellules infectées. L'avantage de l'ELISA réside dans sa capacité à tester rapidement un grand nombre de spécimens; Cependant, les réactions croisées les plus probables seront observées [125, 126].

Le test de neutralisation de réduction de plaque est le test de choix lorsque l'espèce virale doit être confirmée. Par conséquent, les données de séroprévalence doivent être interprétées avec prudence car dans la plupart des cas, les analyses ont été effectuées avec ELISA ou IFA qui ne peut pas distinguer entre le virus de la fièvre des sables, le virus sicilien et le TOSV [9].



VI. Traitement

1. Traitement symptomatique :

Il n'y a pas de traitement spécifique pour l'infection à TOSV, La majorité des études in vitro ont été réalisées en utilisant le virus sicilien qui est très éloigné du TOSV.

Le traitement est symptomatique pour les syndromes pseudo grippaux.

Pour patients présentant une méningite, un traitement de soutien est parfois nécessaire qui repose sur une prise en charge hospitalière dans le département des maladies infectieuses ou en service de réanimation si besoin [10,83].

2. Vaccin :

Le développement d'un vaccin à large spectre peut être justifié

pour les troupes de l'armée stationnées dans les zones d'endémie, pour les personnes qui se rendent dans des régions endémiques, et bien sûr pour les populations vivant dans des zones où l'endémicité est documentée ou considérée comme une zone à risque [147].

En raison de la grande diversité génétique et antigénique observée entre le virus de *Naples* et le virus *sicilien*, un vaccin développé contre l'un de ces virus a peu de chance d'être efficace contre l'autre virus. En outre, la question de savoir si un vaccin développé contre le TOSV aurait induit une protection croisée contre le virus de *Naples* est incertaine et devrait être étudiée expérimentalement. Le concept d'un vaccin à large spectre devrait donc dépendre du développement d'au moins un vaccin à trois virus [16].

Une étude sur la prévention de l'infection par le TOSV a rapporté qu'une combinaison de protéines structurales recombinantes du TOSV, utilisé comme vaccin, protégeait 100% des souris infectées par une souche neurovirulente létale du TOSV [76] .



VII. Prevention :

1. Individuelle :

A la suite de la lutte efficace contre les moustiques vecteurs du paludisme avec des moustiquaires imprégnées de pyréthoïdes, des tentatives ont été faites pour contrôler les phlébotomes de la même manière. Des essais de moustiquaires imprégnées d'insecticide contre des espèces de phlébotomes exophiles et endophiles sont en cours dans des foyers de leishmaniose viscérale et cutanée dans de nombreux pays anciens et nouveaux comme la Colombie, le Soudan, l'Afghanistan, la Syrie, Israël et la Turquie depuis longtemps [155-157] . Il a été conclu que les moustiquaires imprégnées d'insecticide peuvent constituer un moyen pratique de lutter contre les phlébotomes pénétrant dans les maisons, bien que le résultat suggère que d'autres essais sont nécessaires.

Le pic de l'activité mordante de la plupart des espèces vectrices est peu après le coucher du soleil avant que les enfants ne soient au lit, ce qui suggère que les moustiquaires imprégnées peuvent avoir peu d'effet. Toutefois, si les moustiquaires imprégnées entraînent une baisse de l'espérance de vie des phlébotomes, le risque d'infection peut être réduit [16].

Une évaluation de l'efficacité de cette intervention ne peut être faite avant la fin des essais[87]. Cependant, les moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée, produites par les entreprises au cours des dernières années, ont eu un effet limité sur l'exposition aux piqûres de phlébotomes [158].

Des rideaux imprégnés d'insecticide [159], des colliers de chien imprégnés d'insecticide [160] et des bâtons de sucre imprégnés d'insecticide constituent également une nouvelle méthode de lutte contre les moustiquaires [161, 162].

Outre les insecticides, il existe de nouvelles approches durables telles que les appâts à base de distributeurs de phéromones [163] et la culture de plantes nuisibles contre les phlébotomes [164].

2. Collective :

Les campagnes de pulvérisation sont généralement axées sur les zones habitées et donc efficaces contre les phlébotomes anthoponotiques [21].

Cependant, en l'absence d'une cartographie précise des habitats et des aires de reproduction des phlébotomes, la pulvérisation d'insecticides risque d'être peu efficace. Du fait que l'on en sait si peu sur les sites naturels de reproduction des phlébotomes [148] , les stades préimaginaux sont rarement ciblés par des mesures de contrôle [16].

Dans les campagnes contre les phlébotomes adultes, les évaluations de l'efficacité et du rapport coût / bénéfice sont difficiles à faire parce qu'il existe peu d'études correctement contrôlées, et les résultats des différentes interventions sont rarement comparés. La pulvérisation d'insecticides réduit significativement l'incidence des maladies transmises par *Phlebotomus* seulement si la pulvérisation est continue; les campagnes sporadiques sont considérées comme inefficaces [16].

D'autre part, l'efficacité des campagnes de pulvérisation a été démontrée lorsque le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) a été utilisé pour éradiquer le paludisme en Europe et en Inde au cours des années 1950 et 1960. Pulvérisation intradomiciliaire résiduelle de composés organochlorés (DDT, dieldrine, lindane et méthoxychlore), organophosphorés (malathion, fénitrothion, pirimiphos méthyl, chlorophos), carbamates (propoxur, bendiocarbe) et pyréthroïdes synthétiques (perméthrine, deltaméthrine, lambdacyhalothrine,

alphacyperméthrine, cyfluthrine, et cyperméthrine) peut être une méthode simple pour diminuer la population adulte.

