

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako (USTTB)

Faculté de Pharmacie (FAPH)



Année universitaire 2024-2025

N°..... /2025

TITRE :

**Prévalences sérologique et moléculaire des
infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et
périurbain de Bamako**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 20/12/2025 devant le jury de la
Faculté de Pharmacie

Par M. Sagou Albert TOLOFOUDIE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : M. Ibrehima GUINDO

Membres : M. Mohamed AG BARAIKA

Mme Djénèba Koumba DABITAO

Directeur de thèse : M. Charles ARAMA

Maître de Conférences Agrégé

Maître de Conférences Agrégé

Maître de Conférences Agrégé

Maître de Conférences Agrégé

**Liste des membres de l'administration et du corps enseignant à la Faculté de Pharmacie
année universitaire 2024-2025**

Administration

Doyen : Sékou BAH, Professeur

Vice-doyen : Souleymane DAMA, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des finances

➤ **PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Amagana	DOLO	Parasitologie
9	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
10	Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
11	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
12	Boulkassoum	HAÏDARA	Législation
13	Akory Ag	IKNAME	Santé publique/ nutrition
14	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
15	Alou A.	KEÏTA	Galénique
16	Ousmane	KOÏTA	Biologie moléculaire
17	Mamadou	KONE	Physiologie
18	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
19	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique / Bromatologie
20	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
21	Saïbou	MAÏGA	Législation
22	Ababacar I	MAÏGA	Toxicologie
23	Ousmane	TOURE	Santé publique / Environnementale
24	Mahamadou	TRAORE	Génétique
25	Sékou Fantamadv	TRAORE	Zoologie

➤ **PROFESSEURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
4	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
5	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
6	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
7	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

➤ **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
6	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
7	Bourèma	KOURIBA	Professeur	Immunologie
8	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
9	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître de conférences	Bactériologie-virologie

2	Charles	ARAMA	Maître de conférences	Immunologie
3	Cheick Amadou	COULIBALY	Maître de recherche	Entomologie/ parasitologie
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
7	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Maître de conférences	Biochimie Clinique
10	Seydina A.S.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
12	Yaya	GOITA	Maître de conférences	Biochimie Clinique
13	Ibrehima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie-Virologie
14	Aminatou	KONE	Maître de conférences	Biologie moléculaire
15	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
16	Mamoudou	MAÏGA	Maître de conférences	Microbiologie
17	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
18	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître de conférences	Biologie cellulaire

19	Fanta	SANGO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
20	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie
21	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Biostatistique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Aboubacar Tiétié	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
2	Djénéba	COULIBALY	Maître-Assistant	Nutrition/ Diététique
3	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
4	Dramane	DIALLO	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
5	Issa	DIARRA	Chargé de Rech.	Immunologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Rech.	Entomologie/ Parasitologie
2	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Rech.	Entomologie/ Parasitologie
3	Bakary	FOFANA	Attaché de Rech.	Recherche clinique
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
5	Moussa Bamba	KANOUTE	Attaché de Rech.	Bio-informatique
6	Falaye	KEITA	Attaché de Rech.	Santé Publique/ Santé Environn.
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
8	Oumou	NIARE	Attaché de Rech.	Biologie appliquée
9	Zana Lamissa	SANOGO	Attaché de Rech.	Entomologie/ Parasitologie

10	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Rech.	Entomologie/ parasitologie
11	Aliou	TRAORE	Attaché de Rech.	Sciences biologiques appliquée
12	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

➤ **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Issa	COULIBALY	Maître de Conférences	Gestion
3	Adama	DENOU	Maître de Conférences	Pharmacognosie/ Chef de DER
4	Mahamane	H Aidara	Maître de Conférences	Pharmacognosie
5	Adiaratou	TOGOLA	Maître de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
3	Sékou	DOUMBIA	Maître-Assistant	Pharmacognosie
4	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maître-Assistant	Galénique
5	Aboubacar	SANGHO	Maître-Assistant	Législation
6	Aminata Tiéba	TRAORE	Maître-Assistante	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie

3	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
4	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
5	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
6	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
7	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
8	Mohamed dit Sarmove	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maître de Conférences	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître de Conférences	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie/ Chef de DER
5	Madani	MARIKO	Maître de Conférences	Chimie Ana/ Bromatologie
6	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Chimie Ana/ Bromatologie
7	Karim	TRAORE	Maître de Conférences	Pharmacologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Maître-Assistant	Pharmacologie

2	Dalané Bernadette	COULIBALY	Maître-Assistant	Chimie Ana/ Bromatologie
---	-------------------	-----------	------------------	-----------------------------

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Ana/ Bromatologie
2	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
3	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie Ana/ Bromatologie
4	Mohamed	TOURE	Assistant	Pharmacologie

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître de Conférences	Botanique-Biol. Végét/ Chef de DER
2	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Joseph Sékou B.	DEMBELE	Maître-Assistant	Biologie végétale
2	Modibo	DIALLO	Maître-Assistant	Génétique
3	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
3	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

➤ CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
7	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
8	Djibril	SANGARE	Biosécurité
9	Modibo	SANGARE	Anglais
10	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
14	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 10 décembre 2025

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

DEDICACES

A papa Gilbert et maman Jacqueline, votre amour, votre sacrifice et votre soutien sans faille ont conduit à l'aboutissement de ce travail. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à votre égard. Parents attentionnés et bienveillants, vous avez été ma sentinelle en m'inculpant le sens de l'honneur, du travail bien fait, de la dignité, de la patience et de la probité. Trouvez par ce travail le couronnement de vos efforts consentis.

REMERCIEMENTS

Au Seigneur mon Dieu

Que mon cœur ne se taise pas, qu'il soit en fête pour toi, et que sans fin, Seigneur, mon Dieu, je te rende grâce ! (Psaume 29)

A mes frères et sœurs

Jean, Cathérine, Micheline, Bernadette, Georges, Edouard et Germaine. Ce travail est aussi le vôtre. Votre disponibilité et vos soutiens au quotidien ont été une source inestimable d'encouragement. Merci pour tout et que Dieu vous le rende au centuple !

A Dr Salimata KONATE

Cher maitre, ce travail est avant tout le vôtre. Nous avons été impressionnés par votre rigueur dans le travail, vos qualités scientifiques et humaines. Soyez rassuré cher maitre de notre profonde admiration et de nos sincères remerciements.

A Dr Mohamed TOLOFOUDIE

Vous avez été mon grand soutien depuis le début de ce parcours. Conseiller infatigable, merci pour tout ce que vous avez été pour moi.

A Dr Tenoussé SAYE

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien constant et vos conseils. Merci du fond du cœur.

A Dr Ibrahima Boubacar MAIGA

Tu étais toujours présent, soucieux des autres et prêt à écouter. Plus qu'un maitre, ce nom par lequel j'aime t'appeler affectueusement, un modèle. Merci pour ta simplicité et tes conseils.

A mes frères et sœurs de la Communauté Catholique du Point G (CCPG)

Loin de nos familles, nous étions une communauté de frères et sœurs unis par la prière et le partage. Ces moments de retraite spirituelle ont réconforté notre foi et nos liens fraternelles. A notre aumônier, le Père Nestor DABIRE et nos aumônières Sœur Brigitte Zawadi et Sœur Marie Kanyoni Bangaya, merci pour votre accompagnement !

A mes cousins

Aminata, Kadidia, Yaya, Moussa et Yèlen, Merci !

A la grande famille Tomon FMOS / FAPH

Dr Georges TOGO, Dr Jean-Paul SOMBORO, Dr Amadou SOMBORO, Dr Dieudonné SOMBORO, Dr Aboubacar André Pascal SOMBORO, Dr André TOLOFOUDIE, Dr Hamidou DJIBO, Dr Boureima DJIBO, Dr Moussa Moïse SANGALA, Dr Hassan TOGO, Erè Emile SOMBORO, Ebè Jean ARAMA, Jules SOMBORO

Je vous suis très reconnaissant. Merci pour vos encouragements !

A M. Georges SOMBORO et famille

Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude. Que Dieu vous le rende au centuple.

A Dr Korotoumou TRAORE et le personnel de la Pharmacie Vamara TRAORE

Merci pour cette initiation à la pharmacie officinale. Merci pout tout !

A Dr Renion SAYE et le personnel de la Pharmacie Anserou SAYE

Merci pour les encouragements et la confiance accordée à ma modeste personne !

A la famille SANGALA à Koulouba

Merci pour votre accueil et vos conseils !

A mon tonton Moussa TOLOFOUDIE et famille

Merci pour votre accueil et pour votre accompagnement !

A mes amis

Dr Arè Albert SOMBORO, Dr Ousmane GARANGO, Blaise SOMBORO, Dr Amadou KARAKODIO, Emile Anyè SANGALA, merci pour ces moments de partage et de convivialité. Que Dieu renforce nos liens !

A mes camarades et amis de la Faculté

Dr Solim Assimti dite Honorine, Dr Adama POUDIOUGO, Dr Nouh BAMADIO, Dr Bruno KASSOGUE, Dr Abraham DOUYON, Dr Lucien Souleymane TOGOLA, Opportune ADAHE... merci pour toutes ces années passées à vos côtés. Votre collaboration et votre amitié ont transformé nos moments difficiles en un moment d'espoir. Je vous souhaite une bonne carrière socio-professionnelle !

A l'association Ginna Dogon FMOS / FAPH et l'Association des Etudiants en Santé du Cercle de Bankass et Sympathisants (AESCBS) merci pour tout !

A l'Amicale des Etudiants en Pharmacie du Mali

Je garde de beaux souvenirs. Merci pour cette culture scientifique !

Au Professeur Bourèma KOURIBA

Vous avez tout mis en œuvre pour la réalisation de ce travail. Votre esprit critique et votre rigueur scientifique ont grandement contribué à l'amélioration de ce travail. Votre amour pour la recherche nous a profondément inspiré. Merci pour votre disponibilité et votre enseignement dont nous avons bénéficié au quotidien !

Au Professeur Charles ARAMA

Merci pour votre accompagnement et vos conseils depuis le début de ce parcours !

A mes maitres du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux-Mali

Dr Abdoul Karim SANGARE, Dr Bréhima TRAORE, Dr Judicaël OUEDRAOGO, Dr Aboubacar Tiétié BISSAN

Merci pour votre accueil et pour votre accompagnement !

A mes aînés, stagiaires et camarade du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux-Mali

Abdrahamne GUINDO, Amady DIAWARA, Mahamadou CISSE, Dr Aissa Hamar TRAORE, Aminata MOUNKORO, Elvira FAROLE, Fatimata DAOU, Dr Véronique DARA, Dr Néhémie SAWADOGO, Dr Alice KANAMBAYE, Balkissa MARIKO, Makan DIARRA, Sékou DIALLO, Djénèbou CISSE ainsi qu'a tout le personnel du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux-Mali, merci pour votre disponibilité !

Au corps professoral de la Faculté de Pharmacie

Merci pour la qualité de l'enseignement reçu !

A la 15^{ème} promotion du Numerus Clausus (Promotion Professeur Saïbou MAÏGA)

Le chemin a été long mais nous y sommes. Merci pour ces moments inoubliables passés avec vous. Je souhaite à chacun une excellente carrière professionnelle.

A toutes les personnes dont je n'ai pas pu citer nommément, recevez ma profonde gratitude !

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Ibrehima GUINDO

- **Maitre de Conférences Agrégé en Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie (FAPH) ;**
- **Directeur de l'Institut National de Santé Publique (INSP) ;**
- **Pharmacien microbiologiste ;**
- **Point focal national de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens ;**
- **Membre du groupe de coordination multisectoriel de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce jury malgré vos multiples occupations. Votre abord facile et votre rigueur scientifique font de vous un maître respecté et admiré de tous. Veuillez agréer cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur Mohamed AG BARAIKA

- **Pharmacien Microbiologiste ;**
- **Enseignant chercheur à l'Institut National de Santé Publique ;**
- **Maître de Conférences Agrégé en Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie.**

Cher maitre,

Votre accessibilité et votre soutien tout au long de ce travail ont été précieux. La clarté de vos enseignements et votre dévouement pour l'excellence nous ont profondément inspiré. Permettez-nous, cher maître, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre immense respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur Djénéba Koumba DABITAO

- **Maître de Conférences Agrégé à la Faculté de Pharmacie (FAPH) ;**
- **Spécialiste en Biologie Moléculaire et en Immunologie ;**
- **Cheffe du Laboratoire ImmunoCore de l'UCRC de l'USTTB.**

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail. Votre simplicité et votre exigence scientifique vous valent l'admiration de tous. Vos critiques et vos suggestions ont été d'un apport capital pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Veuillez agréer cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Charles ARAMA

- **Maître de Conférences Agrégé d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie (FAPH);**
- **Chercheur au centre de recherche et de formation sur les parasites et microbes du PMRTC.**

Cher maitre,

Permettez-nous de vous remercier pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail. Votre simplicité, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un modèle qui nous inspire.

Veillez accepter ici, cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

Sigles et Abréviations :

% : Pourcentage

°C : degré Celsius

AA : acide aminé

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

AMRV : Virus amour

ANDV : Virus des Andes

ARN : acide ribonucléique

BSL-3 : *biosafety Levels 3* (Biosécurité de niveau 3)

CCD : *charge coupled device* (dispositif à transfert de charge)

CDC : *Centers for Disease Control and Prevention* (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies)

CICM : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux

DOBV : virus dobrava

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Dosage Immuno-enzymatique)

FDA : *Food and Drug Administration* (Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

FHRS : *haemorrhagic fever with renal syndrome* (Fièvre hémorragique avec syndrome rénal)

FRNT : *Focus Reduction Neutralisation Test* (Test de séroneutralisation par réduction de foyer)

GTP : guanosine triphosphate

HCPS : *hantavirus cardiopulmonary syndrome* (Syndrome cardio-pulmonaire)

HTNV: Virus hantaan

IF: *Individual Farm* (Ferme individuelle)

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

LANV : Virus Laguna Negra

LBA : Liquide Broncho-Alvéolaire

LM : *Livestock Market* (Marché à bétail)

LRM : Laboratoire Rodolphe Mérieux

MIC : *Magnetic Induction Cycler* (thermocycleur à induction magnétique)

mL : millilitre

mn : minute

NaOH : Hydroxyde de Sodium

nm : nanomètre

nt : nucléotide

NWHV : *New World Hantaviruses* (Hantavirus du nouveau monde)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OWHV : *Old World Hantaviruses* (Hantavirus de l'ancien monde)

PBST : *Phosphate Buffered Saline with Tween* (Solution Saline Tamponnée au Phosphate avec Tween)

PBST-SK : *Phosphate-Buffered Saline with 0,02% Tween 20 and 5% Skim Milk* (Solution saline tamponnée au phosphate avec 0,02 % de Tween 20 et 5 % de lait écrémé)

PCR : *Polymerase Chain Reaction* (Réaction en chaîne par polymérase)

PUUV : Virus Puumala

RdRp : ARN polymérase ARN dépendante

REDCap : *Research Electronic Data Capture*

RNP : Ribonucléoprotéine

RT-PCR : *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (Réaction en chaîne par polymérase avec transcriptase inverse)

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

SEOV: Virus Séoul

SH: *Slaughterhouse* (Abattoir)

SNV : Virus Sin Nombre

TULV : Virus Tula

U/kg : Unite par kilogramme

UCRC : University Clinical Research Center (Centre Universitaire de Recherche Clinique)

USA : *United States of America* (Etats-Unis d'Amérique)

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

VE-cadhérine : Cadhérine endothéliale vasculaire

xMAP : (*x = analyte, MAP : Multi-Analyte-Profiling*)

Liste des Tableaux

Tableau I: Liste des <i>Orthohantavirus</i> médicalement important	10
Tableau II: Caractéristiques socio-démographiques des participants.....	33
Tableau III: Répartition des participants en fonction de la zone d'étude.....	34
Tableau IV: Répartition des participants en fonction de l'exposition aux réservoirs.....	34
Tableau V: Répartition des participants selon la nature du site	34
Tableau VI: Fréquence des IgM dans la population d'étude	36
Tableau VII: Fréquence des IgG dans la population d'étude	36
Tableau VIII: Fréquences des IgM et des IgG selon le type de site.....	37
Tableau IX: Séroprévalence des IgM selon la zone d'étude.....	37
Tableau X: Séroprévalence des IgG selon la zone d'étude.....	37
Tableau XI: Fréquence moléculaire de l'infection à <i>Orthohantavirus</i>	38
Tableau XII: Répartition du portage d'anticorps IgM et IgG en fonction de la profession .	40
Tableau XIII: Fréquence de positivité des IgM et des IgG en fonction de l'âge	40

Liste des Figures

Figure 1 : Les structures externes (A) et internes (B) des <i>Orthohantavirus</i> avec trois segments d'ARN génomique (L, M et S).....	6
Figure 2 : Cycle de réplication des <i>Orthohantavirus</i>	7
Figure 3 : Arbre phylogénétique des <i>Orthohantavirus</i> des rongeurs, des musaraignes et des chauves-souris basées sur le segment S complet.....	8
Figure 4 : Cinétique de l'infection de la FHRS avec l'évolution clinique de la maladie chez l'homme.....	14
Figure 5 : Evolution clinique du HCPS.....	15
Figure 6 : Structure chimique de la ribavirine.....	19
Figure 7 : Structure chimique de l'ETAR.....	19
Figure 8 : Structure chimique de favipiravir.....	19
Figure 9 : Structure chimique de vandétanib.....	20
Figure 10 : Géolocalisation des sites d'étude.....	23
Figure 11 : Appareil MagPix.....	25
Figure 12 : Principe du MagPix.....	26
Figure 13 : MIC PCR.....	29
Figure 14 : Résultat négatif.....	30
Figure 15 : Allure d'une courbe d'un contrôle positif.....	30
Figure 16 : Flowchart des participants à l'étude au test sérologique.....	32
Figure 17 : Taux d'anticorps IgM dans la population asymptomatique selon la nature du site.....	35
Figure 18 : Taux d'anticorps IgG dans la population asymptomatique selon la nature du site.....	35
Figure 19 : Séropositivité concomitante IgM et IgG.....	36
Figure 20 : Distribution spatiale des porteurs d'anticorps IgM spécifiques aux <i>Orthohantavirus</i>	38
Figure 21 : Distribution spatiale des porteurs d'anticorps IgG spécifiques aux <i>Orthohantavirus</i>	39

Table des matières

1.	INTRODUCTION.....	1
2.	OBJECTIFS	3
2.1.	Objectif général	3
2.2.	Objectifs spécifiques.....	3
3.	GENERALITES.....	4
3.1.	Définition.....	4
3.2.	Historique des hantavirus	4
3.3.	Caractéristiques des <i>Orthohantavirus</i>	5
3.3.1.	Structure	5
3.3.2.	Cycle de réplication.....	6
3.3.3.	Phylogénie.....	7
3.3.4.	Epidémiologie des infections à <i>Orthohantavirus</i>	9
3.3.5.	Les <i>Orthohantavirus</i> pathogènes pour l’homme et leurs réservoirs	10
3.4.	Transmission des <i>Orthohantavirus</i>	12
3.5.	Physiopathologie des infections à <i>Orthohantavirus</i>	12
3.5.1.	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal	12
3.5.2.	Syndrome cardio-pulmonaire à hantavirus	14
3.6.	Facteurs favorisants	15
3.7.	Diagnostic des infections à <i>Orthohantavirus</i>	16
3.7.1.	Diagnostic sérologique.....	16
3.7.2.	Diagnostic moléculaire.....	17
3.8.	Diagnostic différentiel	18
3.9.	Prise en charge thérapeutique des infections à <i>Orthohantavirus</i>	18
3.9.1.	Thérapies antivirales	18
3.9.2.	Immunothérapie	20
3.9.3.	Corticothérapies	20
3.9.4.	Traitement de soutien	20

3.10.	Recherche vaccinale.....	21
3.11.	Prévention des infections à <i>Orthohantavirus</i>	21
3.12.	Biosécurité	21
4.	METHODOLOGIE.....	22
4.1.	Cadre et site d'étude	22
4.2.	Type et période d'étude	23
4.3.	Population d'étude.....	24
4.4.	Echantillonnage	24
4.4.1.	Critères d'inclusion	24
4.4.2.	Critères de non inclusion.....	24
4.5.	Variables de l'étude	24
4.6.	Déroulement de l'étude	24
4.7.	Techniques de laboratoire.....	25
4.7.1.	Détermination du taux d'anticorps.....	25
4.7.2.	Diagnostic moléculaire : RT-qPCR <i>Orthohantavirus</i>	28
4.8.	Gestion et analyse des données	31
4.9.	Considérations éthiques.....	31
5.	RESULTATS	32
5.1.	Résultats globaux.....	32
5.2.	Résultats descriptifs.....	33
5.3.	Résultats analytiques	37
6.	DISCUSSION	41
7.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	43
7.1.	Conclusion.....	43
7.2.	Recommandations	44
8.	REFERENCES.....	45

1. INTRODUCTION

Les infections à *Orthohantavirus* sont des zoonoses émergentes avec des faciès endémiques et des épidémies fréquentes dans différentes parties du monde [1]. Au cours du siècle dernier, deux épidémies majeures ont conduit à la découverte des hantavirus. La première est celle qui s'est produite pendant la guerre de Corée (1950-1953) chez les soldats des Nations Unies puis celle de 1993 au Sud-Ouest des États-Unis [2].

En fonction de leur répartition géographique, ils sont classés en hantavirus de l'Ancien Monde (OWHV) et en hantavirus du Nouveau Monde (NWHV) [3]. Ce sont des virus de la famille des Hantaviridae et de l'ordre des Bunyanvirales [4]. Actuellement, 28 espèces d'*Orthohantavirus* sont connues pathogènes chez l'homme provoquant deux syndromes cliniques de sévérité variable : la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (FHRS) pour les hantavirus de l'Ancien Monde en Asie et en Europe et le syndrome cardio-pulmonaire (HCPS) pour les hantavirus du nouveau monde en Amérique [5]. La néphropathie épidémique est la forme bénigne de la FHRS la plus courante en Europe [6].

Les infections à *Orthohantavirus* sont caractérisées par une phase prodromique non spécifique et les mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés [7]. La symptomatologie varie de subclinique à grave.

Les réservoirs sont les rongeurs, les insectivores et les chauves-souris asymptomatiques et chroniquement infectés [1]. Les *Orthohantavirus* pathogènes pour l'homme sont généralement transmis par les rongeurs [8]. La contamination de l'homme se fait généralement par inhalation d'aérosols ou de gouttelettes formés à partir des excréments des rongeurs et les aliments contaminés [3]. Les principaux facteurs de risque sont les activités de plein air ou une exposition au domicile [9,10].

Le diagnostic des infections à *Orthohantavirus* repose sur la clinique, les données épidémiologiques et les analyses de laboratoire [11]. Les anticorps spécifiques aux *Orthohantavirus* sont mis en évidence par des techniques telles que l'immunofluorescence, l'ELISA, la séroneutralisation par réduction de foyer et l'immunoblot. Les techniques de biologie moléculaire font appel à la PCR.

Le traitement est symptomatique et aucun vaccin n'a été approuvé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la FDA et l'Union Européenne [12].

Les infections à *Orthohantavirus* constituent un défi zoonotique pour la santé publique. A l'échelle mondiale, environ 150 000 à 200 000 cas de FHRS / HCPS sont signalés chaque année [13]. Dans de nombreux pays, ces infections demeurent sous-diagnostiquées [9,14–16]. Selon l'espèce causale, leurs taux de mortalité varient radicalement allant à 15 % pour la fièvre

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako hémorragique avec syndrome rénal (FHRS) et 30 à 50 % pour le syndrome cardio-pulmonaire [17].

