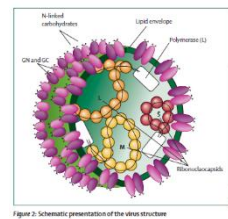


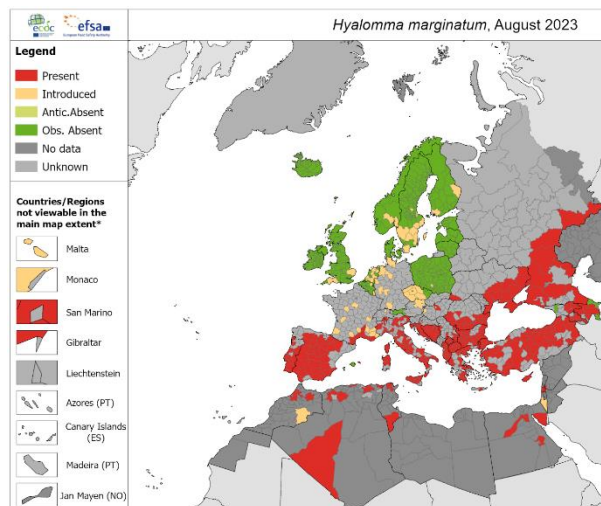
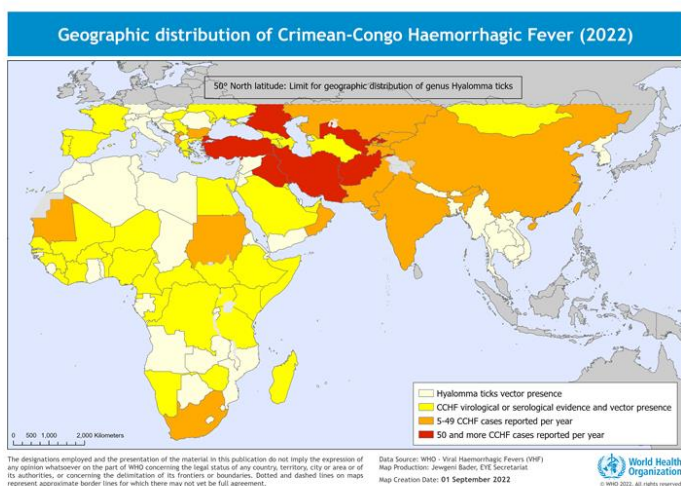
Fièvre hémorragique de Crimée Congo

Pathogène [1-5] : Virus de la fièvre hémorragique de Crimée Congo (FHCC) famille des *Nairoviridae*, genre *Orthonairovirus*. Il s'agit d'un virus enveloppé à génome segmenté de 3 ARN simples brins de polarité négative : le segment L (*large*) codant la polymérase du virus, le segment S (*small*) codant la nucléoprotéine et la petite protéine non structurale S, et un segment M (*medium*) codant les glycoprotéines structurales et des protéines non structurales. Ce virus cible principalement les cellules hépatiques, ainsi que les endothéliums et les cellules présentatrices d'antigènes. En France, le virus de la FHCC est agent du groupe à risque 4.



Epidémiologie [1-16] :

- ❖ Répartition : répartition mondiale du réservoir naturel : 35 espèces de tiques différentes.... Vecteur principal : tique dure de la famille des *Ixodidae* du genre *Hyalomma* (*Hyalomma marginatum* >>> *Hyalomma lusitanicum*, *Hyalomma aegyptiacum*) mais aussi des genres *Amblyomma*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*, *Haemaphysalis* ou *Dermacentor*... Quelques infestations de tiques molles (famille des *Argasidae*) ont été décrites.
- ❖ Principale répartition en Asie (surtout Asie mineure), en Afrique, en Europe du sud et de l'est, particulièrement les Balkans et les républiques du Caucase. Depuis 2018, en Espagne, il existe des cas autochtones de CCHF et le virus est maintenant établi de manière pérenne ! En France, trois espèces de *Hyalomma spp.* sont présentes : *H. marginatum*, *H. lusitanicum* et *H. scupense*. Les études sérologiques retrouvent une trace sérologique du virus sur le pourtour méditerranéen dans plusieurs départements du sud de la France (Haute-Corse, Corse-du-Sud, Hautes-Pyrénées, Pyrénées-Orientales, Hérault, Gard, Bouches-du-Rhône, Alpes-Maritimes); Détection en octobre 2023 du virus de la FHCC dans les tiques de genre *Hyalomma* collectées sur des bovins d'élevage dans les Pyrénées orientales selon la déclaration de Santé publique France en date du 24/10/2023. Aucun cas humain autochtone de FHCC en France à ce jour n'a été déclaré.
- ❖ L'importation de tiques infectées en Europe suit principalement les voies de migration aviaires alors que l'importation via les déplacements transfrontaliers d'animaux terrestres infectés a été évaluée comme peu élevée à très faible selon l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. La probabilité d'une transmission vectorielle autochtone est à ce jour considérée comme faible mais possible en France métropolitaine. L'implantation des tiques du genre *Hyalomma* pourrait être favorisée par les changements climatiques avec l'accroissement des températures estivales et la diminution de l'hygrométrie faisant craindre l'émergence de cas humains autochtones.