L'établissement de données de base sur la sensibilité aux insecticides est nécessaire pour décider des formulations et de la fréquence de la pulvérisation. La pulvérisation d'insecticides dans des endroits éloignés des maisons, comme les troncs d'arbres, les termitières et les terriers de rongeurs, a également été tentée pour lutter contre les phlébotomes sylvatiques et pénètrent rarement dans les habitations, avec des résultats généralement décevants (réduction de 11 à 30%) [87].



L'étude et la surveillance des infections à *arbovirus* doivent être envisagées dans le monde entier, car elles peuvent provoquer des maladies émergentes et représenter un problème de santé publique important dans les années à venir. La mondialisation et la modification de l'habitat ont introduit de nouveaux agents infectieux dans différentes régions, et les voyages aériens mondiaux, la déforestation, les guerres et les changements dans les pratiques agricoles, entre autres facteurs, ont modifié notre relation avec la flore et la faune. Ainsi, de nouvelles maladies ont émergé. Il est également très important de savoir comment évoluent les virus et autres pathogènes afin de mieux les traiter. TOSV est un exemple intéressant d'un virus émergent transmis par des phlébotomes.

Le TOSV (famille des *Bunyaviridae*, genre *Phlébovirus*) est un virus de la fièvre des sables qui est responsable des infections neurologiques humaines. Les virus des phlébotomes sont transmis par des *Phlebotomus* et l'infection est présente dans les zones climatiques qui permettent le cycle de vie du vecteur. Le TOSV transmis par arthropode est l'agent étiologique de la méningite, de la méningoencéphalite et de l'encéphalite. La fréquence de cette infection neuropathique augmente pendant les mois d'été, culminant en août surtout dans les zones méditerranéennes endémiques. Le diagnostic d'infection est réalisé par des dosages moléculaires et des tests immunoenzymatiques, rapides et sensibles.

Il n'y a pas de traitement contre l'infection à TOSV, mais un traitement de soutien est parfois nécessaire chez les patients atteints d'une maladie neurologique. Seule la prévention, basée sur de grandes études et recherches épidémiologiques, et le développement de nouveaux vaccins peuvent être utiles pour contrôler cette infection virale.

TOSV reste un pathogène humain négligé qui méritera plus d'investigations pour une meilleure compréhension.



Résumé

Titre : Infections à Virus de la Toscane

Auteur : Ibtissam Benshir

Directeur de thèse : Pr. Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Méningite, Phlébotome, Prévention, Toscane, Virus.

Le virus de la Toscane (TOSV) est un virus transmis par les arthropodes, identifié en 1971, par *Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus perfiliewi* en Italie centrale. TOSV appartient au genre phlébovirus de la famille des Bunyaviridae. Le génome du TOSV est constitué de 3 segments (S pour petit, M pour Medium et L pour Large) codant respectivement pour des protéines non structurales et capsidiques, des protéines structurales d'enveloppe et l'ARN-polymérase ARN-dépendante virale. Il est transmis par les phlébotomes.

Jusqu'à présent, les données épidémiologiques concernant l'Afrique du Nord et d'autres pays situés au sud de la Méditerranée sont rares. Au Maroc, le TOSV a été récemment détecté chez des phlébotomes mais jamais isolé.

De nombreux cas rapportés chez des voyageurs et des études cliniques et épidémiologiques menées dans la région méditerranéenne ont montré que le TOSV présente un tropisme pour le système nerveux central (SNC) et est une cause majeure de méningite et d'encéphalite dans les pays où il circule. En Italie centrale, le TOSV est la cause la plus fréquente de méningite de mai à octobre, dépassant de loin les entérovirus. Dans d'autres pays du nord de la Méditerranée, le TOSV fait partie des virus les plus répandus associés à la méningite pendant les saisons chaudes. Par conséquent, le TOSV doit être considéré comme un agent pathogène émergent.

Le diagnostic d'infection est réalisé par des dosages moléculaires et des tests immunoenzymatiques, rapides et sensibles.

Il n'y a pas de médicaments approuvés pour le traitement des infections par le virus Toscana. Mais les mesures préventives tel que les Répulsifs, insecticides et les moustiquaires imprégnées peuvent être efficaces.

Abstract

Title: Infections of Virus Tuscany

Author: Ibtissam Benshir

Thesis director : Pr. Yassine SEKHSOKH

Keywords: Meningitis, Phlebotomine, Prevention, Tuscany, Virus.

Toscana virus (TOSV) is an arthropod-borne virus, identified in 1971, from *Phlebotomus perniciosus* and *Phlebotomus perfiliewi* in central Italy. TOSV belongs to the Phlebovirus genus within the Bunyaviridae family. As other bunyaviruses, the genome of TOSV consists of 3 segments (S for small, M for Medium, and L for Large) respectively encoding non structural and capsid proteins, envelope structural proteins, and the viral RNA-dependant RNA-polymerase. It is transmitted by sand flies.

Up to now, epidemiological data concerning Northern Africa and other countries located south of the Mediterranean are scarce. In Morocco, TOSV has been detected in sandflies but never isolated.