Selon une méta-analyse en 2024, la séroprévalence des infections à *Orthohantavirus* en Afrique était estimée à 2,21% [18]. Le premier hantavirus indigène phylogénétiquement apparenté aux hantavirus de l'ancien monde a été isolé chez *Hylomyscus simus* en République de Guinée en 2006 [19]. D'autres hantavirus au pouvoir pathogène inconnu ont été découverts non seulement chez les rongeurs mais aussi chez les musaraignes et les chauves-souris [20–23]. Cependant, les infections à *Orthohantavirus* demeurent sous-diagnostiquées et n'ont été démontrées que par les enquêtes séro-épidémiologiques et de rapport de cas [24–26].

Les données de la littérature rapportent que la plupart des infections à *Orthohantavirus* chez l'homme surviennent en milieu rural du fait des conditions de logement précaire et la densité des rongeurs favorisant le contact entre l'homme et les rongeurs [18,27].

Au Mali, la situation épidémiologique des infections à *Orthohantavirus* n'est pas connue. Une étude rétrospective menée entre 2009 et 2013 sur les sérums des patients prélevés en phase aigüe dans plusieurs villes ayant des antécédents de fièvre et de syndromes hémorragiques, diarrhéiques ou ictériques a mis en évidence la circulation des hantavirus de l'ancien monde avec une séroprévalence de 7,2% [28]. En 2025, une étude réalisée chez les réservoirs à Bamako a rapporté une séroprévalence de 14,8 % d'infection à l'*Orthohantavirus seoulense* et sa détection moléculaire chez *Rattus norvegicus* [29]. Cependant, les infections à *Orthohantavirus* demeurent sous investiguées dans les hôpitaux avec des données limitées aussi sur la population asymptomatique.

C'est ainsi que la présente étude a été initiée pour évaluer la prévalence des infections à *Orthohantavirus* et les facteurs de risque associés dans la population asymptomatique exposée.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Evaluer les prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako.

2.2. Objectifs spécifiques

- 1) Déterminer la fréquence des anticorps IgM, IgG spécifiques aux *Orthohantavirus* dans la population asymptomatique à risque,
- 2) Déterminer la fréquence moléculaire des infections à *Orthohantavirus* parmi les échantillons séropositifs IgM dans la population asymptomatique exposée,
- 3) Cartographier la distribution des infections à *Orthohantavirus* en fonction de la zone d'étude,
- 4) Identifier l'association entre les facteurs de risque et la séropositivité IgM, IgG aux infections à *Orthohantavirus*.

3. GENERALITES

3.1. Définition

Les *Orthohantavirus* sont des virus à ARN monocaténaire linéaire tri-segmentés, de polarité négative, à enveloppe lipidique appartenant à l'ordre des Bunyavirales et à la famille des Hantaviridae [30]. Ils sont responsables chez l'homme de deux syndromes cliniques de sévérité variable : la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (HFRS) en Asie et en Europe et le syndrome cardiopulmonaire à hantavirus (HCPS) qui survient en Amérique du Nord, en Amérique centrale et en Amérique du Sud.

3.2. Historique des hantavirus

Au XIX^e siècle deux épidémies majeures ont conduit à la découverte des hantavirus. La première est celle qui s'est produite pendant la guerre de Corée (1950-1953) ayant conduit à la découverte de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal chez un soldat des Nations Unies (ONU) stationné sur le front central, connu sous le nom de « Triangle de fer ». Comme il s'agissait de la première maladie infectieuse aiguë rencontrée en médecine occidentale, le personnel médical militaire des Nations Unies n'en connaissait ni la cause ni le traitement approprié [31]. Au plus fort du conflit, en 1951, des centaines de militaires américains ont été hospitalisés pour fièvre et hémorragies orales, nasales et internes ; ces cas ont parfois conduit à des décès liés à une insuffisance rénale et à un choc [2]. Les militaires américains nommèrent cette maladie « **fièvre hémorragique coréenne** » du fait de son indigénéité à la Corée. Au cours de cette épidémie, 3200 cas de fièvre hémorragique avec syndrome rénal ont été signalés avec une mortalité de 15 à 20 %, ce qui a fait de la FHRs un problème majeur potentiel de santé publique dans le monde [32]. Il existe une longue histoire de cas avec une présentation clinique similaire : la maladie a probablement été décrite pour la première fois dans le Canon interne de l'Empereur Jaune en Chine impériale pendant la période des Royaumes combattants (475-221 av. J.-C.) [31]. Les premières descriptions scientifiques et cliniques provenaient des revues Russes et Japonaises d'une maladie similaire connue sous le nom néphroso-néphrite hémorragique endémique [33]. En 1976, l'équipe du professeur Ho Wang Lee découvrit par la technique d'immunofluorescence indirecte que l'antigène des tissus pulmonaires et rénaux d'*Apodemus agrarius* réagissaient avec le sérum des patients en phase de convalescence atteints de la fièvre hémorragique Coréenne. La prolifération du nouveau virus par culture cellulaire à partir des cellules A549 a été rapporté en 1981 [34]. Le virus a été nommé hantaan d'après la rivière hantaan qui traverse la zone démilitarisée séparant la Corée du Nord et la Corée du Sud [2].

La seconde épidémie est celle qui s'est produite au Sud-Ouest des USA en mai 1993. Un jeune marathon de la tribu Navajo a quitté son village de la réserve Navajo de Crownpoint,

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako

traversait en voiture la région des quatre frontières du Nouveau-Mexique vers Gallup. Il est victime d'une insuffisance respiratoire brutale et meurt aux urgences du Gallup Indian Medical Center du Nouveau-Mexique d'un œdème pulmonaire. Quelques jours avant, il s'est fait consulter pour fièvre et myalgies et a reçu un traitement symptomatique. L'évolution clinique de la maladie du jeune athlète a laissé le personnel médical des urgences perplexe. Selon la loi qui régissait le Nouveau-Mexique, tout décès inexpliqué, suspect ou autrement irrégulier doit être signalé au bureau des enquêteurs médicaux [35]. En examinant les dossiers médicaux du patient, les enquêteurs se rendirent compte que sa fiancée, coureuse active et membres de la tribu Navajo était décédée quelques jours avant d'une maladie similaire. Une enquête a été ouverte dans toute la région de Fours Corners pour retrouver d'éventuels cas similaires de cette maladie. Une équipe d'investigation a été mise en place, composée des membres du Centre de prévention et de Contrôle des maladies (CDC), des responsables de la santé du Nouveau-Mexique et des membres de la Faculté de médecine du Nouveau-Mexique. Plus d'une trentaine de cas suspects ont été répertoriés et des échantillons de tissus ont été obtenus pour être analysés au CDC. Les anticorps IgM de neuf patients présentaient une réactivité croisée avec trois espèces d'hantavirus différentes. Ces résultats sérologiques ont été vite corroborés par l'amplification par la PCR à transcriptase inverse, l'ADN extrait des tissus de deux patients et des souris sylvestres (*Peromyscus maniculatus*) capturés dans la région de Fours Corners [36]. L'analyse phylogénétique de la séquence obtenue a révélé que l'épidémie du syndrome de détresse respiratoire dans la région de Fours Corners était dû à un hantavirus inconnu [37].

3.3. Caractéristiques des *Orthohantavirus*

3.3.1. Structure

Les *Orthohantavirus* sont des virus à ARN monocaténaire et tri-segmenté, de polarité négative [14]. Le génome viral est divisé en trois segments d'ARN à savoir le segment grand (L), moyen (M) et petit (S). Le segment L code pour l'ARN polymérase ARN dépendante (2160 aa) qui assure la transcription et la répllication de l'ARN viral [3]. Le segment M code pour la glycoprotéine (GPC) qui donne après clivage co-translationnel par le complexe signal peptidase cellulaire au niveau du motif pentapeptidique conservé WAASA à l'extrémité amino-terminale les glycoprotéines Gc (488aa) et Gn (652aa) [14]. Ces glycoprotéines induisent une réponse immunitaire humorale au cours de l'infection à hantavirus chez l'homme. Le segment S code pour la protéine N (426-438 aa) qui assure la protection du génome viral [3,38]. Chez certains *Orthohantavirus* tels que ANDV, PUUV, SNV, TULV et LANV, le segment S code pour une protéine non structurale (NS) qui inhibe la production de l'interféron dans les cellules infectées [39]. La taille du segment S varie de 1700 à 2100

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako nucléotides (nt), le segment M de 3700 nt et le segment L 6500 nt [14]. Chaque segment de l'ARN viral est rattaché à une molécule d'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) virale [38]. Chaque segment d'ARNv est flanqué de régions non codantes aux extrémités 5' et 3', présentant des séquences complémentaires censées former une structure dite en « panhandle », essentielle à la transcription virale et à la réplication du génome assurées par la protéine L virale dans le cytoplasme de la cellule hôte [40]. Les régions non codantes (NCRs), ont des longueurs qui varient entre 40 à 700 nucléotides [41].

Les virions d'*Orthohantavirus* ont une forme sphérique ou pléomorphe avec un diamètre de 70 à 165 nm [42]. Les trois segments forment avec la protéine N, les ribonucléoprotéines (RNP) qui sont entourés par une enveloppe de bicouche lipidique d'environ 5 nm d'épaisseur dans laquelle sont intégrées des tétramères de glycoprotéines Gc et Gn d'environ 10 nm [3]. Les glycoprotéines Gc et Gn forment le complexe de pointe de l'hantavirus.

Les virions sont constitués de > 50 % de protéines, 20 à 30% de lipides, 7% de glucides et 2 % d'ARN [43].

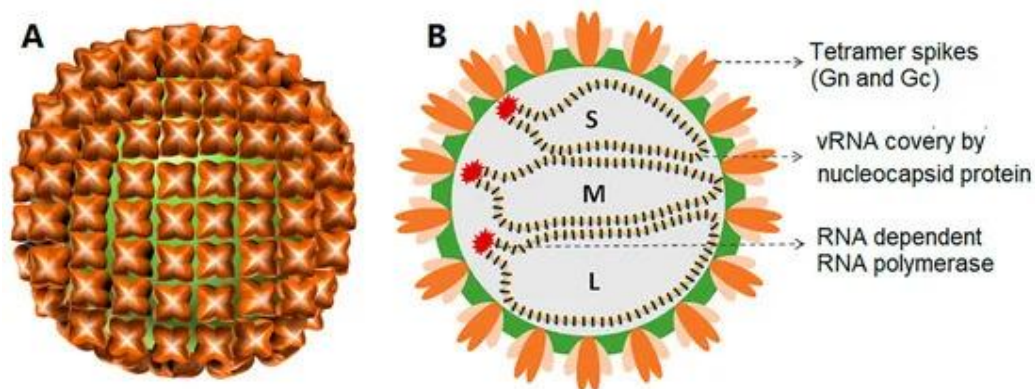


Figure 1 : Les structures externes (A) et internes (B) des *Orthohantavirus* avec trois segments d'ARN génomique (L, M et S)[3].

3.3.2. Cycle de réplication

Les *Orthohantavirus* se répliquent principalement dans les cellules endothéliales, les cellules tubulaires et glomérulaires ainsi que dans les cellules alvéolaires des poumons et les macrophages [44–46]. Le cycle de réplication des *Orthohantavirus* est lent avec une virémie 5 à 10 jours après l'infection [17,47]. La réplication commence par l'interaction entre les glycoprotéines virales et les récepteurs de la cellule hôte [1]. La pénétration se fait par l'intermédiaire d'intégrines $\beta 3$ pour les hantavirus de l'ancien monde et d'intégrines $\beta 1$ pour les hantavirus du nouveau monde [48,49]. Les mécanismes de pénétration sont l'endocytose dépendant soit de la clathrine, soit de la calvéoline, soit du cholestérol et la macropinocytose [50,51]. La fusion de l'enveloppe virale avec les endosomes précoces puis les endosomes tardifs entraîne la libération des ribonucléoprotéines (RNP) virales dans le cytoplasme de la

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako cellule hôte [52]. Cette fusion nécessite une acidité (pH 5,8–6,3) [53]. L'ARN viral ARN dépendant assure la transcription (pour produire des ARNm codant les protéines virales) et la réplication virale (pour produire de l'ARN génomique viral) [13]. La traduction des segments L et S de l'ARN viral a lieu dans les ribosomes libres, celle du segment M dans le réticulum endoplasmique (RE) et dans le réticulum endoplasmique rugueux (RER) [13]. Les glycoprotéines Gn et Gc, après clivage co-translationnel de leur précurseur (glycoprotéine GPC), voyagent du RE vers l'appareil de Golgi pour former des hétérodimères [54,55]. Lorsque des quantités importantes de protéines virales sont synthétisées, le RdRp passe en mode de réplication [38]. L'ARNv transcrit en ARN complémentaire (ARNc) sert de modèle pour la réplication de l'ARNv [3]. L'assemblage de la nouvelle particule virale se produit soit à la surface de l'appareil de Golgi, soit sur la membrane cellulaire de la cellule hôte [56]. Les nouveaux virions sont libérés par exocytose au niveau de la membrane plasmique [40].

La réplication des hantavirus n'entraîne pas ou peu d'effets cytopathiques sur l'endothélium vasculaire [10,57].

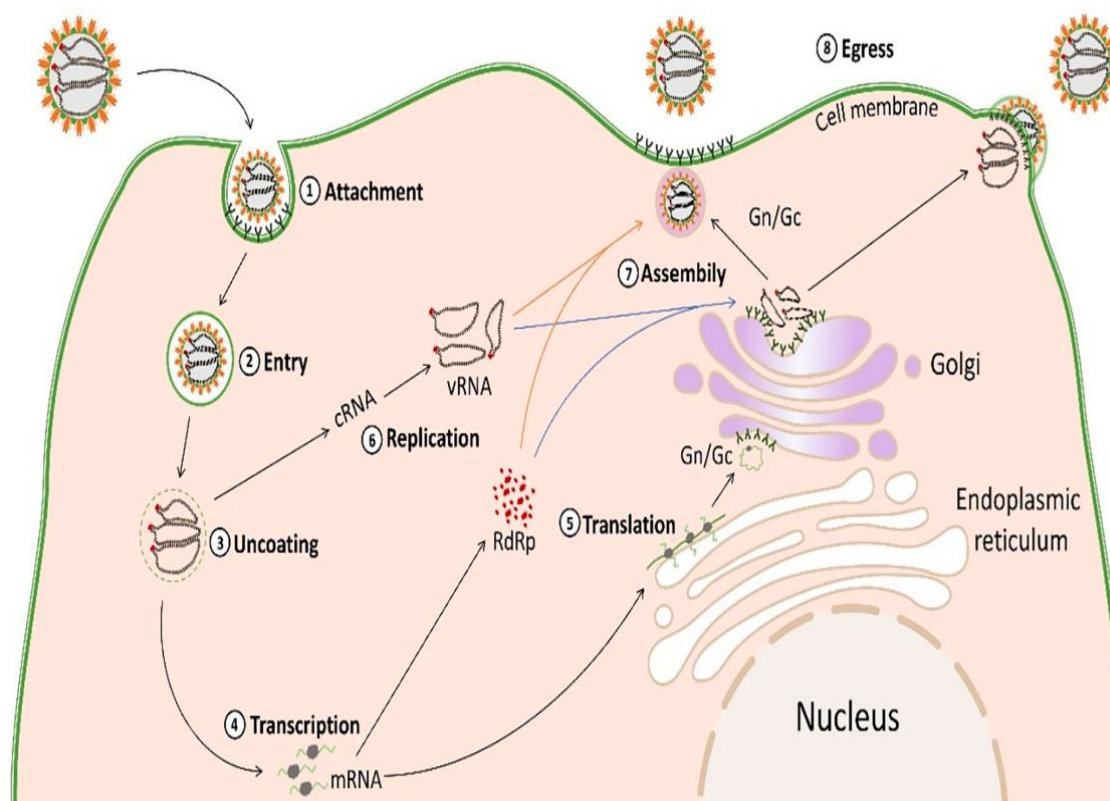


Figure 2 : Cycle de réplication des *Orthohantavirus* [3].

3.3.3. Phylogénie

L'histoire évolutive des hantavirus est complexe et contradictoire [58]. L'hypothèse de la coévolution suggère que les *Orthohantavirus* ont infecté leurs réservoirs hôtes et ont évolué ensemble [59]. Les *Orthohantavirus* ont évolué avec leurs hôtes de la famille des Murinae,

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako Arvicolinae, Neotominae et Sigmodontinae [17]. D'autres hypothèses selon lesquelles l'évolution des *Orthohantavirus* résulterait d'un changement d'hôte et d'une adaptation à une nouvelle espèce ou encore les *Orthohantavirus* ont une origine récente à environ 2000 ans furent avancées [60,61].

Sur le plan taxonomique, les hantavirus appartiennent à l'ordre des *Bunyvirales* et à la famille des *Hantaviridae* [62]. Ils comprennent quatre sous-familles (*Actantavirinae*, *Agantavirinae*, *Mammantavirinae* et *Repantavirinae*), huit genres (*Actinivirus*, *Agnathovirus*, *Percilovirus*, *Loanvirus*, *Mobatvirus*, *Orthohantavirus*, *Thottimvirus* et *Reptillovirus*) et 55 espèces [30].

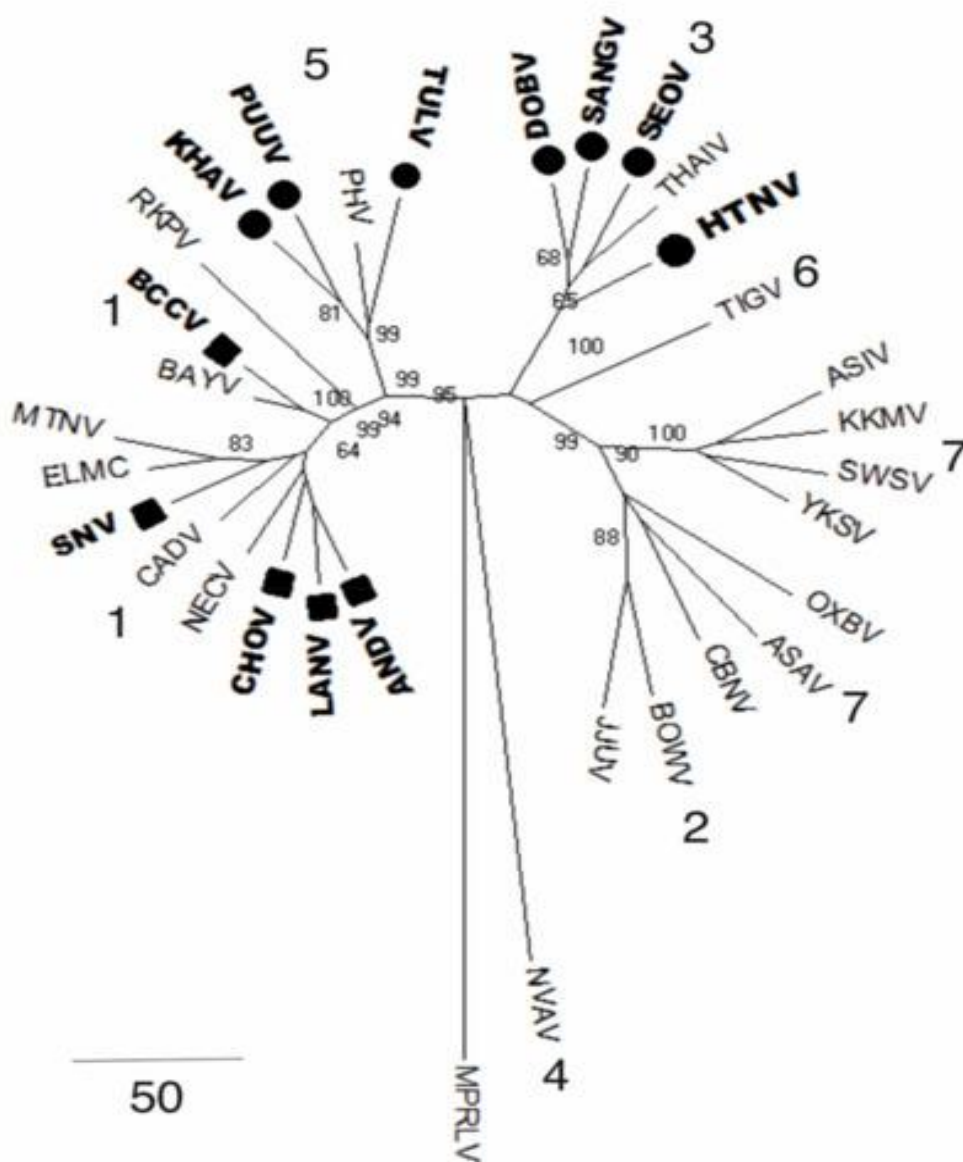


Figure 3 : Arbre phylogénétique des *Orthohantavirus* des rongeurs, des musaraignes et des chauves-souris basées sur le segment S complet [58].

3.3.4. Épidémiologie des infections à *Orthohantavirus*

La répartition spatio-temporelle des infections à *Orthohantavirus* est étroitement liée à la distribution de leurs réservoirs hôtes. A l'échelle mondiale, l'incidence est estimée à 100000 cas pour la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (HFHS) et de 200 cas pour le syndrome cardio-pulmonaire (HCPS) [14,17].

Les cas cliniques de fièvre hémorragique avec syndrome rénal (HFHS) associés aux *Orthohantavirus* de l'ancien monde sont signalés en Asie et en Europe tandis qu'en Amérique le syndrome cardio-pulmonaire dû aux hantavirus du nouveau monde prédomine.

3.3.4.1. Asie

Les infections à hantavirus sont très anciennes sur ce continent [1]. L'incidence de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal varie selon les zones géographiques, la Chine est le pays le plus endémique avec 40 à 50 % des cas mondiaux [63]. Les infections sont principalement causées par les virus HTNV et SEOV qui sont largement distribués dans le pays par *Apodemus agrarius* et *Rattus norvegicus* [64,65].

En Russie entre 2000 et 2022, 164580 cas de FHRS ont été signalés avec un taux de mortalité à 0,4 % [66]. Sur la même période, la Russie Européenne est la zone la plus touchée avec 98,5 % des cas de FHRS principalement dû au virus Puumala. Les cas de HFHS en Russie asiatique sont causés par le HTNV, l'AMRV et moins souvent par le SEOV [66]. Les résultats sérologiques des études menées ont confirmé les infections liées aux virus Séoul, Puumala et hantan dans la population indienne [67–69]. Chaque année 300 à 500 cas de FHRS dû aux virus hantaan et Séoul sont signalés en Corée du Sud avec une mortalité moyenne de 1% [63,70]. Les infections au virus Séoul sont considérées comme présentes dans le monde entier en raison de la distribution mondiale de son réservoir, le rat brun *Rattus norvegicus* [71,72].

3.3.4.2. Europe

Selon un rapport du Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies en 2020, 1647 cas d'infection à hantavirus principalement dû au virus Puumala (98%) ont été signalés dans 28 pays [16]. Le virus Puumala hébergé par le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) est responsable d'une forme légère de la FHRS en Europe connue sous le nom de néphropathie épidémique dont la première description remonte en 1930 en Scandinavie[73,74]. L'habitat de ce rongeur s'étend des îles britanniques à travers l'Europe continentale et la Russie jusqu'au lac Baïkal [75]. Les infections au virus Dobrava sont diagnostiquées en Grèce, dans les Balkans et en Russie avec un taux de létalité le plus élevé en Europe (12%) [63]. Le virus Dobrava comprend 04 génotypes qui sont transmis par les rongeurs du genre *Apodemus* [76]. Les infections au virus Tula bien que rare ont été rapportées en Allemagne, en France et en République Tchèque [77–79].