- ❖ Cycle écologique du virus [1-5,9,15,17]: Les femelles *Hyalomma* infectées pondent des œufs qui se transforment en larves. Les larves infectent les petits mammifères (rongeurs, lagomorphes, oiseaux...) qui constituent les hôtes pour les stades immatures des tiques. Les nymphes issues des larves se transforment ensuite en tiques adultes via un autre hôte intermédiaire : les grands mammifères : bovins, ovins, caprins, équidés, dromadaires...qui présentent une phase virémique asymptomatique. Les femelles adultes donneront à leur tour naissance à une nouvelle génération de vecteurs infectés. L'homme se contamine essentiellement :

- Par une piqûre de tique infectée
- Par contact avec du sang infecté ou d'autres liquides biologiques issue des mammifères d'élevage infectés
- Via une transmission inter humaine **par contact** direct avec du sang ou des liquides organiques infectés, ou par surface inertes et matériaux contaminés. Des cas de transmission par voie sexuelle et par voie materno-foetale ont été décrits.
- A titre indicatif, Yagci-Caglayik et al. ont réalisé sur différents échantillons des PCR de suivi chez 18 patients et retrouvé une clairance virale maximale de 18 jours à partir du début des symptômes dans le sérum, de 19 jours dans les fèces, 18 jours au niveau nasal, 17 jours dans les urines, 15 jours au niveau buccal, 13 jours au niveau génital (urétral ou vaginal) (18).

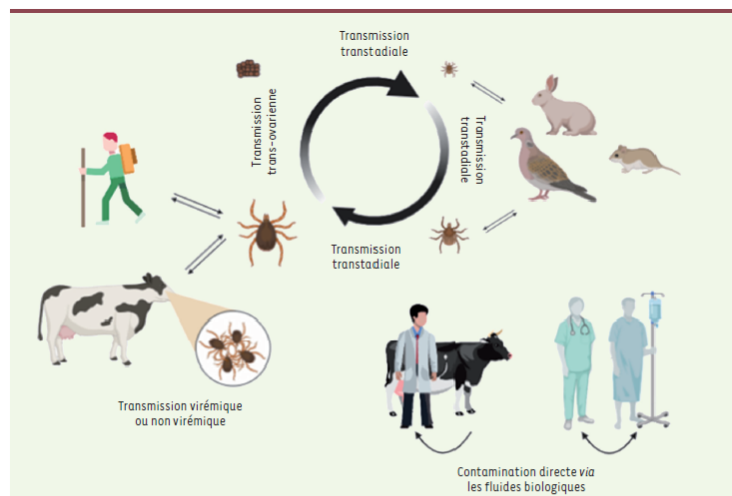


Figure 1. Cycle enzootique et épizootique du virus de la fièvre de Crimée-Congo (CCHFV). Celui-ci se propage dans la population de tiques par voie trans-ovarienne (via les œufs), par voie trans-stadiale (le virus reste présent pendant les transitions larves-nymphes et nymphes-adultes), ainsi que par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



Incubation (19) : (2-14) jours, en moyenne à 5 jours. Kaya « *et al* » décrit des délais d'incubation plus long > 12 jours chez 3.8% des patients (12/312) dans une étude menée en Turquie, avec une incubation extrême à >53 jours.

Clinique [1-5, 8, 14, 15, 17, 20-24] :

Polymorphisme des présentations cliniques : de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques (80% des cas) aux formes symptomatiques voire sévères nécessitant une hospitalisation (20% des cas). Une étude de séroprévalence menée en Turquie par Bodur « *et al* » retrouve une séroprévalence de l'infection de 10 % au sein d'une région épidémique avec 88 % des infections pauci-symptomatiques.

J1-J7 des symptômes : Phase pré-hémorragique aspécifique : fièvre (43-98%), myalgies (54-93%), céphalées (48-80%), nausées, vomissements (46-83%), diarrhées (31-44%), hépatomégalie (30-37%), splénomégalie (14-37%), douleurs abdominales, polyadénopathies (13%), vertiges, photophobie, rachialgies.

J7-J10 du début des symptômes : Phase hémorragique : sd hémorragique externe avec épistaxis (17-52%), pétéchies, ecchymoses, purpura (20-47%), gingivorragies, hémorragie sous conjonctivale, hématurie (15-37%), hématomèse (8-31%), méléna (1-20%), hémoptysie (6-9%), métrorragies et un syndrome hémorragique interne (hémorragie intra cérébrale, entre autres).

J10-J20 du début des symptômes : phase de convalescence : asthénie, tachycardie, labilité tensionnelle, alopecie, troubles de l'attention et de la mémoire, troubles somatoformes....

Scores de gravité [25,26] : différents scores ont été élaborés, utilisés et comparés pour déterminer la mortalité des patients lors de leur prise en charge pour la FHCC. Le SGS (severity grading score), le score de SOFA et l'APACHE permettent d'estimer la mortalité à l'admission, à 72h et à 120h.