Many case reports in travelers and clinical research and epidemiologic studies conducted around the Mediterranean region have shown that TOSV has a tropism for the central nervous system (CNS) and is a major cause of meningitis and encephalitis in countries in which it circulates. In central Italy, TOSV is the most frequent cause of meningitis from May to October, far exceeding enteroviruses. In other northern Mediterranean countries, TOSV is one the most prevalent viruses associated with meningitis during the warm seasons. Therefore, TOSV must be considered an emerging pathogen.

The diagnosis of infection is made by molecular assays and rapid and sensitive immunoenzymatic tests.

There are no approved medicines for the treatment of Toscana virus infections. But preventative measures such as repellents, insecticides and impregnated mosquito nets can be effective.

المخلص

العنوان: عدوى فيروس توسكانا

من طرف: ابنتسام بنصغير

مدير الأطروحة: د. ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: إلتهاب السحايا، ذبابة الرمل، الوقاية، توسكانا، فيروس.

فيروس توسكانا (TOSV) هو فيروس ينتقل عن طريق المفصليات، تم إكتشافه عام 1971

حيث انتقل بواسطة *Phlebotomus percinious* و *Phlebotomus perfiliewi*.

(TOSV) ينتمي إلى عائلة الفيروسات البينياوية وبضبط جنس *Phlébovirus*.

يتكون جينوم (TOSV) من 3 أجزاء (S صغيرة، M متوسطة، L للكبيرة) ترمز على التوالي لبروتينات غير هيكلية

وقفصية، بروتينات هيكلية خاصة بالغلاف، ARN-polymerase و ARN-dépendante للفيروس.

ينتقل المرض عن طريق ذبابة الرمل.

وحتى الآن، فإن البيانات الوبائية ل(TOSV) نادرة في شمال إفريقيا و بلدان أخرى جنوب البحر الأبيض المتوسط.

في المغرب، اكتشف(TOSV) مؤخرا في ذباب الرمل لكن لم يعزل قط.

قد أظهرت العديد من الحالات المبلغ عنها لمسافرين ودراسات وبائية وسريية في منطقة البحر الأبيض المتوسط أن

(TOSV) له ميول للجهاز العصبي المركزي و هو سبب رئيسي لإتهاب السحايا و التهاب الدماغ في البلدان التي توجد فيها.

في وسط إيطاليا، (TOSV) هو السبب الأكثر شيوعا للإلتهاب السحايا من مايو إلى أكتوبر و هو ما يتجاوز بكثير

الفيروسات المعوية.


(TOSV) هو واحد من الفيروسات الأكثر شيوعا المرتبطة بالتهاب السحايا خلال المواسم الحارة في بلدان أخرى شمال

البحر الأبيض المتوسط. لذا يجب اعتبار (TOSV) كمرض ناشئ.

يتم تشخيص العدوى عن طريق الاختبارات الجزيئية والاختبارات المناعية السريعة.

لا توجد أدوية معتمدة لعلاج عدوى (TOSV). لكن الإجراءات الوقائية كالمواد الطاردة، المبيدات الحشرية والشباك

المشربة يمكن أن تكون فعالة.



*Références
bibliographiques
et webographiques :*

- [1] **Beaty B J, Calisher C H.** Bunyaviridae--natural history. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 27-78.
- [2] **Tesh R B.** Biology of Arboledas virus, a new phlebotomus fever serogroup virus (Bunyaviridae: Phlebovirus) isolated from sand flies in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 1310-6.
- [3] **Tesh R B, Peters C J, Meegan J M.** Studies on the antigenic relationship among phleboviruses. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 149-55.
- [4] **Travassos da Rosa A P.** Characterization of eight new phlebotomus fever serogroup arboviruses (Bunyaviridae: Phlebovirus) from the Amazon region of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1164-71.
- [5] **Matthews R E F.** Classification and nomenclature of viruses. Fourth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Intervirology* 1982; 17: 1-199.
- [6] **Valassina M, Cusi M G, Valensin P E.** A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *J Neurovirol* 2003; 9: 577-83.
- [7] **Eitrem R, Niklasson B, Weiland O.** Sandfly fever among Swedish tourists. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 451-7.
- [8] **Hertig M.** Laboratory Colonization of Central American Phlebotomus Sandflies. *Bull World Health Organ* 1964; 31: 569-70.
- [9] **Charrel R N.** Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(11): 1657-63.

- [10] **Cusi M G, Savellini G G, Zanelli G.** Toscana virus epidemiology: from Italy to beyond. *Open Virol J* 2010; 4: 22-8.
- [11] **Depaquit J.** Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review. *Euro Surveill* 2010; 15: 19507.
- [12] **Nicoletti L, Ciufolini M G, Verani P.** Sandfly fever viruses in Italy. *Arch Virol Suppl* 1996; 11: 41-7.
- [13] **Maroli M.** Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol* 2013; 27(2): 123-47.
- [14] **Tesh, R B.** The genus Phlebovirus and its vectors. *Annu Rev Entomol* 1988; 33: 169-81.
- [15] **Pick A.** Zur Pathologie und Therapie einer eigenthümlichen endemischen Krankheitsform. *Wien Med Wschr* 1886; 33: 1141–1145.
- [16] **Alkan C.** Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res* 2013; 100(1): 54-74.
- [17] **Taussig S.** Die Hundskrankheit, endemischer Magenkatarrh in der Herzegowina. *Wien Klin Wschr* 1905; 18: 163-169.
- [18] **Anderson W M E.** Clinical observations on sandfly fever in the Peshawar district. *JR Army Med. Corps* 1941; 77: 225–239.
- [19] **Niklasson B, Eitrem R.** Sandfly fever among Swedish UN troops in Cyprus. *Lancet* 1985; 1: 1212.