3.3.4.3. Amérique

L'incidence annuelle est d'environ 200 cas de HCPS répartie entre l'Amérique du Nord et l'Amérique du Sud avec un taux de mortalité moyen d'environ 40% [17]. Aux Etats-Unis et au Canada, l'hantavirus responsable du HCPS est le virus Sin Nombre transmis par la souris sylvestre, *Peromyscus maniculatus* [80,81].

Après l'épidémie de 1993, les cas de maladie à hantavirus signalés aux USA représentaient 864 cas en fin 2022 [82]. Le virus des Andes est endémique en Argentine et est la principale cause du HCPS au Chili et en Uruguay [10,83]. Le réservoir du virus Andes est le rat pygmée à longue queue (*Oligoryzomys longicaudatus*). C'est le seul *Orthohantavirus* à transmission interhumaine [84,85]. Des épidémies de maladies à hantavirus surviennent tous les 04 à 05 ans au Panama où circule le virus Choclo associé à *Oligoryzomys costaricensis* [86].

3.3.4.4. Afrique

Le premier essai sérologique d'infections humaines à hantavirus a été décrit en République Centrafricaine en 1984, puis démontré par plusieurs enquêtes séro-épidémiologiques menées au Sénégal, au Nigéria, au Djibouti, en Guinée et en Egypte [26,87–91]. Le premier hantavirus africain, le virus Sangassou a été isolé chez une souris (*Hylomyscus simus*) en 2006 près du village de Sangassou en Guinée Conakry [19]. Après cette découverte, une étude rétrospective menée chez les patients atteints de fièvre d'origine inconnue a montré une séroprévalence de 4,4 % avec une maladie humaine associée à l'hantavirus chez un patient de 8 ans [92].

En Afrique de l'Est, les hantavirus apparentés aux hantavirus d'Afrique de l'Ouest ont été mis en évidence chez les petits mammifères (rongeurs, musaraignes et chauves-souris) [93]. Plusieurs hantavirus ont été isolés en Afrique de l'Ouest chez les souris, les musaraignes et les chauves-souris mais des données épidémiologiques manquent quant à leur impact sur la santé publique [21–23,94,95].

Au Mali, une étude rétrospective menée entre 2009 et 2013 chez les patients gravement malades ayant des antécédents de fièvre et de syndromes hémorragiques, diarrhéiques ou ictériques a montré que les séroprévalences des IgM variaient de 6,5 à 8,0 % et celles des IgG entre 2,6 à 8,5% pour les hantavirus de l'ancien monde [28].

3.3.5. Les *Orthohantavirus* pathogènes pour l'homme et leurs réservoirs

Tableau I: Liste des *Orthohantavirus* médicalement important [17]

Virus	Répartition géographique	Réservoirs	Maladie
Amour/Soochong	Extrême-Orient russe	<i>Apodemus peninsulae</i>	HFRS

Dobrava	Balkans	<i>Apodemus flavicollis</i>	HFRS
Hantaan	Russie, Chine, Corée du Sud	<i>Apodemus agrarius</i>	HFRS
Puumala	Europe, Asie	<i>Myodes glareolus</i>	HFRS (NE)
Luxi	Chine	<i>Eothénomys miletus</i>	HFRS
Saaremaa	Europe	<i>Apodemus agrarius</i>	HFRS
Séoul	Corée du Sud	<i>Rattus</i>	HFRS
Toula	Europe, Russie	<i>Microtus arvalis</i>	HFRS*
Anajatuba	Amérique du Sud	<i>Oligoryzomys fornesi</i>	HCPS
Araucaria	Amérique du Sud	<i>Oligoryzomys nigripes</i> , <i>Oxymycterus judex</i> , <i>Akodon montensis</i>	HCPS
Araraquara	Brésil	<i>Bolomys lasiurus</i>	HCPS
Bayou	Amérique du Nord	<i>Oryzomys palustris</i>	HCPS
Bermejo	Argentine	<i>Bolomys lasiurus</i>	HCPS
Black Creek Canal	Amérique du Nord	<i>Sigmodon hispidus</i>	HCPS
Castelo dos sonhos	Amérique du Sud	<i>Oligoryzomys eliurus</i>	HCPS
Choclo	Panama	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	HCPS
Itapua	Amérique du Sud	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	HCPS
Juquitiba	Brésil	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	HCPS
Laguna Negra	Argentine, Bolivie, Paraguay	<i>Calomys laucha</i>	HCPS
Lechiguanas	Argentine	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	HCPS
Maporal	Amérique du Sud	<i>Oligoryzomys delicatus</i>	HCPS
Monongahela	Amérique du Nord	<i>Peromyscus leucopus</i>	HCPS

Neembucu	Amérique du Sud	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	HCPS
New York	Amérique du Nord	<i>Peromyscus leucopus</i>	HCPS
Oran	Argentine	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	HCPS
Paranoïa	Amérique du Sud	Inconnu	HCPS
Rio Mamore	Bolivie, Pérou	<i>Oligoryzomys microtis</i>	HCPS
Sin Nombre	Amérique du Nord	<i>Peromyscus maniculatus</i>	HCPS

FHRS : Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

HCPS : Syndrome cardio-pulmonaire

* Association avec la maladie non définitivement confirmée.

3.4. Transmission des *Orthohantavirus*

La contamination des *Orthohantavirus* à l'homme se fait par l'inhalation d'urine, de salive et d'excréments de rongeurs en aérosol, les aliments contaminés et rarement par morsure de rongeur [3,9].

Le virus des Andes est le seul *Orthohantavirus* qui se transmet d'homme à homme par aérosol et par le lait maternel [17,84,96]. Une transmission après transfusion de plaquettes a été signalée en Finlande [97].

3.5. Physiopathologie des infections à *Orthohantavirus*

La pathogenèse de l'infection à *Orthohantavirus* est complexe et les mécanismes pathologiques exacts restent inconnus [12]. Les deux syndromes cliniques causés par les *Orthohantavirus* ont une physiopathologie chevauchante caractérisée par une perméabilité vasculaire accrue, une réponse immunitaire excessive de l'hôte et une thrombopénie [1]. La gravité de la maladie dépend de l'espèce hantavirale et d'une susceptibilité génétique de l'individu [1,13]. Les manifestations cliniques sont différentes et dépendent des lits vasculaires des organes préférentiellement touchés : les reins et les vaisseaux sanguins pour la FHRS, le cœur et les poumons pour le HCPS [98]. D'autres organes tels que le foie et la rate peuvent être atteints.

3.5.1. Fièvre hémorragique avec syndrome rénal

Après l'inhalation, la capacité des *Orthohantavirus* associés au HFRS à cibler les cellules épithéliales des voies respiratoires est inconnue [12]. L'infection commence par l'interaction

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako entre les glycoprotéines (Gc et Gn) de l'*Orthohantavirus* avec les récepteurs β -intégrine des cellules endothéliales [48,99]. La période d'incubation de la maladie dure 1 à 6 semaines [100]. Le tableau clinique de la FHRS varie de la forme subclinique, légère, modérée à sévère en fonction de l'agent causal de la maladie. Le DOBV et le HTNV provoquent un FHRS grave, le SEOV provoque un FHRS modéré et le virus Puumala provoque un FHRS léger [101]. L'évolution de la maladie peut être divisée en cinq phases : fébrile, hypotensive, oligurique, diurétique et convalescente [17]. Certaines de ces phases peuvent se chevaucher dans les cas graves tandis que dans les cas modérés, une ou deux phases peuvent manquer [101].

La présentation clinique chez l'homme commence par l'apparition brutale d'une forte fièvre (température buccale 38,8 °C à 40 °C) [31], des céphalées, des symptômes pseudo-grippaux non spécifiques, une somnolence et des troubles visuels. Cette phase fébrile dure généralement 3 à 7 jours. L'hémorragie conjonctivale, les pétéchies cutanées et des muqueuses, l'hématémèse, l'hématurie et l'hémorragie intracrânienne due à une thrombopénie sont les caractéristiques de la phase hypotensive.

La réplication des *Orthohantavirus* dans les cellules épithéliales entraîne la rupture des contacts entre cellules épithéliales qui est à l'origine des fuites capillaires [1]. Cette fuite capillaire provoque l'hypotension observé au cours de cette phase, entraînant dans les cas sévères un tiers des décès dû à un choc irréversible et fulminant [17]. L'activation et la déplétion des plaquettes causées par les *Orthohantavirus* est à l'origine de la thrombopénie présente au cours de cette phase [1]. Ce stade dure 1 à 2 jours et est suivi de la phase oligurique avec une normalisation de la pression artérielle. Cette phase dure 3 à 7 jours, les patients présentent une insuffisance rénale, une oligurie (généralement < 400 mL/jour) ou même une anurie, une protéinurie et une créatinine sérique élevée [56,102].

L'apparition de la phase diurétique constitue un pronostic positif pour le patient. La fonction rénale se rétablit progressivement, le débit urinaire augmente pendant des jours ou des semaines. Le patient peut émettre 3 à 6 litres d'urine par jour [103].

La convalescence peut être longue (jusqu'à 6 mois) avec une récupération complète de la fonction rénale et une normalisation des marqueurs cliniques et biologiques. Les complications à long terme bien que rares sont une insuffisance rénale chronique et une hypertension [104].

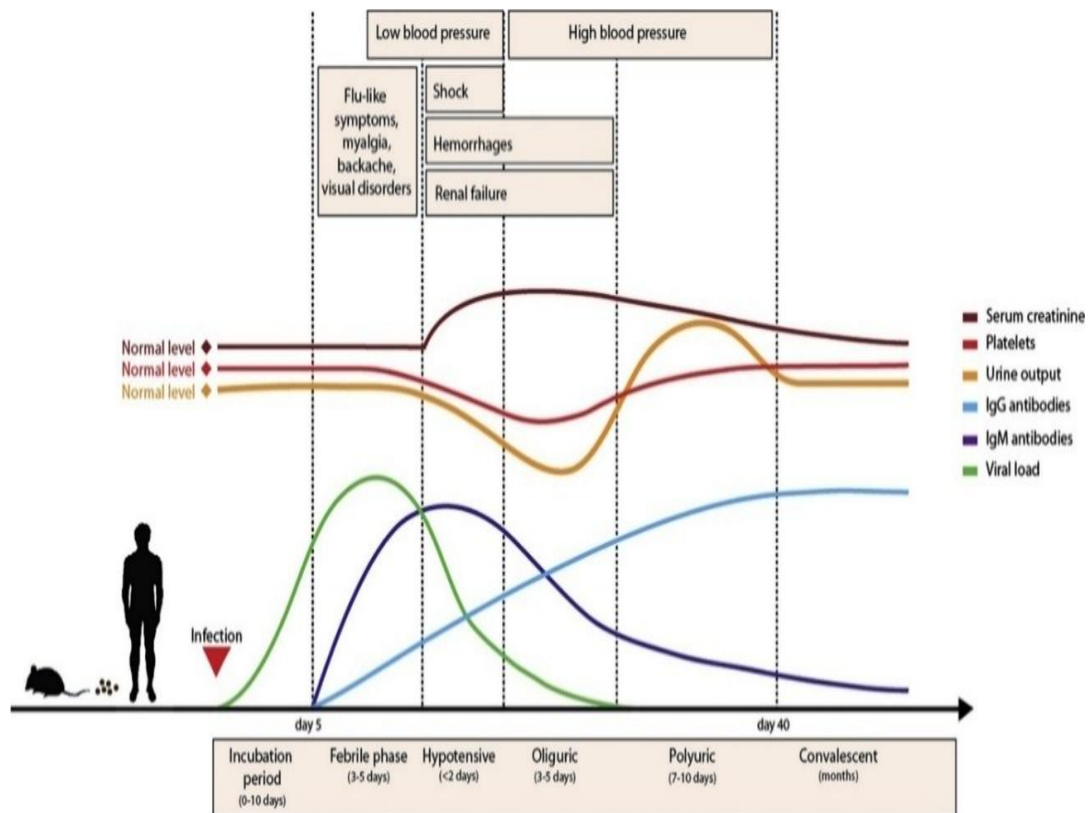


Figure 4 : Cinétique de l’infection de la FHRV avec l’évolution clinique de la maladie chez l’homme [17].

3.5.2. Syndrome cardio-pulmonaire à hantavirus

La durée d’incubation de la maladie est de 9 à 33 jours [105]. Les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire sont les cibles des *Orthohantavirus* responsables du syndrome cardio-pulmonaire [100]. Le HCPS évolue en quatre phases : fébrile, cardio-pulmonaire, diurétique et convalescente [106]. La gravité du HCPS dépend de l’espèce causale, d’une hypoxie et un choc cardiogénique [100,106].

La phase fébrile dure 3 à 5 jours et les symptômes observés sont similaires à ceux du FHRV : fièvre, symptômes pseudo-grippaux non spécifiques, frissons, myalgie, nausées et vomissements. Cette phase prodromique est suivie de la phase cardio-pulmonaire caractérisée une tachycardie, un essoufflement et une toux non productive. Les fuites vasculaires dans les capillaires pulmonaires provoquent des œdèmes pulmonaires non cardiaques et une hypotension. Une insuffisance respiratoire apparaît et dans les cas graves, cette phase évolue vers un choc cardiogénique, une acidose lactique et une hémococoncentration. La mort peut survenir dans les 24 à 48 heures [106]. Les patients ayant survécu à cette phase entrent dans la phase diurétique qui s’accompagne d’une disparition de l’œdème pulmonaire [17].

La convalescence est lente et peut durer jusqu’à 2 mois, les patients se plaignent de fatigue et de faiblesse [107].

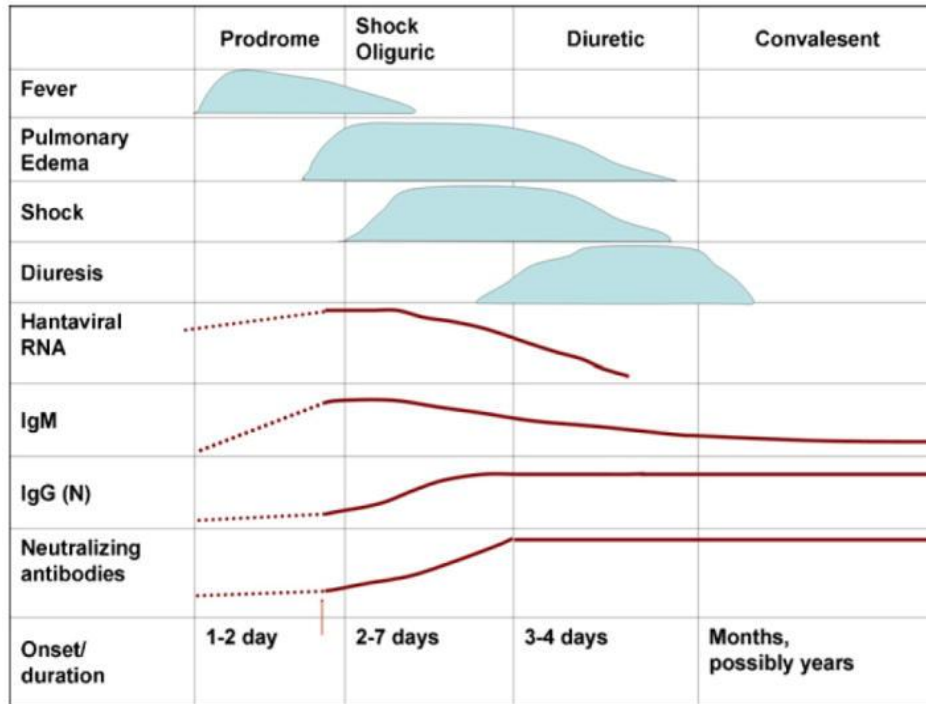


Figure 5 : Evolution clinique du HCPS [107].

La présentation clinique du HFRS et du HCPS chez l'enfant est similaire à celle de l'adulte [1,108,109]. Cependant les manifestations gastro-intestinaux sont plus fréquentes [110,111]. Chez les femmes enceintes, les infections dû au virus Puumala et au virus Dobrava-Belgrade sont similaires à celles des femmes non enceintes [112]. Cependant, les infections sévères du HFRS et le HCPS provoquent chez les femmes enceintes des complications graves, des décès maternels et des fausses couches [113–115].

La compréhension de la pathogénèse et divers rapports indiquent que le HFRS et le HCPS sont interconnectés [116,117]. Une atteinte pulmonaire est observée dans les infections aux virus Puumala pourtant responsable de la FHRS [118,119]. Chez les patients atteints du HCPS dû à l'ANDV, la protéinurie est une observation fréquente et est associée à un taux de mortalité élevé [120]. Il existe un rapport de cas d'insuffisance rénale dans l'infection au SNV [121].

3.6. Facteurs favorisants

Les infections à l'*Orthohantavirus* sont favorisées par la fréquence de contact entre l'homme et les rongeurs [122]. L'émergence des *Orthohantavirus* est corrélée à la dynamique des facteurs affectants la population des rongeurs. Le changement climatique influence la température, les précipitations et l'humidité à l'échelle mondiale [63]. Une augmentation de la température ambiante et des précipitations affectent directement la croissance de la végétation en augmentant les populations de rongeurs et la probabilité de rencontres homme-rongeur [123–125]. La disponibilité de nourriture pour les rongeurs est corrélée à la survenue d'épidémie d'infection à hantavirus en Europe [126]. En Amérique du Nord, les épidémies du

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako HCPS de 1993 et 1997 ont été attribuées par une augmentation des précipitations induite par un événement El Niño-Oscillation australe (ENSO) favorisant les populations hôtes de souris sylvestres [127–129]. Le tabagisme est un facteur de risque dans l'infection au virus Puumala [130–133].

3.7. Diagnostic des infections à *Orthohantavirus*

En plus des analyses de laboratoire, le diagnostic repose sur les données épidémiologiques et les symptômes du patient [17]. Le diagnostic d'une infection à hantavirus peut être posé chez tout patient vivant dans une zone d'endémie ou ayant séjourné 05 à 50 jours auparavant et présentant les signes suivants :

- Une fièvre persistante (> 48h), des céphalées, des myalgies et des manifestations gastro-intestinales (douleurs abdominales, vomissements et/ou diarrhée) et une thrombopénie ;
- Une toux, une dyspnée, une hypoxie et des infiltrats pulmonaires bilatéraux ou un dysfonctionnement rénal aigu dans le cas d'une maladie aiguë [100].
- Dans une zone endémique à l'ANDV, un patient fébrile ayant été en contact avec un malade 40 jours auparavant, les contacts familiaux, les partenaires sexuels doivent être considérés comme un facteur de risque [134–136].

Les résultats pathologiques du laboratoire : leucocytose, thrombocytopénie, augmentation de la créatinine sérique, protéinurie et hématurie renforcent la suspicion clinique [17].

Le diagnostic au laboratoire repose sur des tests sérologiques et la RT-PCR.

3.7.1. Diagnostic sérologique

Le diagnostic des infections à *orthohantavirus* repose prioritairement sur les tests sérologiques comme le préconisent les recommandations du CDC et du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies [137,138]. Les approches sérologiques telles que l'ELISA, l'immunoblot ou l'immunofluorescence mettent en évidence les anticorps IgM et IgG spécifiques aux *Orthohantavirus*. La combinaison des tests ELISA et d'immunofluorescence est la seule méthode ne donnant pas de résultats faussement négatifs [139]. Les anticorps IgM dirigés contre les protéines structurales de l'*Orthohantavirus* (Gn, Gc et N) sont présents dès l'apparition des symptômes [13]. Contrairement aux anticorps IgM, les anticorps IgG persistent toute la vie de l'individu [1]. La protéine N semble être hautement conservé parmi les différents hantavirus [38]. La protéine N est la plus abondante, induit une forte réponse immunitaire humorale chez l'homme et présente trois épitopes majeurs d'antigènes à réactivité croisée pour les hantavirus [140].

➤ **Enzyme linked immunosorbent Assay (ELISA)**

L'ELISA est le test sérologique le plus couramment utilisé pour identifier les anticorps IgM (phase aiguë) et IgG (phase de convalescence). Le titre d'anticorps IgM dépend de la période d'incubation, de la charge virale, de l'immunité et de nombreux autres facteurs. Contrairement aux IgM qui diminuent 03 à 06 semaines plus tard, les IgG durent toute la vie de l'individu [13]. La technologie d'ADN recombinant permet de générer des antigènes protéiques utilisés dans les tests sérologiques. Ces antigènes sont la plupart les protéines N, Gc et Gn et font de L'ELISA une technique sûre pour le personnel de laboratoire [13,141].

➤ **Immunofluorescence Assay (IFA)**

En Europe, les résultats obtenus par l'ELISA doivent être confirmés par des tests indépendants notamment l'immunofluorescence et l'immunoblot [1]. Les antigènes des *Orthohantavirus* sont fixés sur des lames microscopiques. Les tests d'immunofluorescence (IFA) examinent la réaction des échantillons de sérum de patients aux cellules non infectées ou infectées par l'*Orthohantavirus* [1]. Les cellules infectées pour l'analyse sérologique ne sont pas largement utilisées car cela nécessite des laboratoires de biosécurité 3 (BSL-3).

➤ **Immunoblot Assay (IBA)**

C'est un test de confirmation pour le diagnostic des infections à hantavirus en Europe (e.g., recomLine Bunyavirus IgG/IgM test unit ; Mikrogen, Neuried, Germany). Le sérum dilué est appliqué sur les bandelettes réactives recomLine en fonction de six antigènes constitués de ceux de la nucléocapside du virus Puumala et du virus hantaan ou un N-terminale recombinante de l'antigène nucléocapside du virus Dobrava, du virus Séoul, du virus Puumala et Virus hantaan avec bandes de contrôle fixées pour les anticorps (IgG ou IgM) [11].

➤ **Test de séroneutralisation par réduction de foyer (FRNT)**

Les techniques décrites ci-dessus ne permettent pas de déterminer quel hantavirus est responsable de l'infection à cause des réactions croisées de la réponse humorale anti-hantavirale. Le test de neutralisation par réduction de foyer est la technique de référence pour identifier le type d'hantavirus responsable de l'infection. Un hantavirus spécifique pourrait être identifié en mesurant des titres d'anticorps dans le sérum lors de la neutralisation de l'hantavirus [13]. Cette neutralisation est moins évidente si le sérum provient d'un patient en phase aiguë. Ce test nécessite une culture cellulaire, un BSL-3 et est très laborieux [11].

3.7.2. Diagnostic moléculaire

Les échantillons de la PCR sont le sang, la salive, les liquides de Liquide Broncho alvéolaire (LBA) et les échantillons de tissus [1]. La RT-PCR en temps réel cible les segments S et M de l'hantavirus [11,142]. L'ARN viral est détectable 7 à 10 jours après l'apparition des symptômes. La PCR permet le diagnostic rapide de l'infection à hantavirus et donne

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako l'avantage pour un séquençage du virus et une analyse phylogénétique. Cependant la diversité des séquences des *Orthohantavirus* et la faible charge virale dans les prélèvements cliniques rendent la détection de leur ARN complexe [9,143]. Une PCR pan- hantavirus ciblant la région conservée du segment L peut détecter les hantavirus connus et nouveaux [144].

3.8. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'infection à l'*Orthohantavirus* dépend de la phase de la maladie [11].

Dans la phase prodromique de HFRS et de HCPS, le diagnostic différentiel se pose avec les autres maladies tropicales telles que le paludisme, les fièvres typhoïdes et la dengue. Chez le malade immunocompétent, quel que soit le stade du HFSR et du HCPS le diagnostic différentiel inclue la leptospirose, les pneumonies atypiques sévères, l'endocardite avec œdème pulmonaire, la rickettsiose, d'autres fièvres hémorragiques virales et l'insuffisance rénale chronique [11,145].