Le SGS spécifique pour FHCC a été développé par Bakir « *et al* » pour prédire la mortalité :

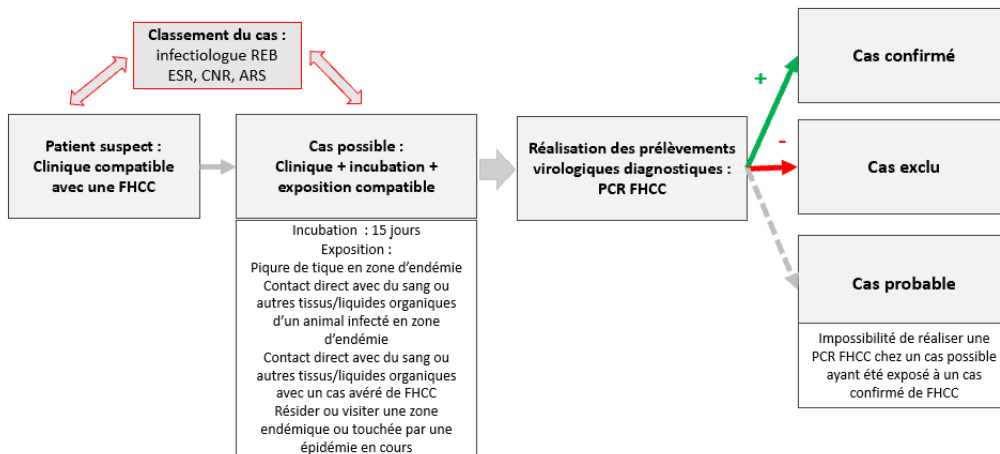
- SGS ≤4 points : aucune association avec une augmentation de la mortalité
- 5<SGS<8 points : risque intermédiaire (20 % de mortalité)
- SGS ≥9 points : groupe à haut risque de mortalité (100%)

Taux de létalité de 5% à 40% selon l'OMS. Depuis son implantation en 2003, plus de 10 000 cas ont été diagnostiqués en Turquie. La connaissance du virus et la construction d'algorithmes de prise en charge, la formation des équipes médicales et paramédicales avec un diagnostic posé précocement ont permis de réduire le taux de létalité à 4.6% en 2018 (8,10).

Items	Valeurs	Point	Items	Valeurs	Point
ASAT (TGO)	<5 xNormale	0	Age	< 60 ans	0
	≥5 xNormale	1		≥ 60 ans	1
ALAT (TGP)	< 1 xNormale	0	Plaquettes	≥ 100 000/mm ³	0
	≥1 xNormale	1		50 000/mm ³ ≤plaquettes<100 000mm ³	1
LDH	<3 xNormale	0	Temps de Quick	<50 000/mm ³	2
	≥3 xNormale	1		< 3sec	0
Leucocytes	<10 000/mm ³	0	TCA	3≤ TQ <6sec	1
	≥10 000/mm ³	1		≥ 6sec	2
Hépatomégalie	Non	0	INR	< 70 sec	0
	Oui	1		≥ 70 sec	1
Défaillance d'organe	Non	0	Hémorragie	<1.6	0
	Oui	1		≥ 1.6	1
Interprétation du score	Non	0	Score ≤4 points : aucune association avec une augmentation de la mortalité		
	Oui	1	5<Score<8 points : risque intermédiaire (20 % de mortalité)		
			Score ≥9 points : groupe à haut risque de mortalité (100%)		

Sur le plan biologique : thrombopénie, une cytolysé hépatique, une leucopénie, une anémie, une rhabdomyolyse, un syndrome inflammatoire et dans les cas les plus sévères, un syndrome d'activation macrophagique, une CIVD, une défaillance hépatocellulaire s'inscrivant dans un syndrome de défaillance multiviscérale (2,3,14,15,17,26). Il est décrit une dysrégulation de la réponse immunitaire avec un orage cytokinique associé à un mauvais pronostic (3,27)

Définition de cas : adapté d'après la définition de cas de l'OMS (8)



Isolement [28-31] : Transmission contact>>>>transmission « air » rapportée dans quelques cas cliniques notamment lors de manœuvre à risque d'aérosolisation (intubation, bronchoscopie....) bien que dans son cycle naturel l'aérosolisation n'est pas le mode de contamination du virus (30). Pendant la période d'incubation les patients ne sont pas contagieux, ils le deviennent dès les premiers symptômes, la contagiosité est corrélée positivement avec la gravité de la maladie.

EPI/Mesures d'hygiène : Précautions « **renforcées REB** » du HCSP-mars 2022 (29) :

- ❖ Patient : isolement en chambre individuelle, séparée du flux des patients de la structure de soins, hygiène des mains avec produit hydroalcoolique (SHA), port d'un masque chirurgical et pyjama à usage unique.



❖ Soignants :