- [20] **Sabin A B.** Experimental studies on *Phlebotomus* (pappataci, sandfly) fever during World War II. *Arch Gesamte Virusforsch* 1951; 4: 367-410.
- [21] **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* 1977; 26: 163-6.
- [22] **Didier Fontenille C L, Lecollinet S.** La Lutte Antivectorielle En France.
- [23] **Verani P.** Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and characterized of a new Phlebovirus (Arabia virus). *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 433-9.
- [24] **Verani P.** [Ecological and epidemiological studies of Toscana virus, an arbovirus isolated from *Phlebotomus*]. *Ann Ist Super Sanita* 1982; 18: 397-9.
- [25] **Calisher C H.** Toscana virus infection in United States citizen returning from Italy. *Lancet* 1987; 1: 165-6.
- [26] **Ehrnst A.** Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal. *Lancet* 1985; 1: 1212-3.
- [27] **Nicoletti L.** Central nervous system involvement during infection by Phlebovirus toscana of residents in natural foci in central Italy (1977-1988). *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 429-34.
- [28] **Charrel R N.** Toscana virus RNA in *Sergentomyia minuta* flies. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1299-300.

- [29] **Valassina M.** Detection of neurotropic viruses circulating in Tuscany: the incisive role of Toscana virus. *J Med Virol* 2000; 60: 86-90.
- [30] **Pettersson R F, Von Bonsdorff C H.** Ribonucleoproteins of Uukuniemi virus are circular. *J Virol* 1975; 15: 386-92.
- [31] **Raju R, Kolakofsky D.** The ends of La Crosse virus genome and antigenome RNAs within nucleocapsids are base paired. *J Virol* 1989; 63: 122-8.
- [32] **Elliott R M, Schmaljohn C S, Collett M S.** Bunyaviridae genome structure and gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 91-141.
- [33] **Pringle C R.** The Bunyaviridae and their genetics--an overview. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 1-25.
- [34] **Overby A K,** Insights into bunyavirus architecture from electron cryotomography of Uukuniemi virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2375-9.
- [35] **Amroun A,** Bunyaviridae RdRps: structure, motifs, and RNA synthesis machinery. *Crit Rev Microbiol* 2017; 43: 753-778.
- [36] **Kingsford L.** Antigenic variance. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 169: 181-216.
- [37] **Pifat D Y, Osterling M C, Smith J F.** Antigenic analysis of Punta Toro virus and identification of protective determinants with monoclonal antibodies. *Virology* 1988; 167: 442-50.

- [38] **Magurano F, Nicoletti L.** Humoral response in Toscana virus acute neurologic disease investigated by viral-protein-specific immunoassays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 55-60.
- [39] **Schwarz T F.** Immunoblot detection of antibodies to Toscana virus. *J Med Virol* 1996; 49: 83-6.
- [40] **Schwarz T F, Gilch S, Schatzl H M.** A recombinant Toscana virus nucleoprotein in a diagnostic immunoblot test system. *Res Virol* 1998; 149: 413-8.
- [41] **Cusi M G.** Neutralization of Toscana virus is partially mediated by antibodies to the nucleocapsid protein. *J Med Virol* 2001; 63: 72-5.
- [42] **Di Bonito P.** Immunological characterization of Toscana virus **proteins**. *Arch Virol* 1999; 144: 1947-60.
- [43] **Di Bonito P.** Human antibody response to Toscana virus glycoproteins expressed by recombinant baculovirus. *J Med Virol* 2002; 68: 615-9.
- [44] **Elliott R M.** Nucleotide sequence analysis of the large (L) genomic RNA segment of Bunyamwera virus, the prototype of the family Bunyaviridae. *Virology* 1989; 173: 426-36.
- [45] **Accardi L.** Toscana virus genomic L segment: molecular cloning, coding strategy and amino acid sequence in comparison with other negative strand RNA viruses. *Virus Res* 1993; 27: 119-31.
- [46] **Accardi L.** Activity of Toscana and Rift Valley fever virus transcription complexes on heterologous templates. *J Gen Virol* 2001; 82: 781-5.