3.9. Prise en charge thérapeutique des infections à *Orthohantavirus*

Le traitement des infections à *Orthohantavirus* est symptomatique et non spécifique [80,100]. Cependant la prise en charge fait recours aux antiviraux, à l'immunothérapie et aux traitements de soutien.

3.9.1. Thérapies antivirales

La Ribavirine : La ribavirine est un analogue nucléotidique (1-bêta-D-ribofuranosyl1,2,4-triazole-3-carboxamide) utilisé dans le traitement de la HFRS [146,147]. Son mécanisme d'action est l'inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase et la réduction de la synthèse de GTP *de novo*, affectant ainsi la fonction du RdRp viral [7]. Elle induit aussi une mutation dans l'ARN viral conduisant à des erreurs de réplication démontrée chez le HTNV [148]. Un essai clinique prospectif randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo mené sur 242 patients atteints de FHRS causé par le HTNV en Chine a montré une diminution de la mortalité par sept et une réduction significative du risque d'entrer dans la phase oligurique [149]. Cependant, une étude menée en Russie a montré une efficacité et une sécurité insuffisante de la ribavirine intraveineuse dans le traitement du HFRS causé par le PUUV [147]. La ribavirine n'a prouvé aucune efficacité dans le traitement de la HCPS au cours de deux essais cliniques [150].

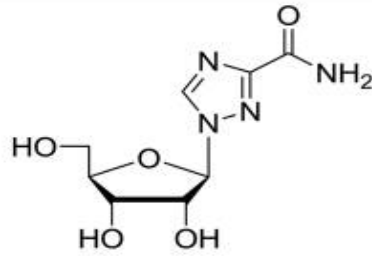


Figure 6 : Structure chimique de la ribavirine [151]

ETAR : (1-β-D-ribofuranosyl-3-éthynyl-[1,2,4] triazole) Cet analogue nucléosidique a montré une activité contre le HTNV et l'ANDV [13]. L'évaluation *in vivo* dans le modèle HTNV/souris allaitantes a montré une augmentation statistiquement significative de la survie des souris ayant reçues soit 12,5 mg/kg soit 25 mg/kg d'ETAR pendant 15 jours à partir du dixième jour de l'infection [8].

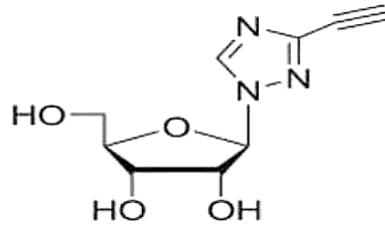


Figure 7 : Structure chimique de l'ETAR [151]

Favipiravir : Le favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide), un dérivé de la pyrazine pourrait atténuer le niveau de réplication de l'ARN viral et diminuer le rendement du virus progéniteur du SNV et de l'ANDV *in vitro* [7]. Dans le modèle mortel ANDV/hamster et le modèle d'infection SNV/ hamster, l'administration par voie orale de favipiravir à la dose de 100 mg/kg deux fois par jour a réduit les charges virales dans le sang et les antigènes dans les poumons. Le traitement entraîne une survie à 100 % dans le modèle ANDV/ hamster lorsqu'il est initié au plus tard le 4^e jour après l'exposition [152].

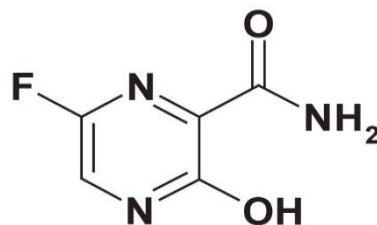


Figure 8 : Structure chimique de favipiravir [153]

Vandétanib : un inhibiteur de la tyrosine kinase ciblant l'activation du récepteur 2 du VEGF (VEGF-2) avec la capacité à bloquer la phosphorylation de VEGFR-2 et la dégradation de la VE-cadhérine supprimant ainsi la perméabilité des cellules endothéliales [154,155].

Dans le modèle ANDV/hamster, les hamsters traités avec 10, 25 et 50 mg/kg/jour à partir de 5 jours avant l'infection par ANDV ont retardé la létalité et augmenté la survie totale de 23 % [8].

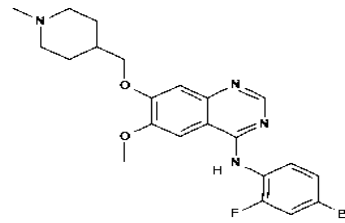


Figure 9 : Structure chimique de vandétanib [156]

3.9.2. Immunothérapie

L'immunothérapie comprend des anticorps monoclonaux et polyclonaux. Plusieurs anticorps monoclonaux dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe du virus hantaan ont été testés pour déterminer les sites de neutralisation [157,158]. La protection contre l'infection au virus hantaan par des anticorps monoclonaux a été confirmée dans le modèle HTNV/hamster et le modèle de souris allaitante/HTNV [159,160].

Deux anticorps monoclonaux recombinants JL16 et MIB22, générés à partir d'un patient convalescent de l'ANDV qui présentait un titre d'anticorps neutralisants élevés ont une efficacité de 100 % en monothérapie ou en association dans un modèle de hamster syrien /ANDV, transférés passivement les jours 3 et 8 après l'infection [161].

Le plasma humain provenant des patients convalescents a montré son efficacité dans le modèle ANDV/hamster [162]. Un essai multicentrique non randomisé mené au Chili sur le plasma humain dans le traitement du SHP causé par ANDV, a montré qu'une perfusion intraveineuse de 5000 U/kg entraînait un bénéfice clinique statistiquement significatif [163].

3.9.3. Corticothérapies

Les hantavirus induisent des réponses de l'hôte incluant une réponse cytokinique pro-inflammatoire. La cortisone administrée par voie intramusculaire ou orale a été évaluée pour la première fois pendant la guerre de Corée mais n'a montré qu'une diminution de la létalité due au choc [8,164].

3.9.4. Traitement de soutien

Le traitement consiste principalement en un soutien des fonctions cardiovasculaire, respiratoire et rénale, l'homéostasie des liquides et des électrolytes [165]. La transfusion de plaquettes est utilisée chez les patients atteints de thrombocytopénie sévère. L'hémodialyse intermittente (IHD) est envisagée dans l'insuffisance rénale aiguë. La thérapie de suppléance rénale continue (TSRC) doit être appliquée pour les patients atteints d'insuffisance rénale

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako chronique sévère (IRF) accompagnée de lésions multi-organiques, de SDRA, d'œdème pulmonaire et de troubles électrolytiques sévères [27].

Pour les patients atteints de HCPS, le traitement comprend la ventilation mécanique et l'oxygénation par membrane extracorporelle.

3.10. Recherche vaccinale

Il n'existe aucun vaccin approuvé par l'OMS, la FDA et en Europe [3,5]. La prévention spécifique chez les groupes à risque repose sur des vaccins. Un vaccin atténué contre le virus hantaan, le Hantavax est homologué en Corée du Sud depuis 1990 [7]. Plusieurs schéma de dose ont été proposés mais l'efficacité de vaccin reste controversé [166]. En Chine, un premier vaccin inactivé contre l'infection à l'*Orthohantavirus* a été approuvé en 1993 [167].

En 2005, la pharmacopée Chinoise a approuvé des vaccins bivalents inactivés contre l'infection par le virus hantaan et le virus séoul [7]. Les anticorps anti-*Orthohantavirus* persistaient après une série de trois doses pendant 33 mois [168].

L'efficacité de ces vaccins est incertaine. Cependant, des essais cliniques de vaccins à base de protéine sous-unitaires et de vaccins à ADN représentent des perspectives prometteuses pour le développement de vaccins [7,166].

3.11. Prévention des infections à *Orthohantavirus*

La prévention des infections à hantavirus repose sur l'éducation et des actions visant à bloquer la transmission virale et à protéger l'homme [3]. La lutte contre les rongeurs au domicile et au lieu de travail ainsi que le port de masque ou un couvre-visage permet de prévenir l'inhalation d'aérosol ou le contact direct avec les excréments contenant le virus [146]. Le groupe à risque d'infection par les hantavirus sont les personnes en contact avec des rongeurs ou leurs excréments, celles qui travaillent dans l'agriculture, la sylviculture ou l'élevage et le personnel militaire.

3.12. Biosécurité

Les hantavirus dans leur ensemble sont des agents pathogènes de catégorie C selon la catégorisation de biodéfense du CDC [169]. Dans l'Union Européenne, les hantavirus responsables du FHRS sont considérés comme un bioagent de niveau de biosécurité 3. Cependant les hantavirus causant le HCPS sont de niveau biosécurité 2 [169]. En Chine et en Russie, ils sont classés respectivement en agents de biosécurité 2 et biosécurité Groupe 3 [170]. Les hantavirus constituent un risque pour les systèmes et les activités humaines qui interagissent étroitement avec leurs réservoirs spécifiques.

Les hantavirus sont inactivés par la chaleur (30 min à 60°C), les détergents, l'irradiation UV, les solvants organiques et les solutions d'hypochlorite [17]. Ils peuvent survivre plus de 10 jours à température ambiante et plus de 18 jours à +4°C et -20°C [6].

4. METHODOLOGIE

4.1. Cadre et site d'étude

➤ **Cadre d'étude**

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) sur l'approche une seule santé pour l'évaluation des risques liés aux fièvres hémorragiques virales en Afrique de l'Ouest (COHWA) dans la population asymptomatique à risque. Les analyses biologiques ont été réalisées au laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) du CICM.

• **Description du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux-Mali :**

Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) du Mali est créé en 2005 à la suite de la signature de l'Accord- cadre N° 0956/1899 du 18 février 2004 entre le Gouvernement de la République du Mali et la Fondation Mérieux. C'est un établissement à but non lucratif situé dans le quartier de l'ex- base aérienne de Bamako, rue du Docteur Charles Mérieux. Le CICM a été inauguré le 17 janvier 2005 et a démarré ses activités en mai de la même année.

Le CICM comprend :

- Une administration générale ;
- Un laboratoire d'analyses médicales dénommé Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM) accrédité à la norme ISO 15189 : 2012 avec des activités de recherche et de routine ;
- Un centre de formation avec une formation diplômante en Master de Biologie.

Le CICM a pour mission de répondre aux besoins et aux préoccupations de santé publique des populations maliennes à travers des actions visant à :

- Contribuer à un diagnostic de qualité accessible au plus grand nombre ;
- Favoriser la formation des professionnels dans différentes disciplines de la biologie médicale ;
- Diffuser et promouvoir l'information scientifique ;
- Contribuer à la mise en réseau des laboratoires d'analyses médicales privés et publics du Mali sur les critères d'un guide commun de bonnes pratiques du laboratoire, d'assurance et de contrôle de qualité.

Le Laboratoire Rodolphe Mérieux (LRM), un laboratoire accrédité comprend une unité de diagnostic de routine et une unité de recherche en microbiologie.

Au niveau de l'unité diagnostique sont réalisées des examens d'immunologie / biologie moléculaire, d'hématologie, de biochimie pour les examens de microbiologie. Quant à l'unité de recherche, elle mène des activités d'investigations sur les agents pathogènes et contribue à la surveillance sanitaire au moment des crises ; Le CICM est équipé d'un BSL-3 pour le

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako diagnostic des tuberculoses multi-résistantes et d'un laboratoire mobile pour le diagnostic de certains pathogènes émergents.

➤ Site d'étude

Les données cliniques et les échantillons ont été collectés au niveau des marchés à bétail en milieu urbain et périurbain, des abattoirs en milieu urbain et des fermes individuelles en milieu périurbain. La particularité sur ces sites est le contact entre l'homme et les rongeurs favorisé par les activités quotidiennes et la présence de stock d'aliments. Sur les marchés à bétail et les fermes individuelles se trouvaient des bovins, des caprins, des ovins dans des enclos avec des surfaces de type sol recouvertes de paille mais aussi des rongeurs à la recherche du reste d'aliments pour le bétail. Au niveau des abattoirs en milieu urbain, les conditions favorables à leur habitat et la disponibilité alimentaire pour les rongeurs étaient des facteurs associés à l'augmentation de leur densité autour de ces sites [171]. Sur les sites, les précipitations sont concentrées pendant la période allant de mai à octobre. En zone périurbaine, la végétation locale est dominée par des mangruières et parsemée d'arbustes.

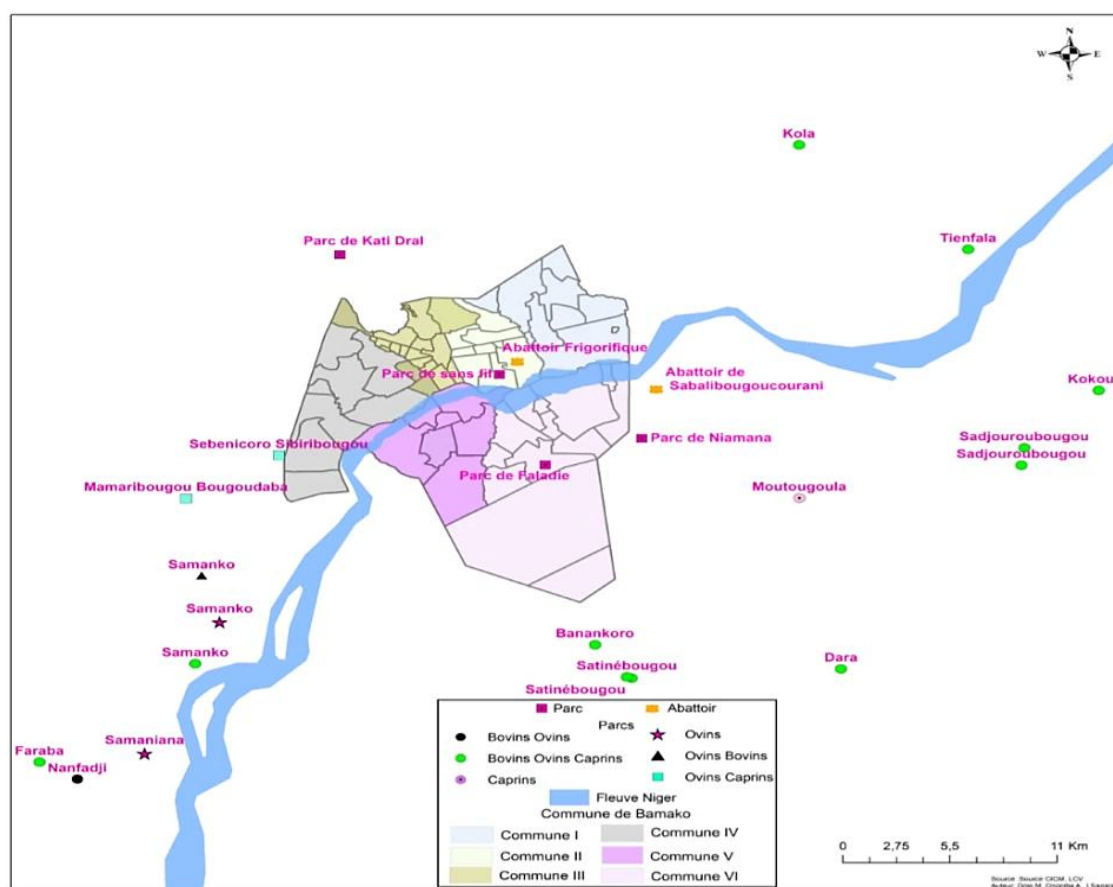


Figure 10 : Géolocalisation des sites d'étude

4.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale prospective qui s'est déroulée du 22 Août au 18 Septembre 2023.

4.3. Population d'étude

Les personnes asymptomatiques vivant sur les sites d'étude ou y exerçant une activité professionnelle ont constitué notre population d'étude.

4.4. Echantillonnage

Nous avons réalisé un échantillonnage exhaustif à partir des enfants et adultes éligibles. Pour le calcul de la taille de l'échantillon, nous avons utilisé la séroprévalence de 5,6% provenant d'une étude rétrospective menée au Mali [28].

$$n = Z^2 \times P(1 - P)/i^2$$

n = taille de l'échantillon

Z = 1,96 pour un niveau de confiance de 95%

P = Prévalence de 5,6%

i = Précision ou marge d'erreur

$$n = (1,96)^2 \times 0,056(1 - 0,056)/(0,014)^2$$

n = 1140 avec une majoration de 10%

4.4.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude les participants répondants aux critères suivants :

- Être résidant ou exerçant une activité professionnelle sur les sites de collecte ;
- Ne pas présenter de signes évocateurs d'une infection à *Orthohantavirus* ;
- Donner son consentement et / ou son assentiment pour participer à l'étude.

4.4.2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus :

- Toute personne ayant refusé de participer à l'étude

4.5. Variables de l'étude

Les variables incluses dans notre étude :

- **Variables socio-démographiques** : l'âge, le sexe, la profession et le contact avec les réservoirs.
- **Variables biologiques** : séropositivité IgM, IgG de l'infection à *Orthohantavirus* et la positivité à la RT-qPCR *Orthohantavirus*.

4.6. Déroulement de l'étude

Après l'accord des autorités administratives des sites choisis, la première étape a concerné l'imprégnation du projet par les mandataires pour les marchés à bétail et les fermes individuelles, les inspecteurs pour les abattoirs. Les mandataires ont servi de relais avec les responsables des sites et les personnes exerçant une activité professionnelle.

La deuxième étape a consisté à l'information des participants. Ils ont été interrogés sur le contact direct ou indirect avec les réservoirs. Le consentement et/ou l'assentiment de tous les

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako participants a été obtenu. Une fiche de consentement leur a été soumise et les données sociodémographiques et cliniques ont été collectées sur une tablette à l'aide du logiciel REDCap.

Les échantillons de sang veineux d'environ 5 mL sur tubes secs et EDTA ont été prélevés puis conservés entre 2-8 °C pour le transport au CICM.

Au laboratoire, les sérums et plasmas ont été aliquotés après centrifugation et conservés à -80°C.

4.7. Techniques de laboratoire

4.7.1. Détermination du taux d'anticorps

Nous avons utilisé le MagPix à travers la technologie Luminex xMAP[®] pour détecter les anticorps dirigés contre les protéines structurales de l'*Orthohantavirus*. Notre panel a utilisé cinq virus parmi lesquels les *Orthohantavirus*.

Le MagPix associe un circuit fluidique, un système mécanique, un système électronique, un système optique à des microbilles magnétiques et à une analyse informatique complexe pour réaliser des analyses quantitatives multiplex.

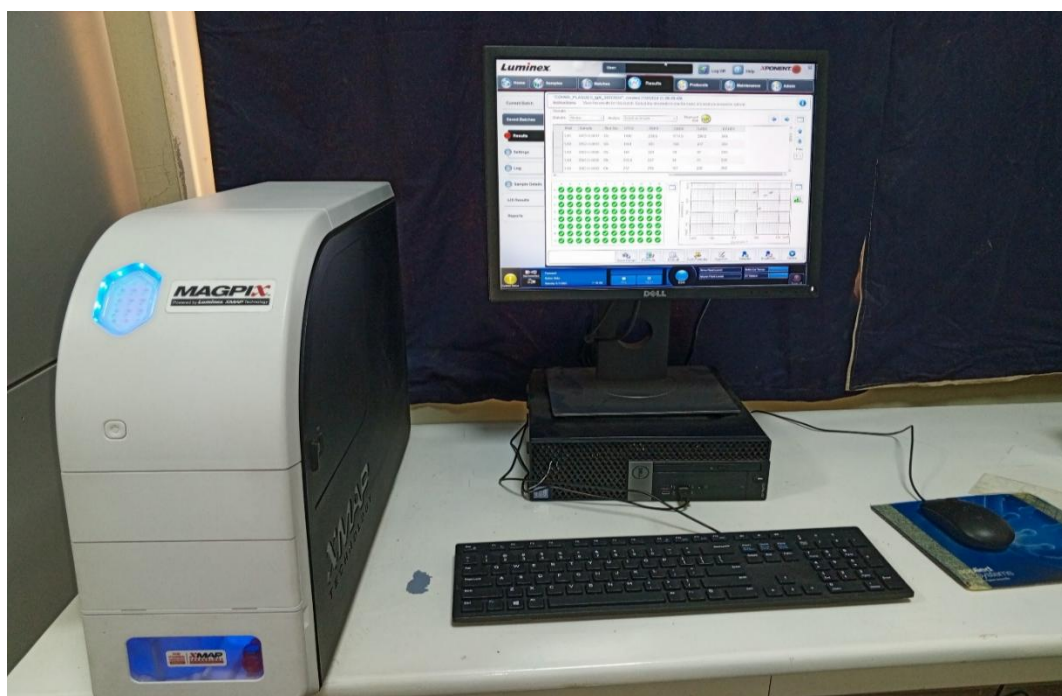


Figure 11 : Appareil MagPix

➤ Principe

Le système MagPix utilise les microsphères magnétiques à code couleur comme substrat sur lequel les tests sont effectués [172]. Deux fluorochromes (rouge et infrarouge) sont incorporés à l'intérieur des billes au moment de leur fabrication [173]. Les surfaces des microbilles sont couplées de manière covalente à une protéine ou un anticorps monoclonal

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako spécifique à l'analyte testé [174,175]. La nucléoprotéine recombinante de l'*Orthohantavirus hantanense* était l'antigène utilisé pour la détection des anticorps anti-hantavirus [176]. Lorsque les microbilles sont fixées sur une plaque de microtitration et mélangées à un échantillon biologique, les anticorps sont capturés sur la base d'une reconnaissance antigène-anticorps. Le complexe est immobilisé et l'anticorps est fixé. Les microbilles sont aspirées par une sonde et transportées par le circuit fluide dans la chambre de la caméra. Les microbilles sont extraites en une monocouche par l'aimant et maintenues en place afin qu'une image soit capturée. Elles sont exposées à une diode électroluminescente (DEL) rouge et une diode électroluminescente verte qui activent à la fois les colorants internes qui déterminent la signature de couleur de chaque bille et la fluorescence du rapporteur de la surface des microbilles [172].

Les billes excitées par le laser rouge à 633 nm vont réémettre une fluorescence rouge (675 nm) et infrarouge (> 712 nm). Chaque bille réémet d'une façon différente et sera identifiée par les intensités des deux fluorescences rouge et infrarouge enregistrées par un capteur à la sortie du flux [177]. La DEL rouge est chargée de classer les microbilles. Les filtres CL1 et CL2 permettent de catégoriser les microbilles en fonction de la signature de couleur et de les placer correctement sur la carte des billes ainsi que d'éliminer tous les doublets qui peuvent exister. Le laser vert, qui excite le fluorochrome qui est couplé au conjugué permet de détecter l'interaction antigène-anticorps se produisant à la surface de la bille. Généralement, il s'agit de la R-phycoérythrine qui, excitée à 532 nm réémet à 578 nm. La caméra CCD capturera une image de la molécule de détection fluorescente et le logiciel xPONENT®4.2 calcule l'intensité médiane de fluorescence (IMF) de chaque ensemble de région de billes.