- **Si forme non excréta** (ne présentant pas de saignements, vomissements ou diarrhées) : précautions standard + précautions complémentaires de type « contact » et « air » : pyjama à usage unique, surblouse imperméable à manches longues (type casaque chirurgicale imperméable), charlotte, port de deux paires de gants en nitrile, lunettes couvrantes, sur-chaussures étanches et masque FFP2. *L'utilisation d'une combinaison 4-B peut être envisagée, éventuellement associée avec un tablier et des manchettes imperméables selon le type d'actes. En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie lors du déshabillage. Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage).*
- **Si forme excréta** (présentant des saignements, des vomissements ou des diarrhées) : pyjama à usage unique, charlotte, port de lunettes couvrantes, masque FFP2 voire FFP3 (soins exposants comme intubation...), port d'une combinaison de protection contre les agents infectieux de type 3B : combinaisons intégrales avec capuche intégrée (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206306>), port de deux paires de gants en nitrile, surchaussures étanches. *En l'absence de surchaussures intégrées à la combinaison, la tenue comporte une paire de surbottes complétée par une paire de surchaussures portées au-dessus afin de limiter le risque de contamination du sas de sortie lors du déshabillage. Dans le cas d'une combinaison avec surchaussures intégrées, une paire de surchaussures complète la tenue (afin de « sécuriser » le déshabillage).* *Dans un contexte particulièrement exposant, le tablier peut être envisagé en complément d'une combinaison 3-B : son rôle est alors de limiter la contamination sur la zone d'ouverture de la combinaison afin de limiter le risque de contamination lors des étapes de déshabillage.*
- ❖ Éviter la survenue d'accident d'exposition aux liquides biologiques : équipe dédiée, entraînée, travail en binôme, médecins et infirmier(e)s seniors (pas d'étudiant au contact).
- ❖ Gestion des déchets de soins et effluents gélifiés : filière spécifique avec incinération.
- ❖ Identification précoce des personnes contact et co-exposés avec l'ARS pour les contacts communautaires et avec les hygiénistes pour les contacts en milieu de soins selon les recommandations du HCSP-mars 2022 (29).

Une méta analyse de Ergonul « et al », retrouve comme facteurs de risque d'acquisition nosocomiale de FHCC (31) :

- ❖ Les contacts avec le sang ou autres fluides biologiques (OR : 4.2, 95% IC 2.04–9.7; p<0.001),
- ❖ Le fait d'être infirmier ou médecin (OR 2.1, 95% IC 1.13–4.1; p = 0.019),
- ❖ Le fait de traiter des patients décédés des suites d'une infection (OR 3.8, 95% IC 1.38–10.46; p = 0.01)

Concernant la levée des mesures d'hygiène, l'OMS recommande pour les patients atteints de FHV (sans spécificité pour la FHCC) en plus des critères clinico-biologiques (obtention d'une apyrexie durant trois jours consécutifs avec normalisation de l'examen clinique) une RT-PCR sanguine **négative le troisième jour suivant la disparition des symptômes**. Si cette RT-PCR est positive, il faut répéter le test 48 heures plus tard. Si cette nouvelle RT-PCR est négative, le patient peut alors quitter l'hôpital. Pour toutes les femmes allaitantes, il faut effectuer une RT-PCR sur le lait maternel afin de déterminer les précautions à prendre pour prévenir la transmission et savoir à quel moment le lait maternel n'est plus contagieux. Pour les patient atteints d'EBOLA la transmission par voie sexuelle est bien décrite, certains cas cliniques rapportent une transmission par voie sexuelle en cas de FHCC (22). Il n'existe pas de recommandations sur le contrôle d'une RT-PCR sur les voies spermatiques pour les patients atteints de FHCC (28). **En France, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la FHCC, la réalisation de PCR de suivi dans le sang et autres fluides biologiques ainsi que la levée des mesures d'hygiène devront faire l'objet d'une concertation pluri disciplinaire notamment avec le CNR.**

A titre indicatif, Leblebicioglu « et al », inclus 260 patients atteints de FHCC. La durée d'hospitalisation est de 7 ± 2.6 jrs. Les critères de guérison sont cliniques (apyrexie, absence de sd hémorragique) et para-clinique (normalisation des plaquettes, du TP....) sans réaliser de manière systématique une PCR de contrôle. Sur la durée de suivi de l'étude (30 jours après la guérison et la levée d'isolement), aucun cas de transmission secondaire n'a été observé (32).

Diagnostic microbiologique [29,33-35] :

- ❖ Sérologies IgM et IgG : la sensibilité et spécificité dépendent des kits utilisés et de la phase de la maladie.
 - IgM : détection à partir de J7 (min : 3jrs) puis disparaissent en 4 mois. A la phase aigüe : Se : 100% ; Sp : 98%-100%
 - IgG : détection à partir de J7 et persistance pdt 5 ans environ. A la phase de convalescence et guérison : Se 69-100% Sp 95-100%
- ❖ RT-PCR : Détection précoce de la virémie jusqu'à J9-J10 du début des symptômes → En France le CNR réalise d'abord une RT-PCR dans le sang, une RT-PCR négative entre 48h et 10 jours après le début des symptômes permet d'exclure une infection par le virus de la FHCC. En cas de diagnostic plus tardif, il est nécessaire de réaliser en complément le dosage des IgM.
- ❖ En parallèle le CNR réalise les diagnostics des autres FHV : Ebola, Marburg, Lassa...

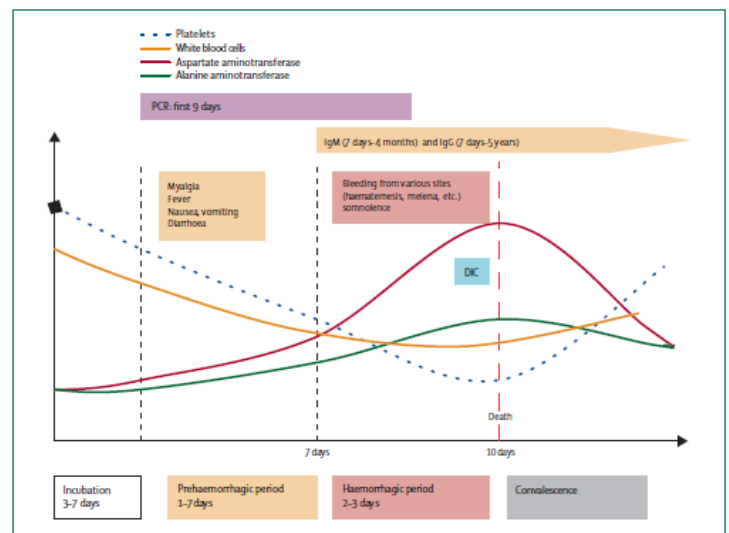
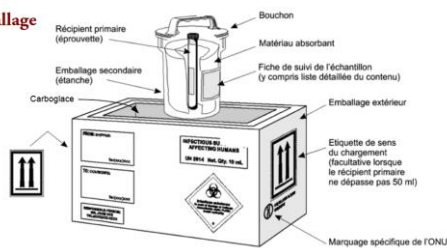