- [47] **Di Bonito P.** Organization of the M genomic segment of Toscana phlebovirus. *J Gen Virol* 1997; 78: 77-81.
- [48] **Gro M C.** Completion of molecular characterization of Toscana phlebovirus genome: nucleotide sequence, coding strategy of M genomic segment and its amino acid sequence comparison to other phleboviruses. *Virus Res* 1997; 51: 81-91.
- [49] **Lappin D F.** Localization of Bunyamwera bunyavirus G1 glycoprotein to the Golgi requires association with G2 but not with NSm. *J Gen Virol* 1994; 75 : 3441-51.
- [50] **Giorgi C.** Sequences and coding strategies of the S RNAs of Toscana and Rift Valley fever viruses compared to those of Punta Toro, Sicilian Sandfly fever, and Uukuniemi viruses. *Virology* 1991; 180: 738-53.
- [51] **Gro M C.** Analysis of 3' and 5' ends of N and NSs messenger RNAs of Toscana Phlebovirus. *Virology* 1992; 191: 435-8.
- [52] **Valassina M.** Diagnostic potential of Toscana virus N protein expressed in *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3170-2.
- [53] **Santos R I.** Oropouche virus entry into HeLa cells involves clathrin and requires endosomal acidification. *Virus Res* 2008; 138: 139-43.
- [54] **Simon M, Johansson C, Mirazimi A.** Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry and replication is clathrin-, pH- and cholesterol-dependent. *J Gen Virol* 2009; 90: 210-5.
- [55] **Harmon B.** Rift Valley fever virus strain MP-12 enters mammalian host cells via caveola-mediated endocytosis. *J Virol* 2012; 86: 12954-70.

- [56] **Lozach P Y.** Entry of bunyaviruses into mammalian cells. *Cell Host Microbe* 2010; 7: 488-99.
- [57] **Albornoz A.** Early Bunyavirus-Host Cell Interactions. *Viruses* 2016; 8.
- [58] **Bitto D.** Low pH and Anionic Lipid-dependent Fusion of Uukuniemi Phlebovirus to Liposomes. *J Biol Chem* 2016; 291: 6412-22.
- [59] **Cifuentes-Munoz N, Salazar-Quiroz N, Tischler N D.** Hantavirus Gn and Gc envelope glycoproteins: key structural units for virus cell entry and virus assembly. *Viruses* 2014; 6: 1801-22.
- [60] **Hacker J K, Hardy L.** Adsorptive endocytosis of California encephalitis virus into mosquito and mammalian cells: a role for G1. *Virology* 1997; 235: 40-7.
- [61] **Plassmeyer M L.** Mutagenesis of the La Crosse Virus glycoprotein supports a role for Gc (1066-1087) as the fusion peptide. *Virology* 2007; 358: 273-82.
- [62] **Hepojoki, J.** Cytoplasmic tails of hantavirus glycoproteins interact with the nucleocapsid protein. *J Gen Virol* 2010; 91: 2341-50.
- [63] **Overby A K, Pettersson R F, Neve E P.** The glycoprotein cytoplasmic tail of Uukuniemi virus (Bunyaviridae) interacts with ribonucleoproteins and is critical for genome packaging. *J Virol* 2007; 81: 3198-205.
- [64] **Overby A K.** The cytoplasmic tails of Uukuniemi Virus (Bunyaviridae) G(N) and G(C) glycoproteins are important for intracellular targeting and the budding of virus-like particles. *J Virol* 2007; 81: 11381-91.

- [65] **Ribeiro D.** Tomato spotted wilt virus nucleocapsid protein interacts with both viral glycoproteins Gn and Gc in planta. *Virology* 2009; 383: 121-30.
- [66] **Shi X.** Role of the cytoplasmic tail domains of Bunyamwera orthobunyavirus glycoproteins Gn and Gc in virus assembly and morphogenesis. *J Virol* 2007; 81: 10151-60.
- [67] **Strandin T, Hepojoki J, Vaheri A.** Cytoplasmic tails of bunyavirus Gn glycoproteins-Could they act as matrix protein surrogates?. *Virology* 2013; 437: 73-80.
- [68] **Kuismanen E.** Uukuniemi virus maturation: immunofluorescence microscopy with monoclonal glycoprotein-specific antibodies. *J Virol* 1984; 51: 137-46.
- [69] **Kuismanen E.** Uukuniemi virus maturation: accumulation of virus particles and viral antigens in the Golgi complex. *Mol Cell Biol* 1982; 2: 1444-58.
- [70] **Salanueva I J.** Polymorphism and structural maturation of bunyamwera virus in Golgi and post-Golgi compartments. *J Virol* 2003; 77: 1368-81.
- [71] **Maroli M, Ciufolini M G, Verani P.** Vertical transmission of Toscana virus in the sandfly, *Phlebotomus perniciosus*, via the second gonotrophic cycle. *Med Vet Entomol* 1993; 7: 283-6.
- [72] **Tesh R B, Modi G B.** Maintenance of Toscana virus in *Phlebotomus perniciosus* by vertical transmission. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 189-93.

- [73] **Dincer E.** Potential animal reservoirs of Toscana virus and coinfections with *Leishmania infantum* in Turkey. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 690-7.
- [74] **Bartelloni P J, Tesh R B.** Clinical and serologic responses of volunteers infected with phlebotomus fever virus (Sicilian type). *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25(3): 456-62.
- [75] **Tesh R B, Duboise S M.** Viremia and immune response with sequential phlebovirus infections. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 662-8.
- [76] **Cusi M G.** Development of a mouse model for the study of Toscana virus pathogenesis. *Virology* 2005; 333: 66-73.
- [77] **Ciufolini M G, Maroli M, Verani P.** Growth of two phleboviruses after experimental infection of their suspected sand fly vector, *Phlebotomus perniciosus* (Diptera: Psychodidae). *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 174-9.
- [78] **Charrel R N, Bichaud L, De Lamballerie X.** Emergence of Toscana virus in the mediterranean area. *World J Virol* 2012; 1: 135-41.
- [79] **Ciufolini M G.** Experimental studies on the maintenance of Toscana and Arbia viruses (Bunyaviridae: Phlebovirus). *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 669-75.
- [80] **Ciufolini M G, Maroli M, Verani P.** Laboratory reared sandflies (Diptera:Psychodidae) and studies on phleboviruses. *Parassitologia* 1991;. 33: 137-42.