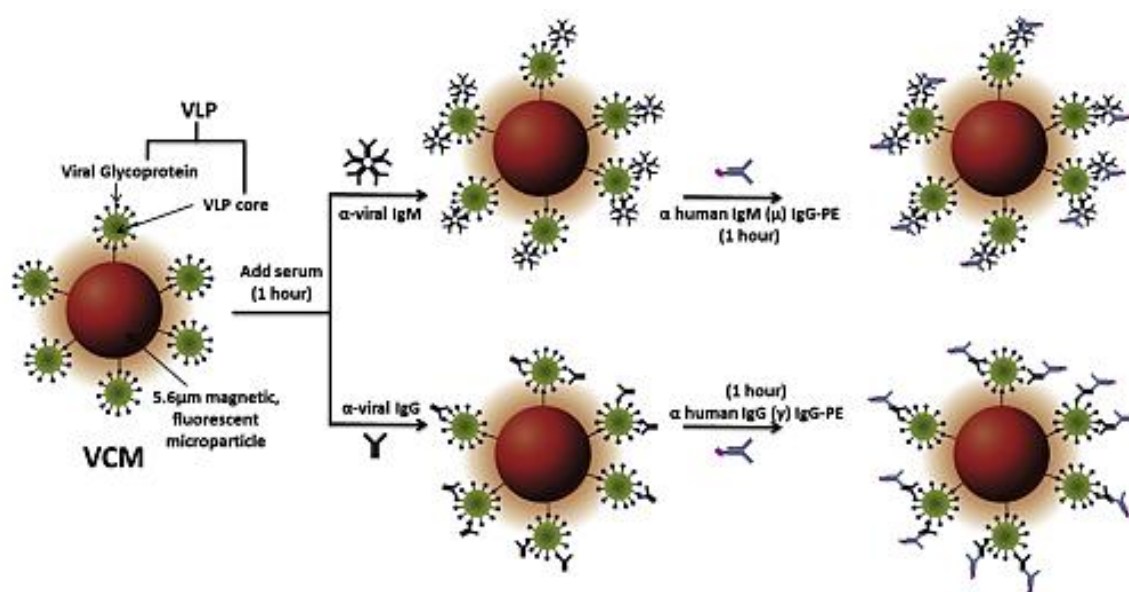


Figure 12 : Principe du MagPix [178].

❖ Procédure au laboratoire

La technique comporte quatre grandes étapes et des séries de lavage :

- Fixation des microbilles dans les puits de plaque
- Ajout des sérums dilués
- Lavage
- Ajout du conjugué
- Lavage
- Lecture (**procédure complète en annexe 1**)

❖ **Interprétation des résultats**

Critères de validation d'une plaque

- Quantité de billes détectées : **2000 / puits** et par analyte (**standard**) [179].
- Le rapport de la valeur moyenne de l'intensité médiane de fluorescence du contrôle positif sur la valeur moyenne de l'intensité médiane de fluorescence du contrôle négatif doit être \geq à 20.

Les échantillons, les contrôles négatif et positif ont été testés en duplicata. Les résultats ont été exprimés en moyenne de l'intensité médiane de fluorescence. L'interprétation des résultats des échantillons dépendait du rapport des valeurs moyennes de l'intensité médiane de fluorescence obtenue sur la valeur moyenne de l'intensité médiane de fluorescence du contrôle négatif :

- **Positif : \geq 20**
- **Négatif : $<$ 20**

Ce seuil de 20 a été fixé après des tests de séroneutralisation sur des échantillons ghanéens (données non publiées).

❖ **Equipement**

- L'instrument MAGPIX et accessoires
- Onduleur

❖ **Matériel /réactifs** (préparation et dilution des réactifs en **annexe 2** conformément aux recommandations du fabricant)

- Solution d'eau de Javel diluée entre 10% et 20%
- Solution d'éthanol à 70%
- PBST
- PBST-SK
- Tween-20
- Lait écrémé
- NaOH à 0,1N

- Eau distillée
- Papier aluminium
- Tube Eppendorf
- Scellant de plaque
- Plaque de test 96 puits
- Plaque aimantée
- Pipette monocanale et multicanale
- Minuteur
- Tube Falcon
- Balance électronique

4.7.2. Diagnostic moléculaire : RT-qPCR *Orthohantavirus*

La Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR) est une technique *in vitro* pour la réplication de l'ADN qui permet à une séquence cible d'ADN d'être sélectivement amplifiée en plusieurs copies. Elle consiste à une série de cycles comportant une étape de dénaturation, une étape d'hybridation et une étape d'élongation à différents niveaux de température.

La **RT-qPCR** est une technique dérivée de la PCR qui permet d'obtenir une grande quantité d'ADN à partir d'un échantillon d'ARN. L'ARN viral est retro-transcrit par la transcriptase inverse en ADN complémentaire (ADNc). Ce dernier est ensuite utilisé pour réaliser une PCR quantitative. Elle mesure le nombre d'amplicon et permet de suivre en temps réel le processus d'amplification en détectant la fluorescence émise par les produits de PCR néoformés.

❖ Principe :

Il est basé sur la détection et la quantification de la fluorescence émise par le fluorophore. La RT-qPCR nécessite des sondes hydrolysables à double marquage (Taqman) qui sont une séquence spécifique à l'ADN cible et des amorces spécifiques.

La sonde Taqman est liée de manière covalente à son extrémité 5' au fluorophore (molécule fluorescente) et son extrémité 3' au quencher. En absence de la réaction de PCR, il y a un FRET (Fluorescence par transfert d'énergie de résonance) entre le fluorophore et le quencher empêchant l'émission de la fluorescence. Après l'activation de la Taq et la dénaturation, la sonde et les amorces s'hybrident à des séquences spécifiques de l'ADNc. L'ADN polymérase va synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir de l'amorce en incorporant des désoxyribonucléotides. Pendant la phase d'élongation, l'ADN polymérase arrive au niveau de la sonde Taqman et utilise son activité exonucléase 5' pour cliver la sonde afin de créer un nouvel amplicon. Le fluorophore et le quencher sont séparés. Le fluorophore émet une fluorescence. Le signal de fluorescence est détecté par un photodétecteur. L'instrument peut surveiller et enregistrer l'augmentation de la fluorescence après chaque cycle générant un

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako tracé d'amplification. L'augmentation du signal fluorescent est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant la réaction de PCR.



Figure 13 : MIC PCR

❖ Procédure

- Extraction de l'ARN viral

Nous avons utilisé le kit QIAGEN pour l'extraction de l'ARN viral à partir du plasma selon les recommandations du fabricant (**protocole en annexe 3**).

- Préparation du mélange réactionnel (Master Mix) : (**annexe 4**)

❖ Interprétation des résultats

Le test PCR n'est valide que si le contrôle positif est positif et que le contrôle négatif est négatif. Les courbes doivent avoir un aspect sigmoïdal avec trois phases : une phase initiale, une phase exponentielle et une phase en plateau. Le Ct (**cycle threshold**) correspond au nombre de cycle nécessaire pour que le signal fluorescent détecté soit supérieur au bruit de fond.

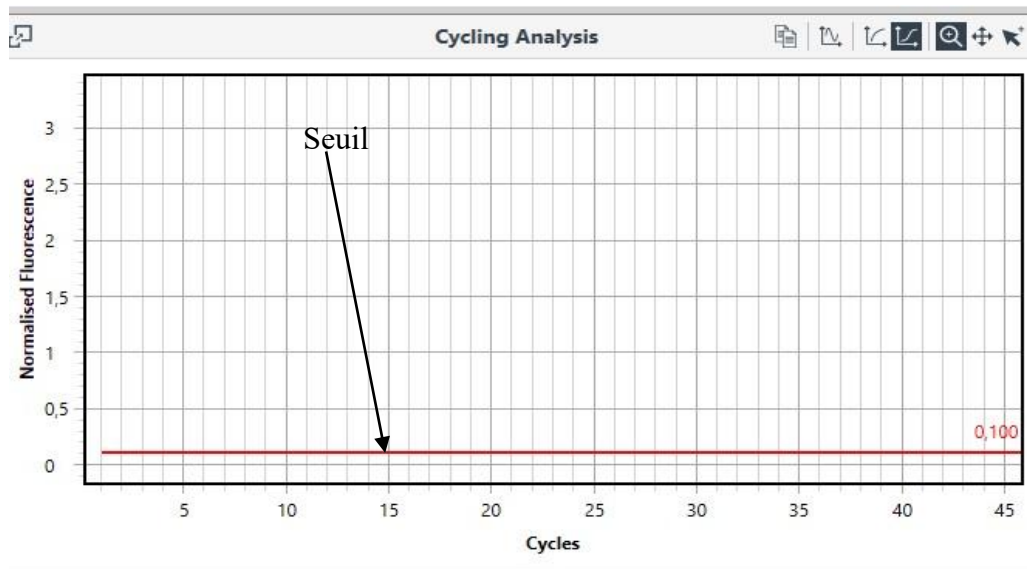


Figure 14 : Résultat négatif

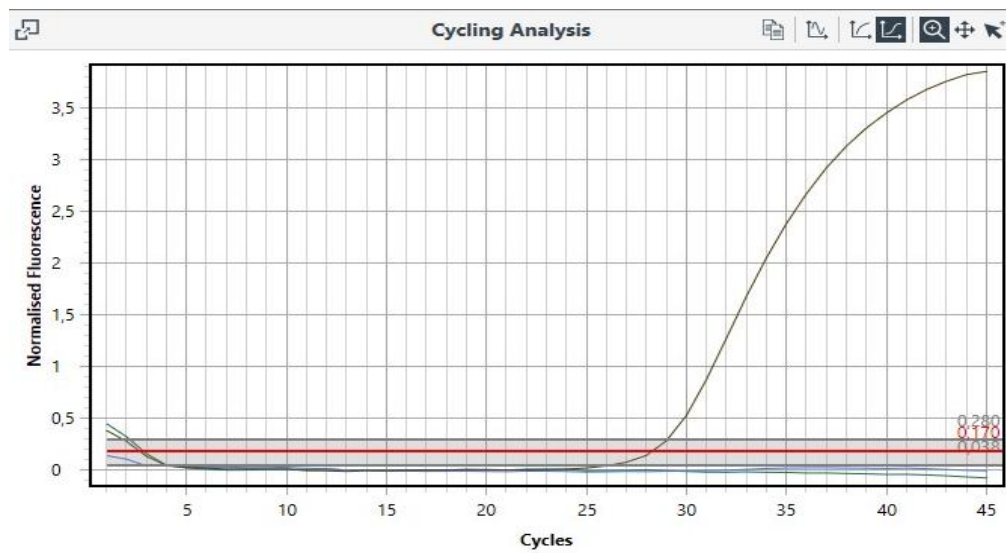


Figure 15 : Allure d'une courbe d'un contrôle positif

❖ **Equipement**

- MIC PCR
- Poste de sécurité microbiologique

❖ **Matériel /réactifs**

- Kit QIAGEN QIAmp Viral RNA Mini Kit
- Hotte à flux laminaire
- Centrifugeuse
- Vortexeur
- Onduleur
- Pipette monocanale et embouts avec filtre

- Microtubes
- Eau de Javel
- Ethanol (96-100%)

4.8. Gestion et analyse des données

Nos données ont été collectées à l'aide du logiciel REDCap, analysées avec le logiciel R (v4.5.0) et Excel (office 2021). La cartographie a été réalisée à l'aide du logiciel R (v4.5.2). Les résultats séropositifs ont été agrégés selon le type de site et la classe d'anticorps IgM ou IgG. Le nombre de cas positifs a été représenté sous forme de cercle. Le plan statistique suivant a été utilisé :

- **Statistique descriptive** : proportion, moyenne, écart-type
- **Statistique analytique** : test Exact de Fisher

Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

4.9. Considérations éthiques

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'USTTB sous le numéro N°2022/124/CE/USTTB.

Un numéro d'identification unique ne permettant pas d'identifier les participants a été attribué à chaque participant. Ce même numéro a été porté sur les échantillons biologiques. Nous avons respecté les bonnes pratiques de recherche clinique et de laboratoire.

5. RESULTATS

5.1. Résultats globaux

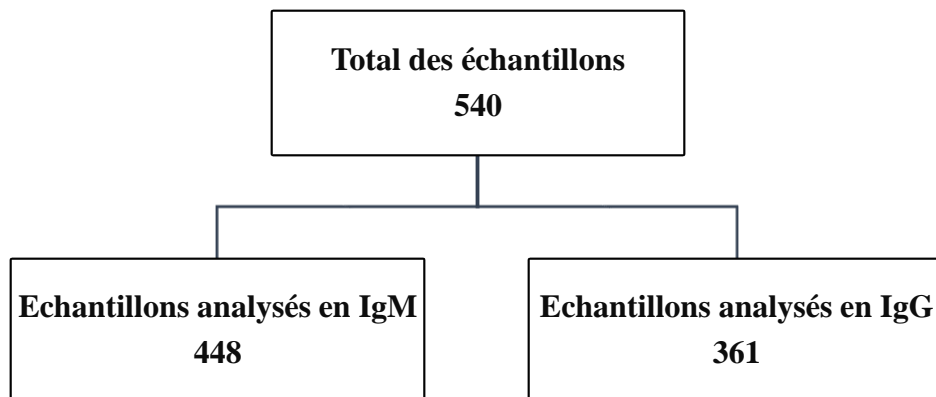


Figure 16 : Flowchart des participants à l'étude au test sérologique

Nous avons enregistré au total 540 participants. L'âge moyen était de $36,7 \pm 15$ ans. Le taux maximal d'anticorps IgM et IgG a été mis en évidence respectivement au marché à bétail et à l'abattoir. La séroprévalence IgM et IgG était respectivement 5,4% et 2,2% dans la population d'étude. Aucune virémie n'a été détectée parmi les échantillons séropositifs IgM à la RT-qPCR. Nous n'avons pas trouvé de lien statistiquement significatif entre la profession, l'âge et la séropositivité aux infections à *Orthohantavirus*.

5.2. Résultats descriptifs

Tableau II: Caractéristiques sociodémographiques des participants

Caractéristiques (N=540)	N (%)
Age (ans)	
6-14	26 (4,8)
15-40	309 (57)
41- 80	204 (38)
Sexe	
Masculin	473 (88)
Féminin	67 (12)
Profession	
Agent de transport du bétail/de la viande	15 (2,8)
Agent vétérinaire	14 (2,6)
Autre fonction	51 (9,4)
Boucher	141 (26)
Elève	31 (5,7)
Eleveur	99 (18)
Etudiant	6 (1,1)
Marchand	32 (5,9)
Marchand de bétail	77 (14)
Ménagère	23 (4,3)
Ouvrier	12 (2,2)
Rôtisseur	15 (2,8)
Technicien de surface abattoir	24 (4,4)

Les tranches d'âge de 15-40 ans et > 40 ans étaient les plus représentées avec respectivement 57% et 38 %. Le sexe masculin était 7 fois plus représenté avec une large représentation des bouchers et des éleveurs d'un point de vue professionnel soit 26% et 18% respectivement.

Tableau III: Répartition des participants en fonction de la zone d'étude

Zone d'étude	N (%)
Urbaine	399 (74)
Périurbaine	141 (26)
Total	540 (100)

Les participants résidaient en majorité dans la zone urbaine de Bamako soit 74 % de la population d'étude.

Tableau IV: Répartition des participants en fonction de l'exposition aux réservoirs

Exposition	N (%)
Contact avec les rongeurs	502 (93)
Contact avec les chauves-souris	112 (21)
Contact avec les rongeurs et les chauves-souris	109 (20)

La majorité des participants avaient un contact avec les rongeurs à 93% et les chauves-souris à 21%.

Tableau V: Répartition des participants selon la nature du site

Nature du site	N (%)
Marché à bétail	257 (47,6)
Abattoir	210 (38,9)
Ferme individuelle	73 (13,5)
Total	540

Une large proportion (47,6%) de nos participants provenaient des marchés à bétail.

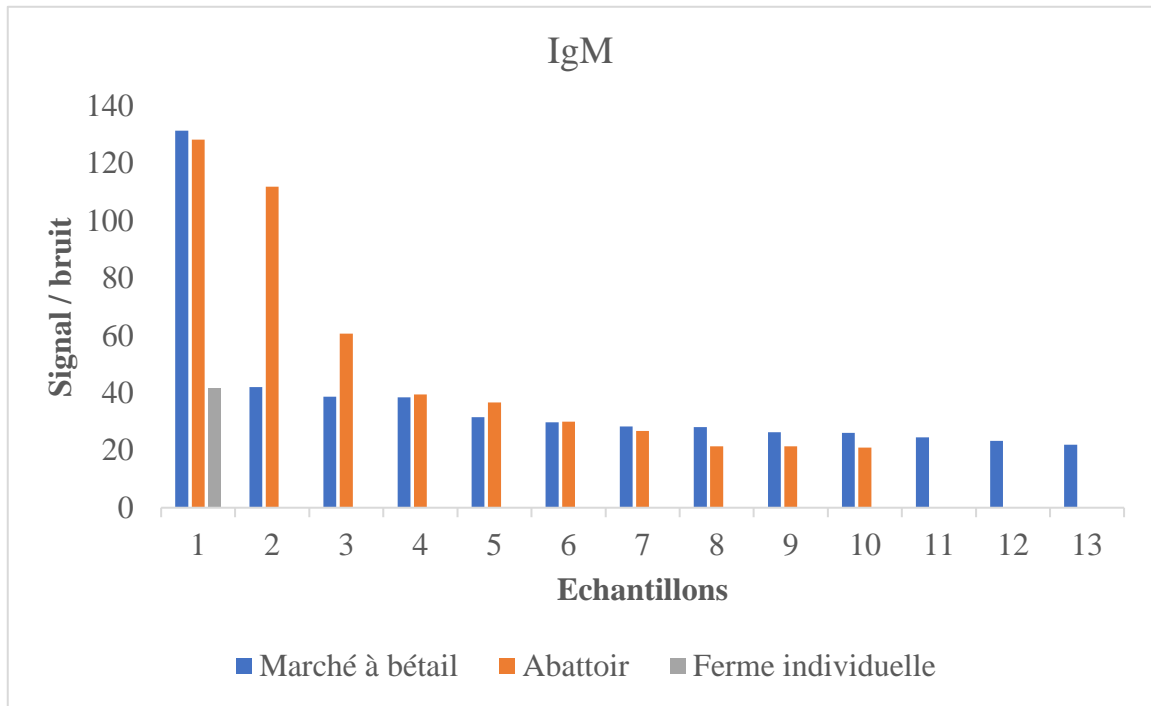


Figure 17 : Taux d’anticorps IgM dans la population asymptomatique selon la nature du site

Le taux d’IgM le plus élevé de la population d’étude a été observé dans le marché à bétail

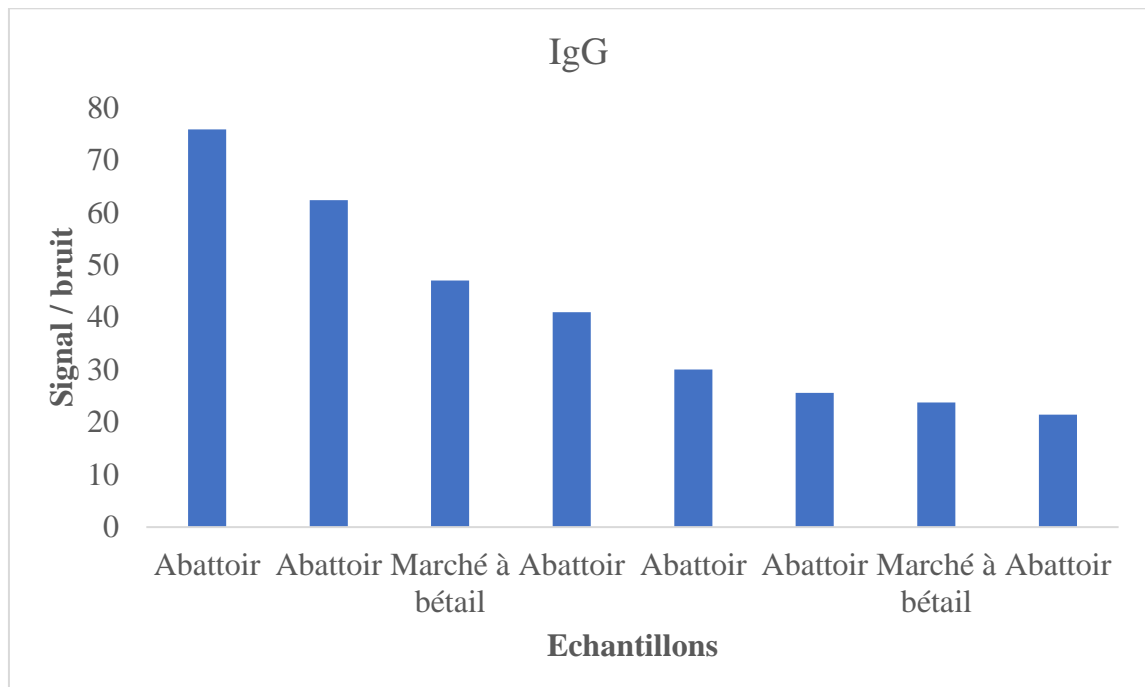


Figure 18 : Taux d’anticorps IgG dans la population asymptomatique selon la nature du site

Le taux le plus élevé de portage asymptomatique d’IgG anti-*Orthohantavirus* a été détecté à l’abattoir

Tableau VI: Fréquence des IgM dans la population d'étude

IgM	N (%)
Positif	24 (5,4)
Négatif	424 (94,6)
Total	448 (100)

La fréquence des IgM spécifiques aux *Orthohantavirus* était de 5,4%.

Tableau VII: Fréquence des IgG dans la population d'étude

IgG	N (%)
Positif	08 (2,2)
Négatif	353 (97,8)
Total	361 (100)

La fréquence des IgG spécifiques aux *Orthohantavirus* dans notre population d'étude était de 2,2%.

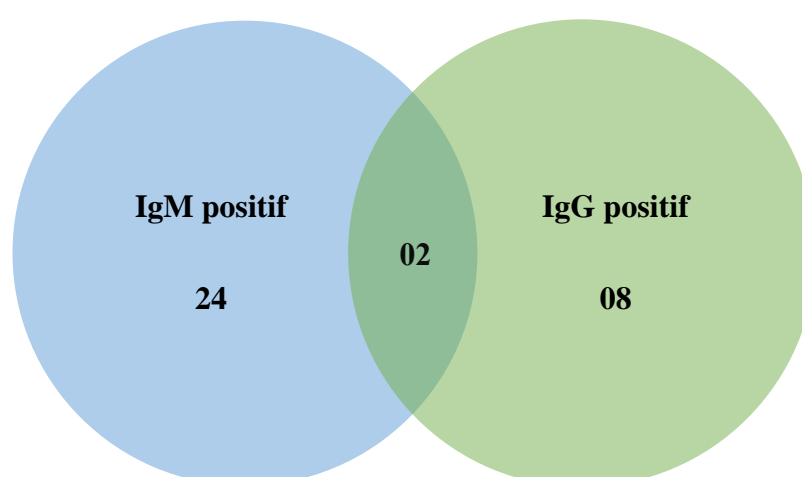


Figure 19 : Séropositivité concomitante IgM et IgG
02 échantillons avaient une positivité concomitante IgG et IgM.

5.3. Résultats analytiques

Tableau VIII: Fréquences des IgM et des IgG selon le type de site

Type de site	Anticorps	
	IgM positif	IgG positif
	N (%)	N (%)
Marché à bétail	13 (5,9)	02 (1,4)
Abattoir	10 (5,5)	06 (4,2)
Ferme individuelle	01 (2,2)	00 (00)
Total	24	08

IgM : Marché à bétail (n=221) ; Abattoir (n=181) ; Ferme individuelle (46)

IgG : Marché à bétail (n=146) ; Abattoir (n=142) ; Ferme individuelle (73)

Les proportions de fréquence en IgM et IgG les plus élevées ont été observées respectivement au marché à bétail et à l'abattoir.

Tableau IX: Séroprévalence des IgM selon la zone d'étude

Zone d'étude	Positif	Négatif
	N (%)	N (%)
Urbaine	21 (87,5)	329 (78)
Périurbaine	3 (12,5)	95 (22)
Total	24 (100)	424 (100)

Une proportion élevée de séroprévalence des IgM a été observée en milieu urbain de 87,5 %.

Tableau X: Séroprévalence des IgG selon la zone d'étude

Zone d'étude	Positif	Négatif
	N (%)	N (%)
Urbaine	7 (87,5)	235 (67)
Périurbaine	1 (12,5)	118 (33)
Total	8 (100)	353 (100)

La zone urbaine a enregistré une proportion plus élevée de séroprévalence des IgG de 87,5 %.