Figure 3: Clinical and laboratory course of CCHF
DIC= disseminated intravascular coagulation.



Schéma d'un triple emballage (ONU 6.2)



Envoi des échantillons au CNR :

- ❖ Autorisation préalable nécessaire du CNR
- ❖ Sang : Tube sec, tube à gel ou tube EDTA ; 4°C.
- ❖ Transport direct des prélèvements depuis le service clinique jusqu'au CNR
- ❖ Emballage et acheminement : pour un cas possible : catégorie B de classe 6.2 code UN 3373, pour un cas confirmé : catégorie A de classe 6.2 code UN 2814 ce qui implique obligatoirement :
 - Triple emballage réglementaire
 - Transporteur agréé
 - Déclaration de matières dangereuses
- ❖ **Fiche de transport sur le site du CNR**

Liens internet :

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/fiche_cnr-fhv.pdf

https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publicue/les_cnr/fievres_hemorragiques_virales/cnr-fievres-hemorragiques-virales-procedure_p4.pdf

Diagnostiques différentiels (2) :

Les diagnostics différentiels à évoquer varient en fonction de la présentation clinique et de la phase de la maladie : autres virus des FHV selon l'exposition, autres maladies vectorielles à tiques (rickettsiose, ehrlichiose, ...), autres arboviroses (fièvre jaune, dengue...), autres zoonoses : brucellose, infection à Hantavirus, fièvre Q, leptospirose, leishmaniose, infections à virus respiratoire (COVID 19, grippe...), et aussi : primo infection VIH, paludisme, fièvre typhoïde...

Disease	Geographic location	Transmission	Differentials with CCHF (clinical or laboratory findings)
Infections			
Brucellosis	Worldwide, particularly Mediterranean basin, the Arabian peninsula, the Indian subcontinent, and in parts of Mexico, Central America, and South America		Pancytopenia, Wright agglutination
Q fever	Worldwide	Tick	Serology (ELISA or IFAT)
Rickettsia	Worldwide	Tick	Weil-Felix test
Ehrlichiosis	America, Europe, middle east, southeast Asia	Tick	Serology (ELISA)
Lyme	Worldwide, mainly northern hemisphere	Tick	Serology (ELISA), western blot
Leptospira	Worldwide	Rodents	Agglutination test
Salmonella	Worldwide	NA	Widal test
Tick-borne encephalitis	Northern hemisphere	Tick	ELISA
Malaria	Worldwide	Mosquito	Peripheral smear
Other viral haemorrhagic infections			
Arenaviridae			
South America haemorrhagic fever	Argentina, Bolivia, Brasil, and Venezuela	Interhuman	Neurological symptoms
Lassa fever	West Africa	Interhuman	Pharyngitis, retrosternal pain, proteinuria, central nervous system involvement
Other Bunyaviridae			
Rift Valley fever	Sub-Saharan Africa	Mosquito	Hepatitis, retinal vasculitis, encephalitis
Hanta fever with renal syndrome	Worldwide	Rodents	Renal findings, serology, PCR
Hantavirus pulmonary syndrome	America	Interhuman	Pulmonary findings, serology, PCR
Filoviridae			
Marburg and Ebola	Africa, Philippines	Interhuman	Marked weight loss and prostration. Hepatitis, uveitis, orchitis, arthralgia in convalescence
Filaviridae			
Yellow fever	Africa, South America	Mosquito	Jaundice
Dengue	Tropics and subtropics, worldwide	Mosquito	Generalised macular rash
Kyasanur forest disease	India	Tick	Haemorrhagic pulmonary oedema, renal failure, neurological symptoms
Orskov haemorrhagic fever	Western Siberia	Tick	Neuropsychiatric sequelae
Al Khumrah	Middle east, Africa	Tick (?), mosquito (?)	Not known
Non-infectious			
Vitamin B12 deficiency	Worldwide		Pancytopenia, and B12 level in serum
Febrile neutropenia	Worldwide		Underlying disease
NA= not applicable			

Table 3: Differential diagnosis of CCHF

Traitement curatif : TTT symptomatique dans tous les cas.