- [81] **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; 47: 574-81.
- [82] **Hurwitz, I.** The paratransgenic sand fly: a platform for control of *Leishmania* transmission. *Parasit Vectors* 2011; 4: 82.
- [83] **Charrel R N.** Emerging Infectious Diseases. Chapter 8 – Toscana Virus Infection, ed. Ö. Ergönül, et al. 2014.
- [84] **Karabatsos N.** Supplement to International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27: 372-440.
- [85] **Lewis D J.** The biology of Phlebotomidae in relation to leishmaniasis. *Annu Rev Entomol* 1974; 19: 363-84.
- [86] **Turell M J, Gargan T P, Bailey C L.** Replication and dissemination of Rift Valley fever virus in *Culex pipiens*. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 176-81.
- [87] **Killick-Kendrick R.** The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol* 1999; 17: 279-89.
- [88] **Alexander B.** Sampling methods for phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol* 2000; 14: 109-22.
- [89] **Ready P D.** Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol* 2013; 58: 227-50.

- [90] **Volf P, Volfova V.** Establishment and maintenance of sand fly colonies. *J Vector Ecol* 2011; 36: 1-9.
- [91] **Simsek F M.** Distribution and altitudinal structuring of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in southern Anatolia, Turkey: their relation to human cutaneous leishmaniasis. *J Vector Ecol* 2007; 32: 269-79.
- [92] **Farkas R.** First surveys to investigate the presence of canine leishmaniasis and its phlebotomine vectors in Hungary. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; 11: 823-34.
- [93] **Naucke T J.** *Phlebotomus* (*Transphlebotomus*) *mascittii* Grassi, 1908, in Carinthia: first record of the occurrence of sandflies in Austria (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). *Parasitol Res* 2011; 109: 1161-4.
- [94] **Naucke T J.** Sandflies and leishmaniasis in Germany. *Parasitol Res* 2008; 103: 65-8.
- [95] **Young D G, Perkins P V.** Phlebotomine sandflies of North America (Diptera: Psychodidae). *J. Am. Mosq. Control Assoc* 1984; 44: 263–304.
- [96] **Fischer D.** Combining climatic projections and dispersal ability: a method for estimating the responses of sandfly vector species to climate change. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: 1407.
- [97] **Verani P, Nicoletti L, Ciufolini M G.** Antigenic and biological characterization of Toscana virus, a new *Phlebotomus* fever group virus isolated in Italy. *Acta Virol* 1984; 28: 39-47.
- [98] **Chaniotis B N.** Natural population dynamics of phlebotomine sandflies in Panama. *J Med Entomol* 1971; 8: 339-52.

- [99] **Tesh R B.** Further studies on the natural host preferences of Panamanian phlebotomine sandflies. *Am J Epidemiol* 1972; 95: 88-93.
- [100] **De Lamballerie X.** Prevalence of Toscana virus antibodies in volunteer blood donors and patients with central nervous system infections in southeastern France. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007; 7: 275-7.
- [101] **Dionisio D.** Encephalitis without meningitis due to sandfly fever virus serotype toscana. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1241-3.
- [102] **Santos L.** Toscana virus meningitis in Portugal, 2002-2005. *Euro Surveill* 2007; 12: 3-4.
- [103] **Sanchez-Seco M P, Navarro J M.** [Infections due to Toscana virus, West Nile virus, and other arboviruses of interest in Europe]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 560-8.
- [104] **Zehender G.** Bayesian skyline plot inference of the Toscana virus epidemic: a decline in the effective number of infections over the last 30 years. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 562-6.
- [105] **Valassina M.** Evidence of Toscana virus variants circulating in Tuscany, Italy, during the summers of 1995 to 1997. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2103-4.
- [106] **Croset H.** [The phlebotomines of Tunisia (Diptera-Phlebotominae). A revision of the systematics, distribution and behaviour (author's transl)]. *Ann Parasitol Hum Comp* 1978; 53: 711-49.
- [107] **Bahri O.** [Role of Toscana virus in meningo-encephalitis in Tunisia]. *Pathol Biol (Paris)* 2011; 59: 125-7.

- [108] **Weaver S C.** Reisen W K, Present and future arboviral threats. *Antiviral Res* 2010; 85: 328-45.
- [109] **Punda-Polic V.** Evidence of an autochthonous Toscana virus strain in Croatia. *J Clin Virol* 2012; 55: 4-7.
- [110] **Schwarz T F.** Serosurvey and laboratory diagnosis of imported sandfly fever virus, serotype Toscana, infection in Germany. *Epidemiol Infect* 1995; 114: 501-10.
- [111] **Tesh R B.** Serological studies on the epidemiology of sandfly fever in the Old World. *Bull World Health Organ* 1976; 54: 663-74.
- [112] **Dobler G.** Toscana virus infection in German travellers returning from the Mediterranean. *Infection* 1997; 25: 325.
- [113] **Schwarz T F, Gilch S, Jager G.** Travel-related Toscana virus infection. *Lancet* 1993; 342: 803-4.
- [114] **Braitto A.** Toscana virus infections of the central nervous system in children: a report of 14 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 144-8.
- [115] **Braitto A.** Phlebotomus-transmitted toscana virus infections of the central nervous system: a seven-year experience in Tuscany. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 505-8.
- [116] **Francisci D.** Evidence of Toscana virus circulation in Umbria: first report. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 457-9.
- [117] **Portolani M.** Symptomatic infections by toscana virus in the Modena province in the triennium 1999-2001. *New Microbiol* 2002; 25: 485-8.