Tableau XI: Fréquence moléculaire de l'infection à *Orthohantavirus*

RT-qPCR	N (%)
Positif	0 (0)
Négatif	24(100)
Total	24 (100)

Les échantillons positifs IgM n'ont montré aucune virémie détectable à la RT-qPCR hantavirus.

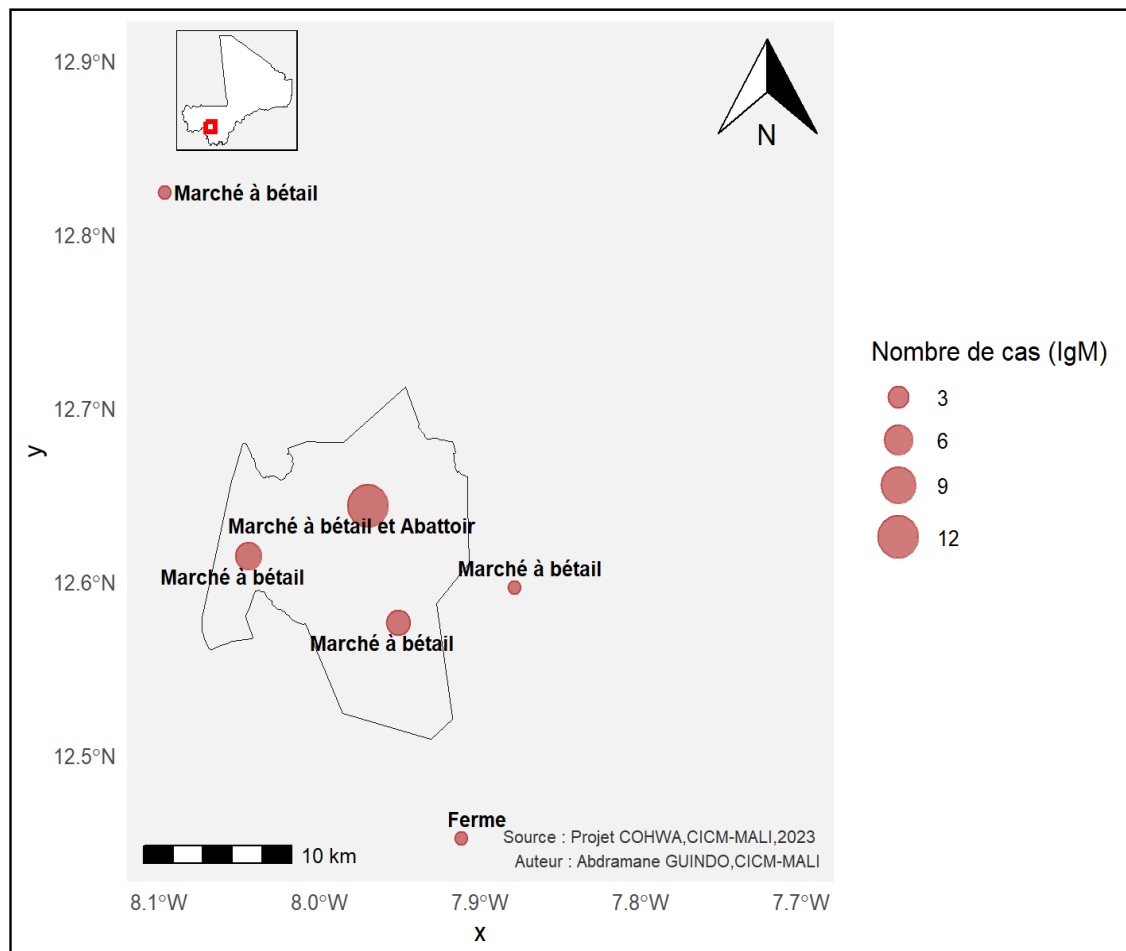


Figure 20 : Distribution spatiale des porteurs d'anticorps IgM spécifiques aux *Orthohantavirus*

Les marchés à bétail situés en zone urbaine de Bamako ont enregistré plus de cas de porteurs d'anticorps IgM spécifique aux hantavirus

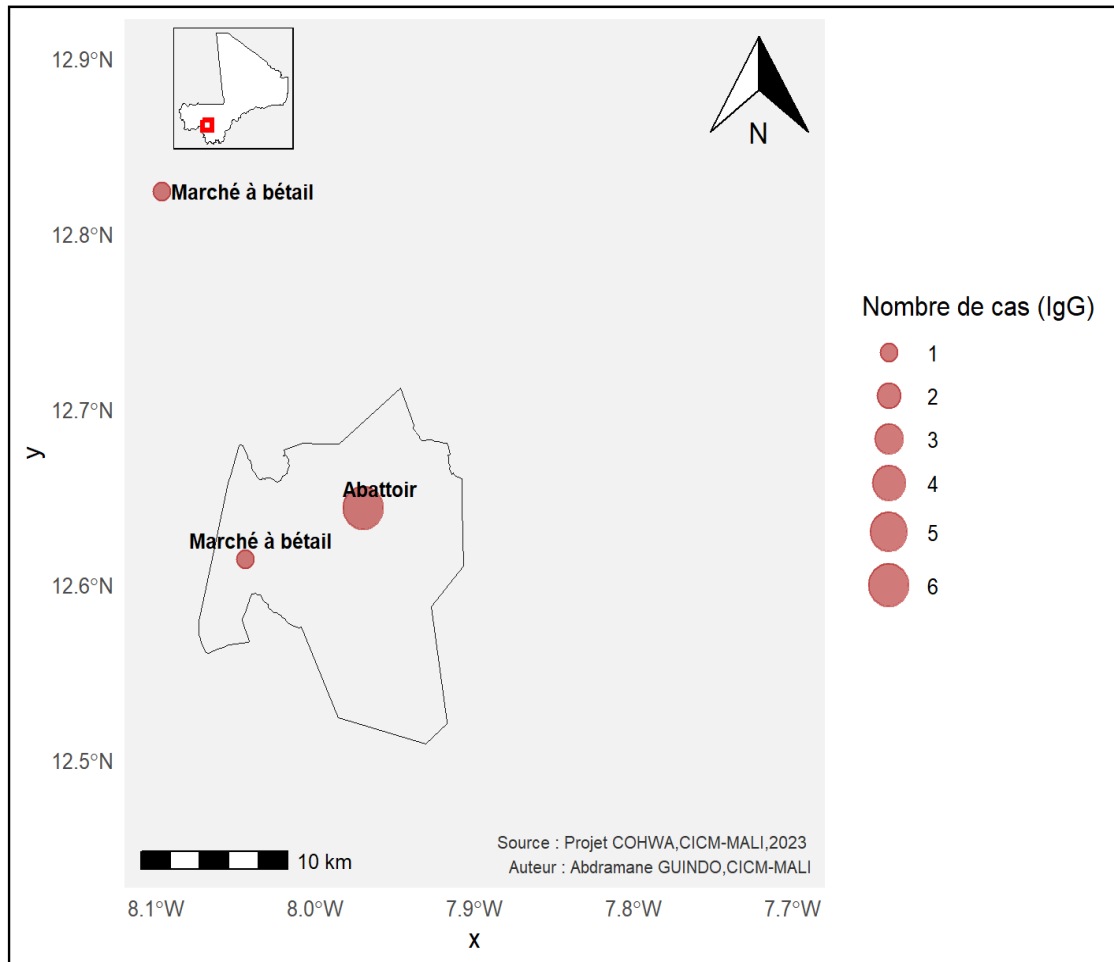


Figure 21 : Distribution spatiale des porteurs d'anticorps IgG spécifiques aux *Orthohantavirus*

Les porteurs d'anticorps spécifiques aux hantavirus sont concentrés au niveau des abattoirs en milieu urbain.

Tableau XII: Répartition du portage d'anticorps IgM et IgG en fonction de la profession

Profession	IgM positif	p-value	IgG positif	p-value
Agent vétérinaire	00		00	
Etudiant	00		00	
Ouvrier	00		00	
Rôtisseur	00		01	
Elève	01		01	
Ménagère	01		01	
Agent de transport bétail/viande	01	0,9	02	0,08
Autre fonction	02		01	
Marchand de bétail	02		00	
Marchand	03		00	
Eleveur	05		00	
Boucher	09		03	
Total	24		08	

L'analyse statistique de ce tableau montre qu'il n'y a aucun lien significatif entre la profession et la positivité IgG et IgM de l'infection aux hantavirus.

Tableau XIII: Fréquence de positivité des IgM et des IgG en fonction de l'âge

Tranche d'âge (ans)	IgM positif	p-value	IgG positif	p-value
6-14	01		00	
15-40	15	0,9	04	0,8
41- 80	08		04	

Nous n'avons trouvé aucun lien statistiquement significatif entre la tranche d'âge et le portage d'anticorps spécifiques aux hantavirus.

6. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer les prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain. Nous avons pour cela utilisé la technologie Luminex xMAP® et la RT-qPCR.

En effet, des études antérieures réalisées dans la sous-région ont mis la lumière sur le haut débit et la performance de la technologie Luminex Multiplex dans l'exploration sérologique des fièvres hémorragiques virales [175,176]. Pour la détermination du taux d'anticorps IgM, IgG et la détection du virus dans notre étude, nous avons utilisé le MagPix basé sur la technologie Luminex xMAP® et la RT-qPCR.

Nous avons observé que la population d'étude était jeune avec un âge moyen de $36,7 \pm 15$ ans qui était similaire à celui de l'étude réalisée par Witkowski P *et al* en 2015 en Côte d'Ivoire et en République Démocratique du Congo qui avaient rapporté un âge moyen de 35 ans. Cependant, une prédominance d'hommes (88%) a été observée dans notre étude contrairement aux études réalisées en Ethiopie, en Côte d'Ivoire et en République Démocratique du Congo respectivement en 2021 et 2015 qui avaient rapporté une prédominance de femmes respectivement 68,42% et 53% [25,180]. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que sur nos sites de collecte les principales activités menées (abattage, vente et transport de bétail) étaient pratiquées majoritairement par les hommes. Sur le plan professionnel, les bouchers étaient les plus représentés avec 26%. Ce résultat diffère de celui rapporté par Witkowski P *et al* en 2015 en Côte d'Ivoire et en République Démocratique du Congo qui avaient rapporté 40% d'agriculteurs [25]. Cette différence serait due à la variabilité des sites d'études conditionnant le type d'activité quotidienne.

Nous avons pour la première fois détecté d'un point de vue sérologique au Mali, l'infection à *Orthohantavirus* dans une population sans manifestations cliniques évocatrices de la maladie. Nous avons trouvé une prédominance du portage d'IgM spécifiques aux *Orthohantavirus* au niveau des marchés à bétail. Ceci dénote la circulation du virus et l'existence de potentiels foyers chauds de transmission d'infection à *Orthohantavirus*.

La séroprévalence IgM de 5,4% avec un (IC à 95% 3,5-7,9%) observée dans notre étude dépasse celle des études antérieures notamment de Witkowski *et al* en 2015 qui avaient rapporté une séroprévalence IgM de 1,32% (IC à 95% 1-2%). Quant au portage asymptomatique des IgG, nous avons rapporté une séroprévalence de 2,2% avec un (IC à 95% 0,7-3,7%) qui était similaire à celle rapportée par Sankhe S. *et al* en 2025 au Sénégal qui était de 1% (IC à 95% 0-3%) [176]. Ce résultat entre pays frontaliers ayant utilisé la technologie Luminex xMAP® pourrait s'expliquer par la similarité des populations d'étude et des réalités sociodémographiques. De même, le taux de portage d'anticorps IgG spécifiques

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako observé dans notre série est comparable à celui rapporté par Meheretu Y. *et al* en 2021 en Ethiopie où la séroprévalence des IgG était de 5,26% avec (IC à 95% 1,2-9,4%). Cela pourrait s'expliquer par le niveau d'exposition et la similarité entre les populations d'étude. Par contre Adesiyun A. *et al* en 2011 avaient rapporté une séroprévalence IgG de 11,4% (IC à 95% 7,4-15,5%) à Trinité-et-Tobago [181]. Cela pourrait s'expliquer par la méthode d'échantillonnage des échantillons testés.

Additionnellement ces résultats dénotent la nécessité d'un suivi et de la mise en place d'un système de surveillance des infections à *Orthohantavirus* dans les zones couplées à une évaluation de la réponse sérologique à *Orthohantavirus* chez les réservoirs qui constitue une limite majeure de notre étude. Il est à noter que l'impact de la saisonnalité de l'infection à *Orthohantavirus* chez l'homme sont des informations qui n'ont pu être collectées au cours de notre étude mais demeurent intéressantes pour une meilleure compréhension de l'infection et l'établissement d'un programme de contrôle de la maladie.

Le test RT-qPCR de 24 participants séropositifs IgM avec deux échantillons également IgG positifs n'a révélé aucune virémie détectable. Cela s'expliquerait par le prélèvement des échantillons après la phase virémique et les amorces utilisées qui étaient spécifiques à *Orthohantavirus hantanense*, *Orthohantavirus seoulense* et *Orthohantavirus tulaense*. Ce résultat évoque la possibilité de souches circulantes au Mali différentes des souches décrites dans la littérature soulignant la nécessité d'une investigation plus approfondie. L'utilisation d'une amorce pan-hantavirus permettrait d'isoler les hantavirus indigènes [19,20].

Une proportion plus élevée de cas séropositifs a été enregistrée en milieu urbain. Cela pourrait s'expliquer par une faible circulation des *Orthohantavirus* en périphérie de la ville en accord avec l'étude de Garona J. *et al* en 2025 qui avait trouvé l'absence de l'*Orthohantavirus seoulense* dans les périphéries de la ville de Bamako [29].

L'association entre la profession, l'âge et la séropositivité aux infections à *Orthohantavirus* n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$) dans notre étude en accord avec celles de Meheretu Y. *et al* en 2021 et Adesiyun A. *et al* en 2011 respectivement en Ethiopie et à Trinité-et-Tobago [180,181]. Ce résultat pourrait s'expliquer par la faible proportion de séroprévalence observée dans notre étude.

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

Nous avons pour la première fois détectée dans la population asymptomatique à risque en utilisant la technologie Luminex, des anticorps spécifiques aux *Orthohantavirus* avec une forte prévalence des IgM.

Le couplage de l'évaluation de la séoprévalence de l'infection à *Orthohantavirus* chez les réservoirs, la détermination des foyers chauds de transmission et l'extension du panel d'investigation des fièvres hémorragiques virales contribueraient à la mise en place d'un système de surveillance des fièvres hémorragiques dans une perspective de contrôle des zoonoses au Mali.

7.2. Recommandations

❖ Aux chercheurs

- Mener des investigations plus approfondies sur la détection moléculaire des hantavirus ;
- Evaluer la séroprévalence des infections à hantavirus chez les réservoirs ;
- Identifier les foyers de risque des infections à hantavirus à travers une surveillance épidémiologique et génomique.

❖ A la population

- Se protéger contre l'exposition aux rongeurs ;
- Eviter les contacts avec les chauves-souris et leurs excréments.

8. REFERENCES

1. Koehler FC, Di Cristanziano V, Späth MR, Hoyer-Allo KJR, Wanken M, Müller RU, Burst V. The kidney in hantavirus infection—epidemiology, virology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Clin Kidney J.* 29 janv 2022;15(7):1231-52.
2. Kuhn JH, Schmaljohn CS. A Brief History of Bunyaviral Family Hantaviridae. *Diseases.* mars 2023;11(1). 3. Chen RX, Gong HY, Wang X, Sun MH, Ji YF, Tan SM, Chen JM, Shao JW, Liao M. Zoonotic Hantaviridae with Global Public Health Significance. *Viruses.* 8 août 2023;15(8):1705.
4. Bradfute SB, Calisher CH, Klempa B, Klingström J, Kuhn JH, Laenen L, Tischler ND, Maes P. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hantaviridae 2024. *J Gen Virol.* 2024;105(4):001975.
5. Sehgal A, Mehta S, Sahay K, Martynova E, Rizvanov A, Baranwal M, Chandy S, Khaiboullina S, Kabwe E, Davidyuk Y. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Asia: History, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Viruses.* 18 févr 2023;15(2):561.
6. Vaheri A, Henttonen H, Voutilainen L, Mustonen J, Sironen T, Vapalahti O. Hantavirus infections in Europe and their impact on public health. *Rev Med Virol.* 2013;23(1):35-49.
7. Liu R, Ma H, Shu J, Zhang Q, Han M, Liu Z, Jin X, Zhang F, Wu X. Vaccines and Therapeutics Against Hantaviruses. *Front Microbiol.* 30 janv 2020;10:2989.
8. Brocato RL, Hooper JW. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. *Viruses.* juill 2019;11(7):7.
9. Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW, Klempa B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* mars 2015;64:128-36.
10. Moore RA, Griffen D. Hantavirus Pulmonary Syndrome. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513243/> PubMed PMID: 30020615.
11. Mattar S, Guzmán C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther.* août 2015;13(8):939-46.

12. Noack D, Goeijenbier M, Reusken CBEM, Koopmans MPG, Rockx BHG. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. *Front Cell Infect Microbiol.* 4 août 2020;10:545904.
13. Munir N, Jahangeer M, Hussain S, Mahmood Z, Ashiq M, Ehsan F, Akram M, Ali Shah SM, Riaz M, Sana A. Hantavirus diseases pathophysiology, their diagnostic strategies and therapeutic approaches: A review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* janv 2021;48(1):20-34.
14. Singh S, Numan A, Sharma D, Shukla R, Alexander A, Jain GK, Ahmad FJ, Kesharwani P. Epidemiology, virology and clinical aspects of hantavirus infections: an overview. *Int J Environ Health Res.* août 2022;32(8):1815-26.
15. Watson DC, Sargianou M, Papa A, Chra P, Starakis I, Panos G. Epidemiology of Hantavirus infections in humans: A comprehensive, global overview. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 1 août 2014 [cité 2 janv 2025]. Located at: world. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/1040841X.2013.783555>
16. Hantavirus infection - Annual Epidemiological Report for 2020 [Internet]. 2023 [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hantavirus-infection-annual-epidemiological-report-2020>
17. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 1 avr 2019;21:e6-16.
18. Tortosa F, Perre F, Tognetti C, Lossetti L, Carrasco G, Guaresti G, Iglesias A, Espasandin Y, Izcovich A. Seroprevalence of hantavirus infection in non-epidemic settings over four decades: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 19 sept 2024;24:2553.
19. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Denys C, Koivogui L, ter Meulen J, Krüger DH. Hantavirus in African Wood Mouse, Guinea. *Emerg Infect Dis.* mai 2006;12(5):838-40.
20. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, Auste B, Aniskin V, Meisel H, Barrière P, Koivogui L, Meulen J ter, Krüger DH. Novel Hantavirus Sequences in Shrew, Guinea. *Emerg Infect Dis.* mars 2007;13(3):520.

21. Diagne MM, Dieng I, Granjon L, Lucaccioni H, Sow A, Ndiaye O, Faye M, Bâ K, Bâ Y, Diallo M, Faye O, Duplantier JM, Diallo M, Handschumacher P, Faye O, Sall AA. Seoul Orthohantavirus in Wild Black Rats, Senegal, 2012–2013. *Emerg Infect Dis.* oct 2020;26(10):2460-4.
22. Kang HJ, Kadjo B, Dubey S, Jacquet F, Yanagihara R. Molecular evolution of Azagny virus, a newfound hantavirus harbored by the West African pygmy shrew (*Crocidura obscurior*) in Côte d'Ivoire. *Virology*. 28 juill 2011;8:373.
23. Castel G, Kant R, Badou S, Etougbétché J, Dossou HJ, Gauthier P, Houéménou G, Smura T, Sironen T, Dobigny G. Genetic Characterization of Seoul Virus in the Seaport of Cotonou, Benin. *Emerg Infect Dis.* oct 2021;27(10):2704-6.
24. Witkowski PT, Klempa B, Ithete NL, Auste B, Mfuné JKE, Hoveka J, Matthee S, Preiser W, Kruger DH. Hantaviruses in Africa. *Virus Res.* 17 juill 2014;187:34-42.
25. Witkowski PT, Leendertz SAJ, Auste B, Akoua-Koffi C, Schubert G, Klempa B, Muyembe-Tamfum JJ, Karhemere S, Leendertz FH, Krüger DH. Human seroprevalence indicating hantavirus infections in tropical rainforests of Côte d'Ivoire and Democratic Republic of Congo. *Front Microbiol.* 21 mai 2015;6.
26. Coulaud X, Chouaib E, Georges AJ, Rollin P, Gonzalez JP. First human case of haemorrhagic fever with renal syndrome in the Central African Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81(4):686.
27. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol.* 3 févr 2016;6:1.
28. Safronetz D, Sacko M, Sogoba N, Rosenke K, Martellaro C, Traoré S, Cissé I, Maiga O, Boisen M, Nelson D, Oottamasathien D, Millett M, Garry RF, Branco LM, Doumbia S, Feldmann H, Traoré MS. Vectorborne Infections, Mali. *Emerg Infect Dis.* févr 2016;22(2):340-2.
29. Garona J, Berard A, Tatard C, Kwasiborski A, Gauthier P, Atteynine SA, Hourdel V, Eusebe A, Diagne C, Caro V, Brouat C, Charbonnel N, Sauvage V, Granjon L, Castel G. Detection of two zoonotic pathogens, Seoul orthohantavirus and pathogenic *Leptospira*, in rats of Bamako, Mali (2021–2023). *One Health.* 23 mai 2025;20:101085.

30. Bradfute SB, Calisher CH, Klempa B, Klingström J, Kuhn JH, Laenen L, Tischler ND, Maes P. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hantaviridae 2024. *J Gen Virol.* 8 avr 2024;105(4):001975.
31. Noh JY, Jung J, Song JW. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Infect Chemother.* déc 2019;51(4):405-13.
32. Smadel JE. Epidemic Hemorrhagic Fever. *Am J Public Health Nations Health.* oct 1953;43(10):1327-30. PubMed PMID: 13092304; PubMed Central PMCID: PMC1620469.
33. Gajdusek DC. [Epidemic hemorrhagic fever]. *Klin Wochenschr.* 1 août 1956;34(29-30):769-77.
34. French GR, Foulke RS, Brand OA, Eddy GA, Lee HW, Lee PW. Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science.* 6 mars 1981;211(4486):1046-8.
35. Van Hook CJ. Hantavirus Pulmonary Syndrome—The 25th Anniversary of the Four Corners Outbreak. *Emerg Infect Dis.* nov 2018;24(11):2056-60.
36. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters CJ. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science.* 5 nov 1993;262(5135):914-7.
37. Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N, Yamada T, Nolte K, Zumwalt R, MacInnes K, Myers G. A novel hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the southwestern United States: evolutionary relationships to known hantaviruses. *J Virol.* févr 1994;68(2):592.
38. Muyangwa M, Martynova EV, Khaiboullina SF, Morzunov SP, Rizvanov AA. Hantaviral Proteins: Structure, Functions, and Role in Hantavirus Infection. *Front Microbiol.* 27 nov 2015;6:154866.
39. Vergote V, Laenen L, Mols R, Augustijns P, Van Ranst M, Maes P. Chloroquine, an Anti-Malaria Drug as Effective Prevention for Hantavirus Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 15 mars 2021;11.
40. Meier K, Thorkelsson SR, Quemin ERJ, Rosenthal M. Hantavirus Replication Cycle-An Updated Structural Virology Perspective. *Viruses.* 6 août 2021;13(8):1561.

41. Klingström J, Ahlm C. Hantavirus protein interactions regulate cellular functions and signaling responses. *Expert Rev Anti Infect Ther.* janv 2011;9(1):33-47.
42. Parvate A, Williams EP, Taylor MK, Chu YK, Lanman J, Saphire EO, Jonsson CB. Diverse Morphology and Structural Features of Old and New World Hantaviruses. *Viruses.* sept 2019;11(9):9.
43. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, Mustonen J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol.* août 2013;11(8):539-50.
44. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Haemost.* 28 nov 2017;102:1030-41.
45. Hägele S, Müller A, Nussbag C, Reiser J, Zeier M, Krautkrämer E. Motility of human renal cells is disturbed by infection with pathogenic hantaviruses. *BMC Infect Dis.* 12 déc 2018;18:645.
46. Pizarro E, Navarrete M, Mendez C, Zaror L, Mansilla C, Tapia M, Carrasco C, Salazar P, Murua R, Padula P, Otth C, Rodríguez EM. Immunocytochemical and Ultrastructural Evidence Supporting That Andes Hantavirus (ANDV) Is Transmitted Person-to-Person Through the Respiratory and/or Salivary Pathways. *Front Microbiol.* 10 janv 2020;10:2992.
47. Terajima M, Hendershot JD, Kariwa H, Koster FT, Hjelle B, Goade D, DeFronzo MC, Ennis FA. High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis.* déc 1999;180(6):2030-4.
48. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular Entry of Hantaviruses Which Cause Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Is Mediated by β 3 Integrins. *J Virol.* mai 1999;73(5):3951-9. PubMed PMID: 10196290; PubMed Central PMCID: PMC104173.
49. Gavrilovskaya IN, Shepley M, Shaw R, Ginsberg MH, Mackow ER. β 3 integrins mediate the cellular entry of hantaviruses that cause respiratory failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 juin 1998;95(12):7074-9. PubMed PMID: 9618541; PubMed Central PMCID: PMC22743.

50. Jin M, Park J, Lee S, Park B, Shin J, Song KJ, Ahn TI, Hwang SY, Ahn BY, Ahn K. Hantaan virus enters cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis. *Virology*. 1 mars 2002;294(1):60-9.
51. Chiang CF, Flint M, Lin JMS, Spiropoulou CF. Endocytic Pathways Used by Andes Virus to Enter Primary Human Lung Endothelial Cells. *PLoS ONE*. 25 oct 2016;11(10):e0164768.
52. Mittler E, Dieterle ME, Kleinfelder LM, Slough MM, Chandran K, Jangra RK. Hantavirus entry: Perspectives and recent advances. *Adv Virus Res*. 2019;104:185-224.
53. Kleinfelder LM, Jangra RK, Jae LT, Herbert AS, Mittler E, Stiles KM, Wirchnianski AS, Kielian M, Brummelkamp TR, Dye JM, Chandran K. Haploid Genetic Screen Reveals a Profound and Direct Dependence on Cholesterol for Hantavirus Membrane Fusion. *mBio*. 30 juin 2015;6(4):e00801-15.
54. Petazzi RA, Koikkarah AA, Tischler ND, Chiantia S. Detection of Envelope Glycoprotein Assembly from Old World Hantaviruses in the Golgi Apparatus of Living Cells. *J Virol*. 25 nov 2020. Located at: 1752 N St., N.W., Washington, DC.
55. Löber C. The Hantaan Virus Glycoprotein Precursor Is Cleaved at the Conserved Pentapeptide WAASA. *Virology*. 25 oct 2001;289(2):224-9.
56. Mir S. Hantavirus Induced Kidney Disease. *Front Med*. 2021;8:795340.
57. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, Mustonen J. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol*. août 2013;11(8):539-50.
58. Kabwe E, Davidiyuk Y, Shamsutdinov A, Garanina E, Martynova E, Kitaeva K, Malisheni M, Isaeva G, Savitskaya T, Urbanowicz RA, Morzunov S, Katongo C, Rizvanov A, Khaiboullina S. Orthohantaviruses, Emerging Zoonotic Pathogens. *Pathogens*. sept 2020;9(9):9.
59. Dekonenko A, Yakimenko V, Ivanov A, Morozov V, Nikitin P, Khasanova S, Dzagurova T, Tkachenko E, Schmaljohn C. Genetic similarity of Puumala viruses found in Finland and western Siberia and of the mitochondrial DNA of their rodent hosts suggests a common evolutionary origin. *Infect Genet Evol*. 1 nov 2003;3(4):245-57.

60. Ramsden C, Holmes EC, Charleston MA. Hantavirus evolution in relation to its rodent and insectivore hosts: no evidence for codivergence. *Mol Biol Evol.* janv 2009;26(1):143-53.
61. Souza WM, Bello G, Amarilla AA, Alfonso HL, Aquino VH, Figueiredo LTM. Phylogeography and evolutionary history of rodent-borne hantaviruses. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* janv 2014;21:198-204.
62. Abudurexiti A, Adkins S, Alioto D, Alkhovsky SV, Avšič-Županc T, Ballinger MJ, Bente DA, Beer M, Bergeron É, Blair CD, Briese T, Buchmeier MJ, Burt FJ, Calisher CH, Cháng C, Charrel RN, Choi IR, Clegg JCS, Torre JC de la, Lamballerie X de, Dèng F, Serio FD, Digiaro M, Drebot MA, Duàn X, Ebihara H, Elbeaino T, Ergünay K, Fulhorst CF, Garrison AR, Gão GF, Gonzalez JPJ, Groschup MH, Günther S, Haenni AL, Hall RA, Hepojoki J, Hewson R, Hú Z, Hughes HR, Jonson MG, Junglen S, Klempa B, Klingström J, Kòu C, Laenen L, Lambert AJ, Langevin SA, Liu D, Lukashevich IS, Luò T, Lǚ C, Maes P, Souza WM de, Marklewitz M, Martelli GP, Matsuno K, Mielke-Ehret N, Minutolo M, Mirazimi A, Moming A, Mühlbach HP, Naidu R, Navarro B, Nunes MRT, Palacios G, Papa A, Pauvolid-Corrêa A, Pawęska JT, Qiáo J, Radoshitzky SR, Resende RO, Romanowski V, Sall AA, Salvato MS, Sasaya T, Shěn S, Shí X, Shirako Y, Simmonds P, Sironi M, Song JW, Spengler JR, Stenglein MD, Sū Z, Sūn S, Táng S, Turina M, Wáng B, Wáng C, Wáng H, Wáng J, Wèi T, Whitfield AE, Zerbini FM, Zhāng J, Zhāng L, Zhāng Y, Zhang YZ, Zhāng Y. Taxonomy of the order Bunyavirales: update 2019. *Arch Virol.* 7 mai 2019;164(7):1949.
63. Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin.* févr 2017;32(1):32-43.
64. Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus Infections in Humans and Animals, China. *Emerg Infect Dis.* août 2010;16(8):1195-203.
65. Yan L, Fang LQ, Huang HG, Zhang LQ, Feng D, Zhao WJ, Zhang WY, Li XW, Cao WC. Landscape Elements and Hantaan Virus-related Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* sept 2007;13(9):1301-6.
66. Tkachenko E, Kurashova S, Balkina A, Ivanov A, Egorova M, Leonovich O, Popova Y, Teodorovich R, Belyakova A, Tkachenko P, Trankvilevsky D, Blinova E, Ishmukhametov A, Dzagurova T. Cases of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Russia during 2000–2022. *Viruses.* juill 2023;15(7):7.

67. Chandy S, Yoshimatsu K, Ulrich RG, Mertens M, Okumura M, Rajendran P, John GT, Balraj V, Muliyl J, Mammen J, Abraham P, Arikawa J, Sridharan G. Seroepidemiological study on hantavirus infections in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 janv 2008;102(1):70-4.
68. Chandy S, Mitra S, Sathish N, Vijayakumar TS, Abraham OC, Jesudason MV, Abraham P, Yoshimatsu K, Arikawa J, Sridharan G. A pilot study for serological evidence of hantavirus infection in human population in south India. *Indian J Med Res.* sept 2005;122(3):211-5. PubMed PMID: 16251777.
69. Clement J, Maes P, Muthusethupathi M, Nainan G, van Ranst M. First evidence of fatal hantavirus nephropathy in India, mimicking leptospirosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mars 2006;21(3):826-7.
70. Noh JY, Cheong HJ, Song JY, Kim WJ, Song KJ, Klein TA, Lee SH, Yanagihara R, Song JW. Clinical and Molecular Epidemiological Features of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Korea over a 10-year Period. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* sept 2013;58(1):11-7.
71. Clement J, LeDuc JW, Lloyd G, Reynes JM, McElhinney L, Van Ranst M, Lee HW. Wild Rats, Laboratory Rats, Pet Rats: Global Seoul Hantavirus Disease Revisited. *Viruses.* juill 2019;11(7):7.
72. Lin XD, Guo WP, Wang W, Zou Y, Hao ZY, Zhou DJ, Dong X, Qu YG, Li MH, Tian HF, Wen JF, Plyusnin A, Xu J, Zhang YZ. Migration of Norway Rats Resulted in the Worldwide Distribution of Seoul Hantavirus Today. *J Virol.* 15 janv 2012;86(2):972-81.
73. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, von Bonsdorff CH, Vuorimies J, Manni T, Penttinen K, Oker-Blom N, Lähdevirta J. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis.* févr 1980;141(2):131-4.
74. Gajdusek DC. Virus hemorrhagic fevers. Special reference to hemorrhagic fever with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever). *J Pediatr.* juin 1962;60:841-57.
75. IUCN Red List of Threatened Species [Internet]. [cité 5 janv 2025]. The IUCN Red List of Threatened Species. Disponible sur: <https://www.iucnredlist.org/en>

76. Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J, Dzagurova TK, Henttonen H, Heyman P, Jakob F, Kruger DH, Maes P, Papa A, Tkachenko EA, Ulrich RG, Vapalahti O, Vaheri A. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. *Arch Virol.* 23 oct 2012;158(3):521.
77. Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, Jeske K, Kuhns M, Weiss S, Ulrich RG, Krüger DH. Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg Infect Dis.* avr 2021;27(4):1232-4.
78. Reynes JM, Carli D, Boukezia N, Debruyne M, Herti S. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Eurosurveillance.* 17 déc 2015;20(50):30095.
79. Zelená H, Mrázek J, Kuhn T. Tula Hantavirus Infection in Immunocompromised Host, Czech Republic - Volume 19, Number 11—November 2013 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC* [Internet].
80. CDC. Hantavirus [Internet]. 2024 [cité 11 janv 2025]. About Hantavirus. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hantavirus/about/index.html>
81. Warner BM, Dowhanik S, Audet J, Grolla A, Dick D, Strong JE, Kobasa D, Lindsay LR, Kobinger G, Feldmann H, Artsob H, Drebot MA, Safronetz D. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome in Canada. *Emerg Infect Dis.* déc 2020;26(12):3020-4.
82. CDC. Hantavirus [Internet]. 2024 [cité 13 janv 2025]. Reported Cases of Hantavirus Disease. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hantavirus/data-research/cases/index.html>
83. Alonso DO, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, Filomarino N, Quipildor M, Biondo E, Fortunato E, Bellomo C, Martínez VP. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina [Internet].
84. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, Padula PJ. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis.* déc 2005;11(12):1848-53.
85. Martínez VP, Di Paola N, Alonso DO, Pérez-Sautu U, Bellomo CM, Iglesias AA, Coelho RM, López B, Periolo N, Larson PA, Nagle ER, Chitty JA, Pratt CB, Díaz J, Cisterna D, Campos J, Sharma H, Digheero-Kemp B, Biondo E, Lewis L, Anselmo C, Olivera CP, Pontoriero F, Lavarra E, Kuhn JH, Strella T, Edelstein A, Burgos MI, Kaler M, Rubinstein A, Kugelman JR, Sanchez-Lockhart M, Perandonnes C, Palacios G. « Super-

- Spreaders » and Person-to-Person Transmission of Andes Virus in Argentina. *N Engl J Med*. 3 déc 2020;383(23):2230-41.
86. Armien B, Muñoz C, Cedeño H, Salazar JR, Salinas TP, González P, Trujillo J, Sánchez D, Mariñas J, Hernández A, Cruz H, Villarreal LY, Grimaldo E, González S, Nuñez H, Hesse S, Rivera F, Edwards G, Chong R, Mendoza O, Meza M, Herrera M, Kant R, Esquivel R, Estripeaut D, Serracin D, Denis B, Robles E, Mendoza Y, Gonzalez G, Tulloch F, Pascale JM, Dunnun JL, Cook JA, Armien AG, Gracia F, Guerrero GA, de Mosca I. Hantavirus in Panama: Twenty Years of Epidemiological Surveillance Experience. *Viruses*. 19 juin 2023;15(6):1395.
87. Saluzzo JF, Digoutte JP, Adam F, Bauer SP, McCormick JB. Serological evidence for Hantaan-related virus infection in rodents and in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985;79(6):874-5.
88. Tomori O, Morikawa S, Matsuura Y, Kitamura T. Antibody to Japanese strain of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) virus in Nigerian sera. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80(6):1008-9.
89. Présence d'anticorps contre le Hantavirus dans les populations de rats et d'humains de Djibouti - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101667/>
90. Serological evidence of human hantavirus infections in Guinea, West Africa - PubMed [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187741/>
91. Botros BA, Sobh M, Wierzba T, Arthur RR, Mohareb EW, Frenck R, El Refaie A, Mahmoud I, Chapman GD, Graham RR. Prevalence of hantavirus antibody in patients with chronic renal disease in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. juin 2004;98(6):331-6.
92. Klempa B, Koivogui L, Sylla O, Koulemou K, Auste B, Krüger DH, ter Meulen J. Serological evidence of human hantavirus infections in Guinea, West Africa. *J Infect Dis*. 1 avr 2010;201(7):1031-4.
93. Těšíková J, Bryjová A, Bryja J, Lavrenchenko LA, Goüy de Bellocq J. Hantavirus Strains in East Africa Related to Western African Hantaviruses. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. avr 2017;17(4):278-80.

94. Sumibcay L, Kadjo B, Gu SH, Kang HJ, Lim BK, Cook JA, Song JW, Yanagihara R. Divergent lineage of a novel hantavirus in the banana pipistrelle (*Neoromicia nanus*) in Côte d'Ivoire. *Virol J.* 26 janv 2012;9:34.
95. Weiss S, Witkowski PT, Auste B, Nowak K, Weber N, Fahr J, Mombouli JV, Wolfe ND, Drexler JF, Drosten C, Klempa B, Leendertz FH, Kruger DH. Hantavirus in Bat, Sierra Leone. *Emerg Infect Dis.* janv 2012;18(1):159-61.
96. Ferrés M, Martínez-Valdebenito C, Angulo J, Henríquez C, Vera-Otárola J, Vergara MJ, Pérez J, Fernández J, Sotomayor V, Valdés MF, González-Candia D, Tischler ND, Vial C, Vial P, Mertz G, Le Corre N. Mother-to-Child Transmission of Andes Virus through Breast Milk, Chile. *Emerg Infect Dis.* août 2020;26(8):1885-8.
97. Sinisalo M, Vapalahti O, Ekblom-Kullberg S, Laine O, Mäkelä S, Rintala H, Vaheri A. Headache and low platelets in a patient with acute leukemia. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2010;48(3):159-61.
98. Innate Immunity to Orthohantaviruses: Could Divergent Immune Interactions Explain Host-specific Disease Outcomes? *J Mol Biol.* 30 mars 2022;434(6):167230.
99. Khan A, Khan M, Ullah S, Wei DQ. Hantavirus: The Next Pandemic We Are Waiting For? *Interdiscip Sci Comput Life Sci.* 2021;13(1):147.
100. Vial PA, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, Corre NL, Mertz GJ. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 1 sept 2023;23(9):e371-82.
101. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Literature Review, Epidemiology, Clinical Picture and Pathogenesis. *Infect Chemother.* mars 2022;54(1):1-19.
102. Clement J, Maes P, Van Ranst M. Acute kidney injury in emerging, non-tropical infections. *Acta Clin Belg.* 2007;62(6):387-95.
103. Dh K, R U, A LA. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect.* nov 2001;3(13).
104. Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, Huhtala HSA, Kööbi T, Vaheri AI, Pasternack AI, Pörsti IH, Mustonen JT. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* juin 2006;69(11):2043-8.

105. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, Gorham KL, Khan AS, Ksiazek TG, Metzger KB, Peters CJ. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* juin 2000;62(6):714-7.
106. Enria DA, Briggiler AM, Pini N, Levis S. Clinical Manifestations of New World Hantaviruses. In: Schmaljohn CS, Nichol ST, éditeurs. *Hantaviruses* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001 [cité 13 déc 2024]. p. 117-34. (Compans RW, Cooper M, Ito Y, Koprowski H, Melchers F, Oldstone M, Olsnes S, Potter M, Vogt PK, Wagner H, directeurs. *Current Topics in Microbiology and Immunology*). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-56753-7_7
107. Jonsson CB, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res.* avr 2008;78(1):162-9.
108. Ferrés M, Vial P. Hantavirus infection in children. *Curr Opin Pediatr.* févr 2004;16(1):70-5.
109. Enria D a. M, Levis SC. [Emerging viral zoonoses: hantavirus infections]. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* août 2004;23(2):595-611. PubMed PMID: 15702722.
110. Ferrés G M, Sandoval C C, Delgado B I, Sotomayor P V, OLea N A, Vial C PA. Hantaviriosis: Clinical and epidemiological characteristics of pediatric patients in Chile. *Rev Chil Infectol.* févr 2010;27(1):52-9.
111. Acham-Roschitz B, Aberle SW, Pirker N, Kaulfersch W, Boehm M, Roedl S, Zenz W, Ring E, Mache CJ. Nephropathia Epidemica (Puumala Virus Infection) in Austrian Children. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2010;29(9):874.
112. Hofmann J, Führer A, Bolz M, Waldschläger-Terpe J, Meier M, Lüdders D, Enders M, Oltmann A, Meisel H, Krüger DH. Hantavirus infections by Puumala or Dobrava-Belgrade virus in pregnant women. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2012;55(3):266-9.
113. Ren D, Fu S, Yan T, Ni T, Zhang Z, Zhang M, Zhou J, Yang N, Yang Y, He Y, Chen T, Zhao Y, Liu J. The Clinical Characteristics and Outcomes of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome in Pregnancy. *Front Med.* 21 févr 2022;9:839224.

114. Howard MJ, Doyle TJ, Koster FT, Zaki SR, Khan AS, Petersen EA, Peters CJ, Bryan RT. Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 1999;29(6):1538-44.
115. Ji F, Zhao W, Liu H, Zheng H, Wang S, He C, Wang W, Zhang R, Bai D, Tian C, Zhao W, Deng H. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus infection in four pregnant Chinese women. *J Med Virol.* oct 2017;89(10):1865-70.
116. Clement J, Maes P, Van Ranst M. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the New, and Hantavirus Pulmonary Syndrome in the Old World: paradi(se)gm lost or regained? *Virus Res.* 17 juill 2014;187:55-8.
117. J R, C A, E N, M H, M E, C A. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2011;30(5).
118. Rasmuson J, Lindqvist P, Sörensen K, Hedström M, Blomberg A, Ahlm C. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection. *BMC Infect Dis.* 28 oct 2013;13:501.
119. Vollmar P, Lubnow M, Simon M, Müller T, Bergler T, Alois P, Thoma BR, Essbauer S. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to Puumala virus in Germany. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2016;84:42-7.
120. López R, Espinoza M, Graf J, Mertz G, Ferrés M, Calvo M, Vial C, Vial PA, Hantavirus Study Group in Chile. Proteinuria in Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome: A Frequent Finding Linked To Mortality. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* sept 2021;110:466-8.
121. Dara SI, Albright RC, Peters SG. Acute Sin Nombre Hantavirus Infection Complicated by Renal Failure Requiring Hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 1 mai 2005;80(5):703-4.
122. Tian H, Stenseth NC. The ecological dynamics of hantavirus diseases: From environmental variability to disease prevention largely based on data from China. *PLoS Negl Trop Dis.* 21 févr 2019;13(2):e0006901.
123. Engelthaler DM, Mosley DG, Cheek JE, Levy CE, Komatsu KK, Ettestad P, Davis T, Tanda DT, Miller L, Frampton JW, Porter R, Bryan RT. Climatic and environmental patterns associated with hantavirus pulmonary syndrome, Four Corners region, United

- States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(1):87-94. PubMed PMID: 10081675; PubMed Central PMCID: PMC2627709.
124. LIU J, XUE FZ, WANG JZ, LIU QY. Association of haemorrhagic fever with renal syndrome and weather factors in Junan County, China: a case-crossover study. *Epidemiol Infect.* avr 2013;141(4):697-705.
125. Prevedello JA, Dickman CR, Vieira MV, Vieira EM. Population responses of small mammals to food supply and predators: a global meta-analysis. *J Anim Ecol.* 2013;82(5):927-36.
126. Monchatre-Leroy E, Crespin L, Boué F, Marianneau P, Calavas D, Hénaux V. Spatial and Temporal Epidemiology of Nephropathia Epidemica Incidence and Hantavirus Seroprevalence in Rodent Hosts: Identification of the Main Environmental Factors in Europe. *Transbound Emerg Dis.* 2017;64(4):1210-28.
127. Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Niño-southern oscillation. *J Infect Dis.* mai 2000;181(5):1569-73.
128. Glass GE, Cheek JE, Patz JA, Shields TM, Doyle TJ, Thoroughman DA, Hunt DK, Ensore RE, Gage KL, Irland C, Peters CJ, Bryan R. Using remotely sensed data to identify areas at risk for hantavirus pulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(3):238-47.
129. Yates TL, Mills JN, Parmenter CA, Ksiazek TG, Parmenter RR, Vande Castle JR, Calisher CH, Nichol ST, Abbott KD, Young JC, Morrison ML, Beaty BJ, Dunnun JL, Baker RJ, Salazar-Bravo J, Peters CJ. The Ecology and Evolutionary History of an Emergent Disease: Hantavirus Pulmonary Syndrome: Evidence from two El Niño episodes in the American Southwest suggests that El Niño-driven precipitation, the initial catalyst of a trophic cascade that results in a delayed density-dependent rodent response, is sufficient to predict heightened risk for human contraction of hantavirus pulmonary syndrome. *BioScience.* 1 nov 2002;52(11):989-98.
130. Vaheri A, Henttonen H, Mustonen J. Hantavirus Research in Finland: Highlights and Perspectives. *Viruses.* août 2021;13(8):8.
131. Tervo L, Mäkelä S, Syrjänen J, Huttunen R, Rimpelä A, Huhtala H, Vapalahti O, Vaheri A, Mustonen J. Smoking is associated with aggravated kidney injury in Puumala

- hantavirus-induced haemorrhagic fever with renal syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* oct 2015;30(10):1693-8.
132. Clement JP, Crowcroft NS, Maes P, Van Loock F, Colson P, Van Ranst M. Smoking and other risk factors for hantavirus infections: the whole story. *Epidemiol Infect.* août 2011;139(8):1284-5; author reply 1285-1286.
133. Vapalahti K, Virtala AM, Vaheeri A, Vapalahti O. Case-control study on Puumala virus infection: smoking is a risk factor. *Epidemiol Infect.* avr 2010;138(4):576-84.
134. Alonso DO, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, Filomarino N, Quipildor M, Biondo E, Fortunato E, Bellomo C, Martínez VP. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina [Internet].
135. Ferres M, Vial P, Marco C, Yanez L, Godoy P, Castillo C, Hjelle B, Delgado I, Lee SJ, Mertz GJ, Andes Virus Household Contacts Study Group. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *J Infect Dis.* 1 juin 2007;195(11):1563-71.
136. Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, Padula PJ. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis.* déc 2005;11(12):1848-53.
137. CDC. Hantavirus [Internet]. 2025 [cité 2 janv 2026]. Clinician Brief: Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS). Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hantavirus/hcp/clinical-overview/hps.html>
138. Informations sur la maladie à hantavirus [Internet]. 2017 [cité 2 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hantavirus-infection/facts>
139. Escadafal C, Avšič-Županc T, Vapalahti O, Niklasson B, Teichmann A, Niedrig M, Donoso-Mantke O. Second External Quality Assurance Study for the Serological Diagnosis of Hantaviruses in Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 3 avr 2012;6(4):e1607.
140. Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clin Microbiol Rev.* avr 2010;23(2):412-41.
141. Figueiredo LTM, Moreli ML, Borges AA, de Figueiredo GG, Badra SJ, Bisordi I, Suzuki A, Capria S, Padula P. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay based on

- Araraquara virus recombinant nucleocapsid protein. *Am J Trop Med Hyg.* août 2009;81(2):273-6. PubMed PMID: 19635882.
142. Aitichou M, Saleh SS, McElroy AK, Schmaljohn C, Ibrahim MS. Identification of Dobrava, Hantaan, Seoul, and Puumala viruses by one-step real-time RT-PCR. *J Virol Methods.* mars 2005;124(1-2):21-6.
143. Kramski M, Meisel H, Klempa B, Krüger DH, Pauli G, Nitsche A. Detection and typing of human pathogenic hantaviruses by real-time reverse transcription-PCR and pyrosequencing. *Clin Chem.* nov 2007;53(11):1899-905.
144. Chandy S, Mathai D. Globally emerging hantaviruses: An overview. *Indian J Med Microbiol.* 2017;35(2):165-75.
145. Romero MG, Rout P, Hashmi MF, Anjum F. Hemorrhagic Fever Renal Syndrome. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560660/> PubMed PMID: 32809495.
146. Dheersekara K, Sumathipala S, Muthugala R. Hantavirus Infections—Treatment and Prevention. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2020;12(4):410-21.
147. Malinin OV, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis Lond Engl.* juill 2017;49(7):514-20.
148. Chung DH, Västermark Å, Camp JV, McAllister R, Remold SK, Chu YK, Bruder C, Jonsson CB. The Murine Model for Hantaan Virus-Induced Lethal Disease Shows Two Distinct Paths in Viral Evolutionary Trajectory with and without Ribavirin Treatment. *J Virol.* 15 oct 2013;87(20):10997-1007.
149. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* déc 1991;164(6):1119-27.
150. Gj M, L M, D G, At P, B H, Co H, H L, Ft K, K B, A L, W W, L R, H F, Rj W. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako
cardiopulmonary syndrome in North America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 11 janv 2004;39(9).

151. McDowell M, Gonzales SR, Kumarapperuma SC, Jeselnik M, Arterburn JB, Hanley KA. A novel nucleoside analog, 1- β -D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole (ETAR), exhibits efficacy against a broad range of flaviviruses in vitro. Antiviral Res. juill 2010;87(1):78-80.
152. Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, Furuta Y, Feldmann H, Gowen BB. Antiviral Efficacy of Favipiravir against Two Prominent Etiological Agents of Hantavirus Pulmonary Syndrome. Antimicrob Agents Chemother. 13 sept 2013;57(10):4673-80.
153. FURUTA Y, KOMENO T, NAKAMURA T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2 août 2017;93(7):449-63.
154. Bird BH, Shrivastava-Ranjan P, Dodd KA, Erickson BR, Spiropoulou CF. Effect of Vandetanib on Andes virus survival in the hamster model of Hantavirus pulmonary syndrome. Antiviral Res. 1 août 2016;132:66-9.
155. Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, Mackow ER. VEGFR2 and Src Kinase Inhibitors Suppress Andes Virus-Induced Endothelial Cell Permeability. J Virol. 22 déc 2010;85(5):2296.
156. PubChem. Vandetanib [Internet]. [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3081361>
157. Arikawa J, Schmaljohn AL, Dalrymple JM, Schmaljohn CS. Characterization of Hantaan Virus Envelope Glycoprotein Antigenic Determinants Defined by Monoclonal Antibodies. J Gen Virol. 1989;70(3):615-24.
158. Dantas JR, Okuno Y, Asada H, Tamura M, Takahashi M, Tanishita O, Takahashi Y, Kurata T, Yamanishi K. Characterization of glycoproteins of viruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) using monoclonal antibodies. Virology. 1 juin 1986;151(2):379-84.
159. Liang M, Chu YK, Schmaljohn C. Bacterial expression of neutralizing mouse monoclonal antibody Fab fragments to Hantaan virus. Virology. 1 mars 1996;217(1):262-71.

160. Arikawa J, Yao JS, Yoshimatsu K, Takashima I, Hashimoto N. Protective role of antigenic sites on the envelope protein of Hantaan virus defined by monoclonal antibodies. *Arch Virol.* 1992;126(1-4):271-81.
161. Garrido JL, Prescott J, Calvo M, Bravo F, Alvarez R, Salas A, Riquelme R, Rioseco ML, Williamson BN, Haddock E, Feldmann H, Barria MI. Two recombinant human monoclonal antibodies that protect against lethal Andes hantavirus infection in vivo. *Sci Transl Med.* 21 nov 2018;10(468):eaat6420.
162. Brocato R, Josleyn M, Ballantyne J, Vial P, Hooper JW. DNA Vaccine-Generated Duck Polyclonal Antibodies as a Postexposure Prophylactic to Prevent Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS). *PLOS ONE.* 27 avr 2012;7(4):e35996.
163. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, Tomicic V, Graf J, Paredes L, Florenzano M, Bidart T, Cuiza A, Marco C, Hjelle B, Ye C, Hanfelt-Goade D, Vial C, Rivera JC, Delgado I, Mertz GJ. A Non-Randomized Multicentre Trial of Human Immune Plasma for Treatment of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Caused by Andes Virus. *Antivir Ther.* 1 mai 2015;20(4):377-86.
164. SAYER W, ENTWHISLE G, UYENO B, BIGNALL R. Cortisone therapy of early epidemic hemorrhagic fever: a preliminary report. *Ann Intern Med.* avr 1955;42(4):839-51.
165. Sargianou M, Watson DC, Chra P, Papa A, Starakis I, Gogos C, Panos G. Hantavirus infections for the clinician: from case presentation to diagnosis and treatment. *Crit Rev Microbiol.* nov 2012;38(4):317-29.
166. Bae JY, Kim JI, Park MS, Lee GE, Park H, Song KJ, Park MS. The Immune Correlates of Orthohantavirus Vaccine. *Vaccines.* mai 2021;9(5):518.
167. Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus Infections in Humans and Animals, China. *Emerg Infect Dis.* août 2010;16(8):1195-203.
168. Li Z, Zeng H, Wang Y, Zhang Y, Cheng L, Zhang F, Lei Y, Jin B, Ma Y, Chen L. The assessment of Hantaan virus-specific antibody responses after the immunization program for hemorrhagic fever with renal syndrome in northwest China. *Hum Vaccines Immunother.* 3 avr 2017;13(4):802-7.

169. D'Souza MH, Patel TR. Biodefense Implications of New-World Hantaviruses. *Front Bioeng Biotechnol.* 7 août 2020;8.
170. Tian D, Zheng T. Comparison and Analysis of Biological Agent Category Lists Based On Biosafety and Biodefense. *PLoS ONE.* 30 juin 2014;9(6):e101163.
171. Granjon L, Duplantier JM. Les rongeurs de l'Afrique sahélo-soudanienne. IRD Editions. Marseille; 2009.
172. Reslova N, Michna V, Kasny M, Mikel P, Kralik P. xMAP Technology: Applications in Detection of Pathogens. *Front Microbiol.* 25 janv 2017;8.
173. Houser B. Bio-Rad's Bio-Plex® suspension array system, xMAP technology overview. *Arch Physiol Biochem.* oct 2012;118(4):192-6.
174. Satterly NG, Voorhees MA, Ames AD, Schoepp RJ. Comparison of MagPix Assays and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detection of Hemorrhagic Fever Viruses. *J Clin Microbiol.* janv 2017;55(1):68-78.
175. O'Hearn AE, Voorhees MA, Fetterer DP, Wauquier N, Coomber MR, Bangura J, Fair JN, Gonzalez JP, Schoepp RJ. Serosurveillance of viral pathogens circulating in West Africa. *Viol J.* 3 oct 2016;13:163.
176. Sankhe S, Diarra M, Barry MA, Faye M, Talla C, Camara D, Mbanne M, Sembene PM, Sall AA, Fall G, Faye O, Loucoubar C, Faye O, Vigan-Womas I, Ricks KM, Radzio-Basu J, Diagne MM. Evaluation of a Luminex-Based Multiplex Immunoassay of Hemorrhagic Fever Viruses in Senegal. *Transbound Emerg Dis.* 20 janv 2025;2025:5529347.
177. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 8 mars 2025]. Technologie Luminex™ : principe, applications, et perspectives. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/27273/technologie-luminex?-principe-applications-e>
178. Ricks KM, Shoemaker CJ, Dupuy LC, Flusin O, Voorhees MA, Fulmer AN, Badger CV, Schmaljohn CS, Schoepp RJ. Development of a bead-based immunoassay using virus-like particles for detection of alphaviral humoral response. *J Virol Methods.* 1 août 2019;270:12-7.
179. Varela ML, Mbengue B, Basse A, Loucoubar C, Vigan-Womas I, Dièye A, Toure A, Perraut R. Optimization of a magnetic bead-based assay (MAGPIX®-Luminex) for

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako
immune surveillance of exposure to malaria using multiple Plasmodium antigens and sera from different endemic settings. Malar J. 6 sept 2018;17:324.

180. Meheretu Y, Granberg Å, Berhane G, Khalil H, Lwande OW, Mitiku M, Welegerima K, de Bellocq JG, Bryja J, Abreha H, Leirs H, Ecke F, Evander M. Prevalence of Orthohantavirus-Reactive Antibodies in Humans and Peri-Domestic Rodents in Northern Ethiopia. Viruses. 2 juin 2021;13(6):1054.
181. Adesiyun A, Dookeran S, Stewart-Johnson A, Rahaman S, Bissessar S, Thompson N. Serological evidence of hantavirus infection in farm and abattoir workers in Trinidad--a preliminary study. J Agromedicine. 2011;16(3):194-9.

ANNEXES

Annexe 1 :

- Préparation de la plaque

Ecrire le plan de plaque au préalable en identifiant clairement le nom de chaque échantillon, les contrôles, la date et le type de test (IgG ou IgM).

- a) Déposer dans chaque puit 50 μ L de bille (déjà diluée) à l'abri de la lumière
- b) Placer la plaque sur la plaque magnétique et bien le fixer avec les crochets pendant 1 minute
- c) Après une minute, jeter le surnageant tout en maintenant la plaque de test sur la plaque magnétique
- d) Enlever la plaque test de la plaque magnétique
- e) Ajouter dans chaque puit 50 μ L d'échantillon déjà dilué en suivant le plan de plaque
- f) Couvrir la plaque test avec un cover-plaque et du papier aluminium pendant 1 heure sous agitation
- g) Après 1 heure d'incubation, placer la plaque test sur la plaque magnétique et bien le fixer avec les crochets pendant 1 minute
- h) Jeter le surnageant tout en maintenant la plaque de test sur la plaque magnétique
- i) Enlever la plaque test de la plaque magnétique
- j) Lavage : ajouter 100 μ L de PBST dans chaque puit et mettre la plaque test sur la plaque magnétique pendant 1 minute ; au bout des 1 minute, jeter le surnageant tout en maintenant la plaque de test sur la plaque magnétique.
- k) Répéter l'étape (j) deux fois (2x)
- l) Pendant la dernière incubation de 1 minute pour le lavage, préparer la dilution du conjugué avec du PBST-SK au 1/100^e
- m) Pour une plaque complète : préparer 5000 μ L de volume total de conjugué (IgG ou IgM) ce qui donne 50 μ L conjugué (IgG ou IgM) + 4950 μ L PBST-SK
- n) Ajouter 50 μ L de conjugué dans chaque puit de la plaque test à l'abri de la lumière
- o) Couvrir la plaque test avec un cover-plaque et du papier aluminium pendant 1 heure sous agitation
- p) Après 1 heure d'incubation, placer la plaque test sur la plaque magnétique et bien le fixer avec les crochets pendant 1 minute
- q) Jeter le surnageant tout en maintenant la plaque de test sur la plaque magnétique
- r) Enlever la plaque test de la plaque magnétique

s) Lavage : ajouter 100µL de PBST dans chaque puit et mettre la plaque test sur la plaque magnétique pendant 1 minute ; au bout d'une 1 minute, jeter le surnageant tout en maintenant la plaque de test sur la plaque magnétique.

t) Répéter l'étape (j) deux fois (2x)

u) Ajouter 100µL de PBST dans chaque puit et lire la plaque sur la machine MagPix en suivant les instructions de lecture.

Annexe 2 : Dilution des réactifs MagPix

1-Préparation des solutions de travail

❖ PBS-1X

Dilution PBS-10X au 1/10^e :

Pour préparer 500mL de PBS-IX il faut : 50mLPBS-10X+450mL H2O distillée

❖ PBST : ajouter du Tween-20 à 0.02% dans du PBS-1X

PBST=500mL PBS-1X + 100µl de Tween-20

❖ PBST-SK : ajouter 5% de lait (Skim Milk) au PBST

Pour préparer 40mL de PBST-SK il faut : 40mLPBST+2g de lait

2- Dilution des échantillons et des Contrôles (et) avec du PBST-SK

La dilution des échantillons et des contrôles se fait au 1/100^e

❖ 2µl échantillon + 198µLPBST-SK

❖ 08ul Contrôle positif IgM + 192ul PBST-SK

❖ 10ul Contrôle positif IgG + 190ul PBST-SK

❖ 2µl Contrôle négatif (IgX) + 198µl PBST-SK

3- Dilution des billes (Beads) avec du PBST

Vortexer le mélange de billes

La dilution des billes se fait au 1/250^e à l'abri de la lumière, le volume total dépend du nombre de puit que l'on teste.

Par exemple pour une plaque complète, il faut un volume total de 5000µL (5ml): Dans ce cas il faut 20µL de billes 4980µL PBST

Annexe 3 : Technique d'extraction de matériel génétique avec le kit Qiagen

Ce protocole est pour la purification de l'ARN viral à partir de 140µl de plasma à l'aide d'une micro-centrifugeuse

-Préparation des solutions de tampon

Le mélange "RNA carrier" +Tampon AVL :

Du carrier ARN lyophilisé étaient mélangés au tube contenant 155 mL de tampon AVL.

Les tampons AW1 et AW2 :

Les flacons de ces 2 tampons étaient reconstitués en ajoutant 130 mL d'éthanol pour obtenir 228 mL du tampon AW1 et 160 mL d'éthanol pour obtenir 226 mL du tampon AW2.

Mode opératoire :

1. Pipeter 560µL de tampon AVL préparé contenant l'ARN porteur dans une microcentrifugeuse de 1,5 ml. Tube.

2. Ajouter 140µL de plasma au tampon ARN carrier-AVL dans le tube de micro centrifugeuse. Mélanger par impulsion-vortex pendant 15 secondes.

Remarque : pour assurer une lyse efficace, il est essentiel que l'échantillon soit soigneusement mélangé avec le tampon AVL pour obtenir une solution homogène. Les congelés qui ont seulement été décongelés une fois peut également être utilisé.

3. Incuber à température ambiante pendant 10 min.

Remarque : la lyse des particules virales est terminée après la lyse pendant 10 min à température ambiante. De long temps d'incubation n'ont aucun effet sur le rendement ou la qualité de l'ARN purifié.

4. Centrifuger brièvement le tube pour éliminer les gouttes de l'intérieur du couvercle.

5. Ajouter 560µL d'éthanol (96–100%) à l'échantillon et mélanger au vortex pendant 15 secondes. Après le mélange, centrifuger brièvement le tube pour éliminer les gouttes de l'intérieur du couvercle.

Remarque : N'utilisez que de l'éthanol, car d'autres alcools peuvent entraîner une réduction du rendement et de la pureté de l'ARN. N'utilisez pas d'alcool dénaturé, qui contient d'autres substances, telles que le méthanol ou méthyle éthyle cétone.

6. Appliquez soigneusement 630µL de la solution de l'étape 5 sur la colonne (dans un tube de prélèvement) sans mouiller la jante. Fermer le capuchon et centrifuger à (8000 tr / min) pendant 1 min. Placez la colonne dans un tube de prélèvement propre de 2 ml, et jetez le tube contenant le filtrat.

Remarque : Fermez chaque colonne de centrifugation pour éviter toute contamination croisée pendant la centrifugation. Celle-ci est effectuée à (8000 tr / min) pour limiter le bruit de la micro-centrifugeuse. La centrifugation à pleine vitesse n'affectera pas le rendement ou

Prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako
la pureté de l'ARN viral. Si la solution n'a pas complètement traversé la membrane, centrifuger à nouveau à une vitesse jusqu'à ce que toute la solution soit passée.

7. Ouvrez soigneusement la colonne et répétez l'étape 6. Si le volume d'échantillon était supérieur à 140µL, répétez cette étape jusqu'à ce que tout le lysat ait été chargé sur le spin colonne.

8. Ouvrez soigneusement la colonne et ajoutez 500 µL de tampon AW1. Fermez le bouchon, et centrifuger (8000 tr / min) pendant 1 min. Placez la colonne dans un tube de prélèvement de 2 mL (fourni) et jeter le tube contenant le filtrat.

Remarque : il n'est pas nécessaire d'augmenter le volume du tampon AW1 même si l'échantillon d'origine le volume était supérieur à 140 µL.

9. Ouvrez soigneusement la colonne et ajoutez 500 µL de tampon AW2. Fermer le bouchon et centrifuger à pleine vitesse (14 000 tr / min) pendant 3 min. Continuez directement avec l'étape 11 ; ou pour éliminer le report éventuel du tampon AW2, effectuez l'étape 10 puis passez à l'étape 11.

Remarque : le tampon résiduel AW2 dans l'éluant peut causer des problèmes en aval. Certains rotors de centrifugeuse peuvent vibrer lors de la décélération, entraînant un écoulement à travers, contenant le tampon AW2, en contactant la colonne. Le retrait de la colonne et du tube de prélèvement du rotor peut également traverser pour entrer en contact avec la colonne. Dans ces cas, l'étape facultative 10 doit être effectuée.

10. Recommandé : Placer la colonne dans un nouveau tube de prélèvement de 2 mL (non fourni) et jetez l'ancien tube de prélèvement avec le filtrat. Centrifuger à pleine vitesse pour 1 minute.

11. Placer la colonne dans un tube de micro-centrifugeuse propre de 1,5 mL (non fourni). Jeter l'ancien tube de prélèvement contenant le filtrat. Ouvrez soigneusement la colonne et ajouter 60µL de tampon AVE équilibré à température ambiante. Fermez le capuchon et incuber à température ambiante pendant 1 min.

12. Centrifuger à (8000 tr / min) pendant 1 min.

Annexe 3 : Mélange réactionnel RT-qPCR hanta (BiotechRabbit, 5X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Probe Master Mix, lyophilized (#BC0503202))





MasterMix #1	µl/1reaction
Water	9.00
Lyo CAPITAL	4.00
TULV-K-F 5'-GCC GAC CCR GAT GAT GTT AA-3'	1.00
TULV-K-R 5'CAA GYT GYC TCT TGA ADT CTG CCA	1.00
HTNV/SEOV-K-F 5'-CAT GGC WTC HAA GAC WGT GGG-3'	1.00
HTNV/SEOV-K-R 5'-TTK CCC CAG GCA ACC AT-3'	1.00
MS2-TM3-F 5'-GGC TGC TCG CGG ATA CCC-3'	1.00
MS2-TM3-R 5'-TGA GGG AAT GTG GGA ACC G-3'	1.00
TULV-K-P-Cy 5'-Cy5 TCC AAT GCT GAC ACA GC-MGB	0.25
HTNV/SEOV-K-TMGB1 5'-FAM-TCA ATG GGG ATA CAA CT-MGB-Eclipse-3'	0.25
HTNV/SEOV-K-TMGB2 5'-FAM-TCA ATG GGA ATA CAA CT-MGB-Eclipse-3'	0.25
MS2-TM23-P-Hex 5'-Cy5-ACC TCG GGT TTC CGT CTT GCT CGT-BHQ2-3'	0.25
TOTAL MasterMix volume	20.00
Source Template	5
Total Reaction volume	25

Programme PCR :

Hold

HotStart Taq Activation		Reverse Transcription	
Target Temperature	95°C	Target Temperature	50°C
Incubation time	3 min	Incubation time	10 min

Cycling

Acquire on	 Green	 Yellow	Orange	 Red	
Cycles 40	Denaturat°	Target Temperature Incubation time		95°C 15 s	
	Annealing / Elongation	Target Temperature Incubation time		60°C 30 s	

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TOLOFOUDIE

Prénom : Sagou Albert

Nationalité : Malienne

Tel : 00223 63 81 19 84

E-mail : tolofoudiealbert@gmail.com

Secteur d'intérêt : Biologie, Santé publique

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH), Bamako, Mali

Résumé

Les infections à *Orthohantavirus* sont des zoonoses émergentes avec des faciès épidémiologiques dans différentes parties du monde. Afin d'évaluer les prévalences sérologique et moléculaire des infections à *Orthohantavirus* en milieu urbain et périurbain de Bamako, nous avons réalisé durant la période d'Août à Septembre 2023 une étude transversale prospective sur les personnes vivant ou exerçant une activité professionnelle au niveau des marchés à bétail, des abattoirs et des fermes individuelles. Nous avons prélevé des échantillons de sang sur tubes secs et EDTA. La chaîne de froid a été maintenue jusqu'au laboratoire du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux où ils ont été analysés. Le MagPix et la RT-qPCR ont été utilisées respectivement pour la détermination du taux d'anticorps IgM, IgG et la détection virale.

Le sexe masculin était le plus représenté avec 88%. L'âge moyen était $36,7 \pm 15$ ans. Les prévalences des IgM et des IgG étaient respectivement de 5,4% (IC_{95%} 3,5-7,9%) et 2,2% (IC_{95%} 0,7-3,7%). Aucune virémie n'a été détectée parmi les échantillons séropositifs IgM.

Ce résultat met en lumière la circulation des *Orthohantavirus* au Mali et dénote la nécessité de mettre un système de surveillance des infections à *Orthohantavirus*.

Mots clés : Prévalence, *Orthohantavirus*, MagPix, RT-qPCR, Mali

Abstract

Orthohantavirus infections are emerging zoonoses with an epidemiological and endemic pattern in various parts of the world. To assess the serological and molecular prevalence of *Orthohantavirus* infections in urban and peri-urban areas of Bamako, we conducted a prospective cross-sectional study from August to September 2023 among people living or working in livestock markets, slaughterhouses, and individual farms. We collected blood samples in both dry tubes and EDTA tubes. The cold chain was maintained until the samples reached the laboratory at the Charles Mérieux Center for Infectious Diseases, where they were analyzed. MagPix and RT-qPCR were used, respectively, to determine IgM and IgG antibody levels and to detect the virus.

Males accounted for the majority of cases, at 88%. The mean age was 36.7 ± 15 years. The prevalence rates for IgM and IgG were 5.4% (95% CI 3.5–7.9%) and 2.2% (95% CI 0.7–3.7%), respectively. No viremia was detected among the IgM-positive samples. This result highlights the circulation of *Orthohantaviruses* in Mali and underscores the need to establish a surveillance system for *Orthohantavirus* infections.

Keywords : Prevalence, *Orthohantavirus*, MagPix, RT-qPCR, Mali

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !!!