TTT curatif débattu dans la littérature par Ribavirine PO ou IV (36-41) : un seul essai randomisé en 2010 de Koksai « et al » : 64 patients « groupe ribavirine » Vs 72 patients « groupe placebo » : pas d'effets de la ribavirine sur : la mortalité, la durée d'hospitalisation et sur le nombre de transfusion plaquettaire (38). Deux méta-analyses récentes ne retrouvent pas d'effets de la ribavirine sur la mortalité, la durée d'hospitalisation et le nombre de transfusion plaquettaire (36,39). Recommandations WHO 2016 : utilisation possible de la ribavirine le plus de préférence précocement par rapport au début des symptômes (< J4) par voie IV (28) → problème : arrêt de la commercialisation de la ribavirine IV et POS en France, la voie POS posant en plus le problème de contrainte pharmacocinétique en cas de forme grave (posologie ? malabsorption en cas de troubles digestifs, galénique inadaptée si choc hémorragique...) est importable au cas par cas via une procédure ANSM.

TTT curatif adulte ribavirine	TTT curatif enfant OMS 2016
Dose de charge : 30mg/kg (max 2grammes) IV* (ou PO)	Enfant > 9 ans : POS ou IV : idem adulte
puis 15mg/kg (max 1g)* toutes les 6h pdt 4jrs IV* (ou PO)	6 ≤ enfants ≤ 9 ans : 400 mg POS toutes les 6 heures.
puis 7.5mg/kg (max 500mg)* toutes les 8h pdt 6jrs IV* (ou PO)	3 ≤ enfants < 6 ans : 7.5 mg/kg POS toutes les 12 heures.
*SSI 150 ml IVL ; adaptation fonction rénale nécessaire	



La littérature propose quelques alternatives à discuter au cas par cas selon les données de littératures disponibles sans recommandations formulables possibles à ce jour :

- ❖ Favipiravir (36,37,42,43) : quelques études in vitro et modèles animaux suggèreraient des effets protecteurs significatifs sur la létalité et réduirait de manière significative la charge virale et les lésions hépatiques, même en cas d'initiation tardive.
- ❖ Le développement d'anticorps monoclonaux (44-46) fait l'objet d'essais pré-cliniques et d'études sur modèles animaux.
- ❖ Les formes sévères de FHCC, impliquent une réponse inflammatoire inappropriée et un orage cytokinique. Dans une étude comparative, la méthylprednisolone à forte dose (1mg/kg) associée à la ribavirine était associée à une réduction du nombre de transfusions sanguine et plaquettaire et à une augmentation plus rapide du nombre de plaquettes par rapport à la ribavirine seule. Cependant du fait de la taille de cet essai (13 patients et 22 contrôles), il est difficile de juger de l'efficacité des corticoïdes (47). Les inhibiteurs des TNF alpha : des travaux récents sur modèle murin suggèrent que l'infection de souris dépourvues de récepteur TNF ou le traitement par un anticorps bloquant la signalisation du TNF amélioreraient la survie des souris infectées (48). Cependant ces données sont préliminaires et sont difficilement transposables à l'homme.

TTT prophylactique-post exposition (28,31) :

Prophylaxie post exposition ribavirine PO : pas d'essais randomisé.

Une méta analyse récente en 2018, d'Ergonul « *et al* », retrouve un bénéfice en faveur d'un traitement prophylactique (31) :

- Réduction du risque d'infection (OR : 0,01, IC à 95 % 0-0,03) ;
- Si ribavirine débutée précocement < 48 heures après l'apparition des symptômes réduction du risque de décès (OR : 0,03, IC à 95 % 0-0,58).
- Augmentation du risque de décès de 2,4 fois chaque jour sans traitement à la ribavirine.

Recommandation du WHO (28) : Une prophylaxie post-exposition doit être envisagée pour les personnes exposées au virus de la FHCC. Contacts étroits à haut risque avec des malades, personnel de laboratoire ou agents de santé, qui ont été exposés dans les conditions suivantes :

- 1) pénétration de la peau par un instrument piquant ou coupant contaminé (par exemple, une piqûre d'aiguille);
- 2) exposition des muqueuses ou d'une plaie à du sang ou à des sécrétions biologiques (par exemple, éclaboussures de sang dans les yeux ou la bouche);
- 3) participation à des procédures d'urgence sans équipement de protection individuelle approprié (par exemple, réanimation après un arrêt cardiaque, intubation ou aspiration); ou
- 4) contact prolongé (quelques heures) et continu dans un espace clos sans porter d'équipement de protection individuelle approprié (par exemple, un agent de santé accompagnant un patient pendant une évacuation sanitaire dans un petit avion)

La prophylaxie ne doit pas être utilisée en cas de contact à risque pendant la période d'incubation ou durant la convalescence, après disparition de la fièvre, ou quand une seule exposition s'est produite.

Posologie : RIBAVIRINE : dose de charge de 35 mg/kg de ribavirine par voie orale (maximum 2,5 g), suivie d'une dose de 15 mg/kg (maximum 1 g) toutes les 8 heures pendant 10 jours.

Effets indésirables fréquents de la RIBAVIRINE : anémie hémolytique, neutropénie, frissons, céphalées, fatigue, insomnies, nausées, dls abdominales, diarrhées, cytolyse, ictère

Contre-indications relatives : anémie sévère ou hémoglobinopathie, maladie coronarienne, insuffisance rénale, hépatopathie décompensée, grossesse et allaitement et hypersensibilité connue.

Génotoxicité, effets tératogènes et foetotoxicité : discussion au cas par cas en bénéfice risque chez une femme enceinte selon le pronostic vital de la patiente. Relations sexuelles protégées pendant une durée allant jusqu'à six mois après la fin du traitement (Homme et Femme)

TTT préventif : à ce jour, il n'existe pas de vaccin autorisé.