- [118] **Venturi G.** Arboviral infections in Egyptian and Sardinian children and adults with aseptic meningitis and meningo-encephalitis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 898-9.
- [119] **Venturi G.** Detection of Toscana virus central nervous system infections in Sardinia Island, Italy. *J Clin Virol* 2007; 40: 90-1.
- [120] **Kay M K.** Toscana virus infection in American traveler returning from Sicily, 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1498-500.
- [121] **Hemmersbach-Miller M.** Sandfly fever due to Toscana virus: an emerging infection in southern France. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 316-317.
- [122] **Peyrefitte C N.** Toscana virus and acute meningitis, France. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 778-80.
- [123] **Doudier B.** [Unusual Toscana virus encephalitis in southern France]. *Med Mal Infect* 2011; 41: 50-1.
- [124] **Brisbarre N.** Seroprevalence of Toscana virus in blood donors, France, 2007. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 941-3.
- [125] **Echevarria J M.** Acute meningitis due to Toscana virus infection among patients from both the Spanish Mediterranean region and the region of Madrid. *J Clin Virol* 2003; 26: 79-84.
- [126] **Mendoza-Montero J.** Infections due to sandfly fever virus serotype Toscana in Spain. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 434-6.
- [127] **Navarro J M.** [Meningitis by Toscana virus in Spain: description of 17 cases]. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 420-2.

- [128] **Sanchez-Seco M P.** Detection and identification of Toscana and other phleboviruses by RT-nested-PCR assays with degenerated primers. *J Med Virol* 2003; 71: 140-9.
- [129] **Eitrem R, Vene S, Niklasson B.** Incidence of sand fly fever among Swedish United Nations soldiers on Cyprus during 1985. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43: 207-11.
- [130] **Eitrem R, Stylianou M, Niklasson B.** High prevalence rates of antibody to three sandfly fever viruses (Sicilian, Naples, and Toscana) among Cypriots. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 685-91.
- [131] **Schwarz T F.** Travel-related vector-borne virus infections in Germany. *Arch Virol Suppl* 1996; 11: 57-65.
- [132] **Amaro F.** Serological evidence of Toscana virus infection in Portuguese patients. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1147-50.
- [133] **Ergunay K.** Toscana virus (TOSV) exposure is confirmed in blood donors from Central, North and South/Southeast Anatolia, Turkey. *Zoonoses Public Health* 2012; 59: 148-54.
- [134] **134. Ergunay K.** Sandfly fever virus activity in central/northern Anatolia, Turkey: first report of Toscana virus infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 575-81.
- [135] **Moureau G.** Molecular and serological evidence for the presence of novel phleboviruses in sandflies from northern algeria. *Open Virol J* 2010; 4: 15-21.

- [136] **Zhioua, E.** Punique virus, a novel phlebovirus, related to sandfly fever Naples virus, isolated from sandflies collected in Tunisia. *J Gen Virol* 2010; 91(Pt 5): 1275-83.
- [137] **Es-Sette N.** [Molecular epidemiology of phlebovirus in four provinces in Morocco]. *Bull Soc Pathol Exot* 2016; 109: 143-50.
- [138] **Charrel R N.** Cocirculation of 2 genotypes of Toscana virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 465-8.
- [139] **Rodhain F.** [Arbovirus-vector relations]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1985; 78: 763-8.
- [140] **Charrel R N.** Massilia virus, a novel Phlebovirus (Bunyaviridae) isolated from sandflies in the Mediterranean. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2009; 9(5): 519-30.
- [141] **Collao X.** Granada virus: a natural phlebovirus reassortant of the sandfly fever Naples serocomplex with low seroprevalence in humans. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 760-5.
- [142] **142. Baldelli F.** Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 515-20.
- [143] **Epelboin L.** Meningoencephalitis due to Toscana virus in a French traveler returning from central Italy. *J Travel Med* 2008; 15: 361-3.
- [144] **Martinez-Garcia F A.** [Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis]. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 639.

- [145] **Valassina M, Cusi M G, Valensin P E.** Rapid identification of Toscana virus by nested PCR during an outbreak in the Siena area of Italy. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2500-2.
- [146] **Cusi M G, Savellini G G.** Diagnostic tools for Toscana virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 799-805.
- [147] **Bailey M S.** Undifferentiated febrile illnesses amongst British troops in Helmand, Afghanistan. *J R Army Med Corps* 2011; 157: 150-5.
- [148] **Killick-Kendrick R.** Breeding places of *Phlebotomus ariasi* in the cevennes focus of leishmaniasis in the south of France. *Parassitologia* 1987; 29: 181-91.
- [149] **Mukhopadhyay A K.** Effect of DDT on *Phlebotomus* sandflies in Kala-Azar endemic foci in West Bengal. *J Commun Dis* 1996; 28: 171-5.
- [150] **Davies C R.** Spraying houses in the Peruvian Andes with lambda-cyhalothrin protects residents against cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 631-6.
- [151] **Chanotis B N.** A pilot study to control phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a neotropical rain forest. *J Med Entomol* 1982; 19: 1-5.
- [152] **Ready P D, Arias J R, Freitas R A.** A pilot study to control *Lutzomyia umbratilis* (Diptera:Psychodidae), the major vector of *Leishmania braziliensis guyanensis*, in a peri-urban rainforest of Manaus, Amazonas State, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1985; 80: 27-36.