Alerter et orienter : Maladie à déclaration obligatoire auprès de l'ARS : déclaration des cas possibles, probables et confirmés dont la prise en charge doit être réalisée en établissement de santé de référence (ESR) régional pour les cas possibles et en ESR national pour les cas probables ou confirmés. Avertir le directeur de garde, les équipes opérationnelles en hygiène, le laboratoire, la pharmacie et la médecine du travail de l'établissement de soin.

Centre National de Référence des Fièvres hémorragiques Virales :

UBIVE, Laboratoire P4 Jean Mérieux – Inserm, 21 avenue Tony Garnier 69365 LYON Cedex 7

Mr Sylvain BAIZE : 33 (0)4 37 28 24 43

Mme Delphine PANNETIER : 33 (0)4 72 76 82 91

Secrétariat : 33 (0)4 37 28 24 40

Mail : cnr-fhv@pasteur.fr

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/fievres-hemorragiques-virales>



Bibliographie :

1. Harry Hoogstraal. The Epidemiology of Tick-Borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia, Europe, and Africa. *Journal of Medical Entomology*, Volume 15, Issue 4, 22 May 1979, Pages 307–417
<https://doi.org/10.1093/jmedent/15.4.307>
2. Onder Ergönül. Crime an-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis*. 2006 Apr;6(4):203-14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185836/pdf/main.pdf>
3. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jul;21(7):463-477.
4. O.Reynard, M. Ritter, B.martin « *et al* ». La fièvre hemorragique de Crimée-congo une future problématique de santé en France ? *medecine/science* 2021 : 37 :135-40. <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2021/02/msc200172.pdf>
5. P Fillâtre, M Revest, P Tattevin, « *et al* ».Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. *Med Mal Infect*. 2019 Nov;49(8):574-585.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X18308539?via%3Dihub>
6. ECDC. Dossier Crimean-Congo Hemorrhagic Fever :
<https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever/surveillance/cases-eu-since-2013>
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=10>
<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps>
7. ECDC. Hyalomma. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/images/Hyalomma-marginatum-2023-08.png>
8. WHO. Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever [internet]. WHO 2017. <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2021/02/msc200172.pdf>
WHO. Introduction to Crimean-Congo Haemorrhagic Fever.
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/crimean-congo-haemorrhagic-fever/introduction-to-crimean-congo-haemorrhagic-fever.pdf?sfvrsn=14c8c199_2&download=true
9. Nariman Shahhosseini, Gary Wong, George Babuadze, « *et al* ». Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Asia, Africa and Europe. *Microorganisms*.2021 Sep ; 9(9) :1907. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8471816/>
10. Jessica R Spengler, Dennis A Bente, Mike Bray, « *et al* ». Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res* . 2018 Feb;150:137-147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497152/>
11. Sébastien Grech-Angelini, Renaud Lancelot, Olivier Ferraris, « *et al* ». Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Antibodies among Livestock on Corsica, France, 2014-2016. *Emerg Infect Dis*. 2020 May;26(5):1041-1044.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181912/>
12. Agustín Estrada-peña, José M. Venzal. Climate Niches of Tick Species in the Mediterranean Region: Modeling of Occurrence Data, Distributional Constraints, and Impact of Climate Change. *Journal of Medical Entomology*, Volume 44, Issue 6, 1 November 2007, Pages 1130–1138, <https://doi.org/10.1093/jmedent/44.6.1130> <https://academic.oup.com/jme/article/44/6/1130/1092609>
13. Estrada-Pena A., D'Amico G., Fernandez-Ruiz N. « *et al* ». Modelling the potential spread of *Hyalomma marginatum* ticks in Europe by migratory birds. *Int. J. Parasitol*. 2021;51:1–11. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.08.004.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020751920302599?via%3Dihub>
14. Lorenzo Juanes HM, Carbonell C, Febrer Sendra B, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013-2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Feb;29(2):252-259.
15. Anses. Analyse des risques pour la santé humaine et animale liés aux tiques du genre *Hyalomma* en France. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Paris : Mai 2023. [En ligne, consulté le 13 Aout 2023]. Disponible sur :
<https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2020SA0039Ra.pdf>
16. SPF-Dossier FHCC ; <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/fievre-hemorragique-de-crimée-congo-premiere-detection-du-virus-sur-des-tiques-collectees-dans-des-elevages-bovins-dans-le-sud-de-la-france>
17. [Hawman DW](#), [Feldmann H](#). Recent advances in understanding Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *F1000Res*. 2018 Oct 29;7:F1000 Faculty Rev-1715.
18. Dilek Yagci-Caglayik, Bircan Kayaaslan, Derya Yapar, « *et al* ».Monitoring Crimean-Congo haemorrhagic fever virus RNA shedding in body secretions and serological status in hospitalised patients, Turkey, 2015. *Euro Surveill*. 2020 Mar 12; 25(10): 1900284.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078823/pdf/eurosurv-25-10-6.pdf>
19. Ali Kaya, Aynur Engin, Ahmet Sami Güven, « *et al* ». Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *Int J Infect Dis*. 2011 Jul;15(7):e449-52. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(11\)00057-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(11)00057-9/fulltext)
20. Hürrem Bodur, Esragül Akinci, Sibel Ascioğlu, « *et al* ». Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* . 2012 Apr;18(4):640-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309668/>



21. Sanjana Kuthyar, Casey L Anthony Tolulope Fashina, « *et al* ». World Health Organization High Priority Pathogens: Ophthalmic Disease Findings and Vision Health Perspectives Pathogens. 2021 Apr 8;10(4):442. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068131/>
22. Natalia Yurievna Pshenichnaya, Irina Stanislavovna Sydenko , Elena Pavlovna Klinovaya, « *et al* ». Possible sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Int J Infect Dis . 2016 Apr;45:109-11. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)30992-4/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)30992-4/fulltext)
23. Natalia Yurievna Pshenichnaya, Hakan Leblebicioglu, Ilkay Bozkurt, « *et al* ». Crimean-Congo hemorrhagic fever in pregnancy: A systematic review and case series from Russia, Kazakhstan and Turkey. Int J Infect Dis . 2017 May;58:58-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421160/>
24. Ergonul, A Celikbas, U Yildirim, « *et al* ». Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. Clin Microbiol Infect . 2010 Jun;16(6):647-50. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61705-5/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61705-5/fulltext)
25. Mehmet Bakir , Caner Öksüz, Faruk Karakeçili, « *et al* ». Which scoring system is effective in predicting mortality in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever? A validation study. Pathog Glob Health . 2021 Dec 6;1-8. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20477724.2021.2012921?journalCode=yphgh20>
26. Bakır M, Gözel MG, Köksal I, « *et al* ». Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Feb;34(2):325-30. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-014-2238-0>
27. Rodriguez SE, Hawman DW, Sorvillo TE, et al. Immunobiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2022 Mar;199:105244.
28. OMS. Prise en charge clinique des cas de fièvre hémorragique virale Guide de poche pour l'agent de santé de première ligne. FÉVRIER 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272720/9789242549607-fre.pdf>
29. HCSP. Rapport relatif à la synthèse et à la réactualisation des avis du HCSP concernant la maladie à virus Ebola (MVE) 17/3/22. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1228>
30. Natalia Yurievna Pshenichnaya, Svetlana Alexeevna Nenadskaya. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. Int J Infect Dis. 2015 Apr;33:120-2.
31. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. Emerg Infect Dis. 2018 Sep;24(9):1642-1648
32. Hakan Leblebicioglu, Mustafa Sunbul, Sener Barut, « *et al* ». Multi-center prospective evaluation of discharge criteria for hospitalized patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Antiviral Res. 2016 Sep;133:9-13.
33. Petra Emmerich, Ronald von Possel , Christina Deschermeier « *et al* ». Comparison of diagnostic performances of ten different immunoassays detecting anti-CCHFV IgM and IgG antibodies from acute to subsided phases of Crimean-Congo hemorrhagic fever. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Mar 15;15(3):e0009280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424492/>
34. Christian Drosten, Stephan Göttig, Stefan Schilling, « *et al* ». Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. J Clin Microbiol . 2002 Jul;40(7):2323-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC120575/>
35. CNR-Centre national de référence, Fièvre hémorragique virale. [En ligne, consulté le 13 Aout 2023]. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/fievres-hemorragiques-virales>
36. Oestereich L, Rieger T, Neuman M, et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. PLoS Negl Trop Dis. 2014 May 1;8(5):e2804.
37. Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, et al. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. Antiviral Res. 2018 Sep;157:18-26.
38. Köksal I, Yilmaz G, Aksoy F, et al. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey. J Clin Virol . 2010 Jan;47(1):65-8.
39. Ascioğlu S, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, et al. Ribavirin for patients with Crimean–Congo haemorrhagic fever: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2011 Jun;66(6):1215-22.
40. Johnson S, Henschke N, Maayan N, et al. Ribavirin for treating Crimean Congo haemorrhagic fever. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 5;6(6):CD012713.
41. Arab-Bafrani Z, Jabbari A, Mostakhdem Hashemi M, et al. Identification of the crucial parameters regarding the efficacy of ribavirin therapy in Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF) patients: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2019 Dec 1;74(12):3432-3439.



42. Wang Q, Cao R, Li L, et al. In vitro and in vivo efficacy of a novel nucleoside analog H44 against Crimean–Congo hemorrhagic fever virus. *Antivir. Res.* 2022 Mar;199:105273
43. Hawman DW, Haddock E, Meade-White K, et al. Efficacy of favipiravir (T-705) against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in cynomolgus macaques. *Antiviral Res.* 2020 Sep;181:104858
44. Bertolotti-Ciarlet A, Smith J, Strecker K, et al. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *J. Virol.* 2005 May;79(10):6152-61
45. Golden JW, Shoemaker CJ, Lindquist ME, et al. GP38-targeting monoclonal antibodies protect adult mice against lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Sci. Adv.* 2019 Jul 10;5(7):eaaw9535.
46. Fels JM, Daniel P Maurer DP, Herbert AS, et al. Protective neutralizing antibodies from human survivors of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Cell.* 2021 Jun 24;184(13):3486-3501.e21.
47. Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia. *Trop Doct.* 2013 Apr;43(2):49-53
48. Golden JW, Zeng X, Cline CR, et al. The host inflammatory response contributes to disease severity in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infected mice. *PLoS Pathog.* 2022 May 19;18(5):e1010485