- [153] **Robert L, Perich L, Perich M J.** Phlebotomine sand fly (Diptera: Psychodidae) control using a residual pyrethroid insecticide. *J Am Mosq Control Assoc* 1995; 11: 195-9.
- [154] **Alexander B, Maroli M.** Control of phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol* 2003; 17: 1-18.
- [155] **Alten B.** Evaluation of protective efficacy of K-OTAB impregnated bednets for cutaneous leishmaniasis control in Southeast Anatolia-Turkey. *J Vector Ecol* 2003; 28: 53-64.
- [156] **Elnaiem D A, Elnahas A M, Aboud M A.** Protective efficacy of lambda-cyhalothrin-impregnated bednets against *Phlebotomus orientalis*, the vector of visceral leishmaniasis in Sudan. *Med Vet Entomol* 1999; 13: 310-4.
- [157] **Jalouk, L.** Insecticide-treated bednets to prevent anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Aleppo Governorate, Syria: results from two trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 360-7.
- [158] **Gidwani K.** Serological markers of sand fly exposure to evaluate insecticidal nets against visceral leishmaniasis in India and Nepal: a cluster-randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: 1296.
- [159] **Maroli M, Majori G.** Permethrin-impregnated curtains against phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae): laboratory and field studies. *Parassitologia* 1991; 33: 399-404.

- [160] **Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C.** Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. *medical and veterinary entomology* 1997; 11: 105-111.
- [161] **Muller G C, Schlein Y.** Different methods of using attractive sugar baits (ATSB) for the control of *Phlebotomus papatasi*. *J Vector Ecol* 2011; 36: 64-70.
- [162] **Mascari T M, Foil L D.** Laboratory evaluation of insecticide-treated sugar baits for control of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae). *J Am Mosq Control Assoc* 2010; 26: 398-402.
- [163] **Bray D P.** Synthetic sex pheromone attracts the leishmaniasis vector *Lutzomyia longipalpis* to experimental chicken sheds treated with insecticide. *Parasit Vectors* 2010; 3: 16.
- [164] **Schlein Y, Jacobson R L.** Linkage between susceptibility of *Phlebotomus papatasi* to *Leishmania major* and hunger tolerance. *Parasitology* 2002; 125: 343-8.
- [165] **Kirsi J J.** Broad-spectrum antiviral activity of 2-beta-D-ribofuranosylselenazole-4-carboxamide, a new antiviral agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 353-61.
- [166] **Huggins J W.** Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 750-61.

- [167] **Crance J M.** Inhibition of sandfly fever Sicilian virus (Phlebovirus) replication in vitro by antiviral compounds. *Res Virol* 1997; 148: 353-65.
- [168] **Frese M.** Inhibition of bunyaviruses, phleboviruses, and hantaviruses by human MxA protein. *J Virol* 1996; 70: 915-23.
- [169] **Gowen B B.** In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3168-76.
- [170] **Gowen B B.** Efficacy of favipiravir (T-705) and T-1106 pyrazine derivatives in phlebovirus disease models. *Antiviral Res* 2010; 86: 121-7.
- [171] **Faiman R, Cuno R, Warburg A.** Control of phlebotomine sand flies with vertical fine-mesh nets. *J Med Entomol* 2009; 46: 820-31.
- [172] **Schlein Y, Jacobson R L, Muller G C.** Sandfly feeding on noxious plants: a potential method for the control of leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 300-3.
- [173] **Viral zone. Phlebovirus.** https://viralzone.expasy.org/252?outline=all_by_species (derniere consultation du lien Mai 2018)
- [174] **Negative Sense RNA Viruses. Bunyaviridae – Figure** https://talk.ictvonline.org/ictvreports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses/2011/w/negrna_viruses/206/bunyaviridae-figures
- [175] **Phleboviruses and the Type I Interferon Response.** <http://www.mdpi.com/19994915/8/6/174>
- [176] **Bunyaviridae, Phlebovirus cycle.** <https://viralzone.expasy.org/6776>

[177] **Impact of transmission cycles and vector competence on global expansion and emergence of arboviruses.** <https://www.semanticscholar.org/paper/Impact-of-transmission-cycles-and-vector-competence-Agarwal-Parida/5de8728f062343584dc607e0d8b13ff0d29dd981>

[178] **Bold systems. Phlebotomus perfiliewi**
http://v3.boldsystems.org/index.php/Taxbrowser_Taxonpage?taxid=374785

179. **Bold systems. Phlebotomus perniciosus**
http://v3.boldsystems.org/index.php/Taxbrowser_Taxonpage?taxid=374781

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 221

سنة : 2018

عدوى فيروس توسكانا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: إبتسام بنصغير

المزودة في: 17 ماي 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس – توسكانا – ذبابة الرمل – إلتهاب السحايا – الوقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: مريمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة