



La piqûre de tique : pathologies transmises et conseils à l'officine

Fabien Petitpas

► To cite this version:

Fabien Petitpas. La piqûre de tique : pathologies transmises et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01877005

HAL Id: dumas-01877005

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01877005>

Submitted on 19 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE CAEN BASSE-NORMANDIE
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRÉSENTÉE PAR
PETITPAS Fabien

SUJET :

LA PIQURE DE TIQUE :
PATHOLOGIES TRANSMISES ET CONSEILS À L'OFFICINE

Soutenue publiquement le : Lundi 18 Septembre 2017

JURY :

M. Jean-Christophe Giard	Président du Jury
Mme Monique N'Diaye	Examineur
Mme Bénédicte Briffaud	Examineur

Enseignants par département d'enseignement

Département de Biochimie et Toxicologie

Pr François Sichel

Dr Véronique André, MCU – HDR

Dr Christophe Denoyelle, MCU

Dr Sophie Krieger, MCU

Dr Pierre Lebailly, MCU – HDR

Dr Mathilde Lechevrel, MCU – HDR

Dr Monique N'Diaye, MCU

Dr Marie Villedieu, MCU

Département de Biodiversité-Santé, Microbiologie, Biotechnologies

Pr David Garon

Dr Anne Dhalluin, MCU

Dr Philippe Eldin De Pécoulas, MCU – HDR

Pr Jean-Christophe Giard

Dr Monique N'Diaye, MCU

Dr Jean-Philippe Rioult, MCU

Département de Biophysique et Modélisation Moléculaire

Pr Ronan Bureau

Dr Alban Lepaillieur, MCU

Pr Jana de Oliveira Santos

Département de Chimie Minérale et Chimie Analytique

Pr Raphaël Delépée

Dr Thomas Cailly, MCU – HDR

Dr Catherine Laporte-Wojcik, MCU

Dr Ivannah Pottier, MCU

Dr Virginie Prévost, MCU – HDR

Dr Marc Since, MCU

Département de Chimie Organique, Chimie Thérapeutique et Chimie de l'Environnement

Pr Patrick Dallemagne

Pr Frédéric Fabis

Dr Maria Pereira-Rosenfeld, MCU

Pr Christophe Rochais

Dr Anne-Sophie Voisin-Chiret, MCU - HDR

Département de Pharmacie Clinique et Sémiopathologie

Dr Guillaume Saint-Lorant, PAST

Département de Pharmacie Galénique

Pr Aurélie Malzert-Fréon

Dr Anne-Claire Groo, MCU

Département de Pharmacognosie

Pr Valérie Collot

Dr Jérôme Quintin, MCU

Département de Physiologie et Pharmacologie

Pr Michel Boulouard

Dr Valentine Bouet, MCU – HDR

Pr François Dauphin

Pr Thomas Fréret

Dr Eleni Paizanis, MCU

Pr Pascale Schumann-Bard

Remerciements

Au jury,

À Monsieur le Professeur Jean-Christophe Giard.

Professeur à la faculté de Pharmacie de Caen au sein du service de Microbiologie.

Je vous remercie d'avoir accepté l'encadrement de ma thèse ainsi que la présidence de ce jury.

À Madame le Dr Monique N'Diaye

Maître de Conférence à la faculté de Pharmacie de Caen au sein de l'unité Parasitologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury et d'avoir corrigé ce travail.

À Madame Bénédicte Briffaud,

Pharmacien adjoint à la pharmacie Tran Ba de Bernay

Merci d'être présente aujourd'hui pour juger ce travail de longue haleine.

À Thérèse qui a su m'aider du début à la fin, me motiver et me conforter dans les moments d'hésitations. Ce travail n'aurait pas été le même sans ta présence à mes côtés.
Je serai aussi présent pour ta thèse que tu l'as été pour la mienne.

À mes parents, Corinne et Marc, pour leur soutien présent à chaque instant, leurs encouragements, leurs conseils et tant d'autres choses.

À Adrien, Pierre-Louis, Enzo, Louis et les autres membres de la caverne, merci pour votre soutien, merci pour ces moments de franche rigolade tout au long de ce travail et merci pour cette amitié qui dure depuis tant d'années.

À Emmanuelle Falet, mon pharmacien titulaire qui a su m'encourager et me motiver à finir ce travail.

Aux amis et collègues Géocacheurs de Normandie et de toute la France, merci pour vos encouragements, votre aide ainsi que toutes les informations dont vous avez pu me faire remonter.
Que ce travail puisse nous servir sur le terrain.

Table des matières

Introduction.....	10
1. Les tiques.....	12
1.1. Classification.....	12
1.2. Morphologie.....	13
1.3. Appareil digestif de la tique.....	18
1.3.1) Appareil digestif antérieur.....	18
1.3.2) Appareil digestif moyen et terminal.....	19
1.3.3) La nutrition.....	19
1.4. Fixation sur l'hôte et décrochement.....	20
1.5. Sites de fixation.....	21
1.6. La tique en tant que vecteur.....	22
1.6.1) Transmission entre tiques et vertébrés.....	23
1.6.2) La transmission entre tiques.....	23
1.7. Répartition géographique des tiques, pathologies vectorisées.....	24
1.7.1) Ixodes ricinus.....	24
1.7.2) Dermacentor reticulatus.....	27
1.7.3) Dermacentor marginatus.....	29
1.7.4) Rhipicephalus sanguineus.....	31
1.7.5) Phlebotomus hexagonus.....	33
2. Les pathologies transmises.....	35
2.1. La borréliose de Lyme.....	36
2.1.1) Historique de la pathologie.....	36
2.1.2) Description de la bactérie.....	38
2.1.3) Cycle de la bactérie et transmission.....	38
2.1.4) Tableau clinique.....	40
2.1.4.a) Stade primaire.....	41
2.1.4.b) Stade secondaire.....	42
2.1.4.c) Stade tertiaire.....	45
2.1.4.d) Syndrome post-Lyme.....	47
2.1.5) Traitement.....	48
2.1.5.a) Traitement de la phase primaire.....	49
2.1.5.b) Traitement de la phase secondaire.....	49
2.1.5.c) Traitement de la phase tertiaire.....	52
2.1.6) Tentatives de vaccination.....	55
2.2. L'encéphalite à tique.....	56
2.2.1) Historique de la pathologie.....	56
2.2.2) Description du virus.....	57
2.2.3) Cycle du virus et transmission.....	57
2.2.4) Physiopathologie.....	58
2.2.5) Tableau clinique.....	59
2.2.6) Traitement.....	60
2.2.7) Vaccination.....	60
2.3. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo.....	62
2.3.1) Historique de la pathologie.....	62
2.3.2) Description du virus.....	63
2.3.3) Cycle du virus et transmission.....	63
2.3.4) Physiopathologie.....	65
2.3.5) Tableau clinique.....	66

2.3.6) Traitement.....	67
2.4. Fièvre boutonneuse méditerranéenne.....	68
2.4.1) Historique de la pathologie.....	68
2.4.2) Description de la bactérie.....	69
2.4.3) Cycle et transmission.....	69
2.4.4) Tableau clinique.....	70
2.4.5) Traitement.....	72
2.5. TIBOLA (TICK-BORNE LYMPHADENOPATHY).....	74
2.5.1) Historique de la pathologie.....	74
2.5.2) Description de la bactérie.....	75
2.5.3) Cycle et transmission.....	75
2.5.4) Tableau clinique.....	76
2.5.5) Traitement.....	77
2.6. LAR (LYMPHANGITIS-ASSOCIATED RICKETTSIOSIS).....	78
2.6.1) Historique de la pathologie.....	78
2.6.2) Description de la bactérie.....	78
2.6.3) Cycle et transmission.....	79
2.6.4) Tableau clinique.....	79
2.6.5) Traitement.....	80
2.7. Anaplasmose granulocytaire humaine.....	81
2.7.1) Historique de la pathologie.....	81
2.7.2) Description.....	81
2.7.3) Cycle et transmission.....	82
2.7.4) Physiopathologie.....	82
2.7.5) Tableau clinique.....	83
2.7.6) Traitement.....	84
2.8. Babésiose.....	85
2.8.1) Historique de la pathologie.....	85
2.8.2) Description du parasite.....	86
2.8.3) Cycle et transmission.....	88
2.8.4) Tableau clinique.....	90
2.8.4.a) Infection à B. divergens.....	90
2.8.4.b) Infection à B. microti.....	91
2.8.5) Traitement.....	91
2.8.5.a) Infections à B. microti.....	92
2.8.5.b) Infections à B. divergens.....	93
2.9. Fièvre Q.....	94
2.9.1) Historique de la pathologie.....	94
2.9.2) Description de la bactérie.....	95
2.9.3) Cycle de la bactérie et transmission.....	96
2.9.4) Tableau clinique.....	97
2.9.4.a) Fièvre Q aiguë.....	97
2.9.4.b) Fièvre Q chronique.....	98
2.9.5) Traitement.....	99
2.9.6) Vaccination.....	100
3. Les conseils à l'officine.....	101
3.1. Prévention.....	101
3.1.1) Période à risque.....	102
3.1.2) Zone à risque.....	102
3.1.3) Conduites individuelles.....	102

3.1.4) Les répulsifs utilisés contre les tiques.....	103
3.1.4.a) Répulsifs cutanés.....	105
3.1.4.b) Répulsifs vestimentaires.....	108
3.2. L'examen corporel.....	110
3.3. Comment retirer une tique.....	112
3.4. Nouveautés pharmaceutiques.....	114
3.4.1) Test de diagnostic Lyme.....	114
3.4.1.a) MyTest Lyme®	114
3.4.1.b) Borrelia tick test®	114
3.4.1.c) Limite des tests de diagnostic.....	115
3.4.2) Aromathérapie.....	116
3.4.3) Vaccination.....	118
3.5. Conduite à tenir du pharmacien face à une piqûre de tique.....	119
3.5.1) Prévention.....	119
3.5.2) En cas de piqûre de tique.....	119
3.6. Plan Lyme 2016.....	120
3.6.1) Axe 1 : Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques	120
3.6.2) Axe 2 : Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques.....	121
3.6.3) Axe 3 : Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades.....	122
3.6.4) Axe 4 : Améliorer les tests diagnostics disponibles.....	123
3.6.5) Axe 5 : Mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques.....	123
Conclusion.....	125
Bibliographie.....	127

Index des illustrations

Illustration 1: Classification des Tiques selon Carnicas & Al.....	13
Illustration 2: Classification des tiques selon le capitulum.....	14
Illustration 3: Vue d'un capitulum d'Ixodes ricinus en microscopie électronique.....	15
Illustration 4: Anatomie d'une tique dure.....	17
Illustration 5: Différents stades d'Ixodes ricinus.....	25
Illustration 6: Aire de répartition d'Ixodes ricinus.....	25
Illustration 7: Dermacentor reticulatus adulte mâle et femelle.....	27
Illustration 8: Aire de répartition de Dermacentor reticulatus.....	27
Illustration 9: Dermacentor marginatus adulte mâle et femelle.....	29
Illustration 10: Aire de répartition de Dermacentor marginatus.....	30
Illustration 11: Rhipicephalus sanguineus adulte mâle et femelle.....	31
Illustration 12: Aire de répartition de Rhipicephalus sanguineus.....	32
Illustration 13: Phlebotomus hexagonus adulte femelle.....	33
Illustration 14: Aire de répartition de Phlebotomus hexagonus.....	34
Illustration 15: Erythème migrant.....	41
Illustration 16: Lymphocytome borrélien.....	44
Illustration 17: Distribution de l'encéphalite à tique en 2013.....	57
Illustration 18: Cycle de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.....	64
Illustration 19: Distribution de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo en 2015.....	64
Illustration 20: Aspect typique de la "Tâche noire".....	71
Illustration 21: Aspect des tiques et aire géographiques A = D. reticulatus et B = D. marginatus.....	75
Illustration 22: Aspect des Babésia.....	87
Illustration 23: Cycle des Babésia.....	89
Illustration 24: Schéma récapitulatif de la fièvre Q.....	97
Illustration 25: Sites de fixation des tiques selon l'espèce.....	110
Illustration 26: Taille des nymphes au cours du gorgement.....	111
Illustration 27: Utilisation du tire-tique.....	113

Introduction

Les tiques sont des acariens hématophages parasitant la quasi-totalité des vertébrés à travers le monde et pouvant également piquer occasionnellement l'homme. Elles sont connues comme parasite de celui-ci depuis plusieurs centaines d'années et reconnues comme vecteurs de maladies depuis le début du 20^e siècle avec une très grande diversité de pathogènes transmis, qu'ils soient bactériens, viraux, parasitaires ou toxiques.

Les tiques représentent actuellement le deuxième vecteur de pathologies au niveau mondial derrière les moustiques.

Or ces pathologies transmises par ces arthropodes ont été méconnues pendant de très nombreuses années, reléguées à un second plan par rapport aux fléaux comme le paludisme, la trypanosomiase ou la dengue.

Leur impact en matière de santé publique a été réévalué à partir des années 1980 avec la description de *Borrelia burgdorferi* comme agent de la maladie de Lyme qui est considérée comme la maladie à vecteur la plus importante en Europe. Depuis, de nombreuses pathologies transmises par les tiques ont été décrites à travers le monde. Celles-ci résultent de facteurs nombreux et de contacts en augmentation entre l'homme et la tique. Parmi ces facteurs se trouvent la pratique des activités en extérieur, tel que la randonnée, les séjours en forêts ou la modification des écosystèmes ainsi que le réchauffement climatique qui modifie la répartition des espèces de tiques au niveau mondial. De ce fait, l'intérêt des médecins et chercheurs pour ces maladies s'est accru, facilité en cela par le développement de nouvelles techniques de diagnostic et de recherche, notamment en biologique moléculaire.

20 % des tiques sont porteuses d'un ou plusieurs agents pathogènes transmissibles à l'être humain. Rien qu'en France, 27 000 nouveaux cas par an de Borréliose de Lyme sont diagnostiqués. De même l'incidence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est estimée à 48 cas pour 100 000 habitants sur la zone concernée.

Pour minimiser ou éviter ces maladies aux conséquences importantes voire graves, il est essentiel de mieux les connaître. C'est pourquoi il paraît nécessaire ici de faire le point sur certaines de ces pathologies déjà présentes en France ou en passe d'y arriver, ce qui sera l'objet de cette thèse.

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la tique en elle-même, sa place au sein de la taxonomie, sa morphologie, sa nutrition ainsi qu'aux principales espèces présentes en France.

Sur les 59 pathologies identifiables en laboratoire actuellement (ayant une origine bactérienne, virale ou parasitaire), nous détaillerons dans un second temps 9 d'entre elles. Il s'agit de la borréliose de Lyme, l'encéphalite à tique, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, la fièvre boutonneuse méditerranéenne, TIBOLA (Tick-BORne LymphAdenopathy), LAR (Lymphangitis Associated Rickettsiosis), l'anaplasmose granulocytaire humaine, la babésiose ainsi que la fièvre Q. Pour chacune d'entre elles, nous développerons leur histoire, leurs tableaux cliniques ainsi que les traitements existants.

Enfin, la troisième partie de ce travail portera sur l'exercice du pharmacien au quotidien, c'est-à-dire sur les conseils à prodiguer à notre patientèle pour minimiser le risque d'apparition de ces maladies, les informations à donner en cas de piqûre ainsi que sur l'importance d'orienter vers les médecins lorsque cela est nécessaire. Nous parlerons enfin des dernières innovations sur ce sujet ainsi que des projets mis en place en France pour faire face à ces pathologies.

1. Les tiques

Afin de mieux comprendre les différentes pathologies pouvant être transmises par les tiques, nous nous intéresserons dans un premier temps à leur classification ainsi que leurs caractéristiques, cycle de vie, avant de détailler différentes espèces que l'on retrouvera tout au long de ce document.

1.1. Classification

La majorité des informations de cette partie sont tirées de l'ouvrage de Perez-Eid :

« Les tiques – identification, biologie, importance médicale et vétérinaire, paru en 2007. »(1)

Au sein de la classification des espèces, se fondant sur les travaux de Linné, les tiques possèdent la place suivante :

- Embranchement : Arthropodes
- Sous-embranchement : Chélicerates
- Classe : Arachnide
- Sous-classe : Acariens

Il existe, au sein des acariens, plusieurs sous-ordres que sont : Metastigmata, Mesostigmata, Prostigmata et Astigmata.

Les tiques appartiennent au sous-ordre des Metastigmata. On connaît actuellement à travers le monde près de 850 espèces de tiques qui peuvent être réparties en trois familles (Illustration 1) :

- Les Ixodina, connues sous le nom de tiques dures, avec environ 670 espèces
- Les Argasina, connues sous le nom de tiques molles, avec environ 180 espèces

- Les Nuttalliellina, où l'on ne retrouve qu'une seule espèce : *Nuttalliella namaqua*. Cette espèce possède des caractéristiques présentes chez les tiques dures et les tiques molles, ce qui lui vaut cette place spéciale dans la taxonomie.

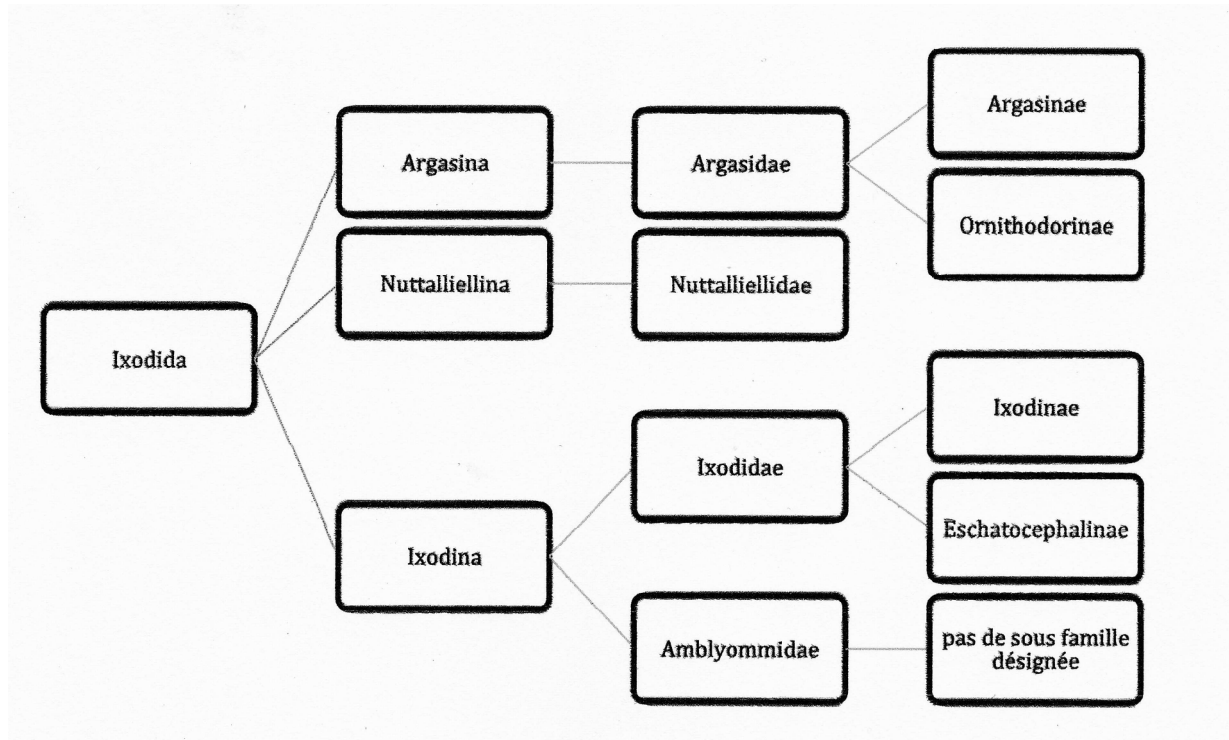


Illustration 1: Classification des Tiques selon Carnicas & Al

Source : Perez-Aid - Les tiques (1)

Parmi ces 850 espèces différentes, 41 sont actuellement référencées en France dont onze qui possèdent un intérêt en médecine humaine ou animale en tant que vectrices de pathologies connues. Elles appartiennent majoritairement aux tiques dures et plus spécialement aux Ixodidae. Les quatre vecteurs les plus fréquents en France sont *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus* et *Rhipicephalus sanguineus*.

1.2. Morphologie

Les tiques appartiennent à l'embranchement des arthropodes, terme dont l'étymologie signifie « aux membres articulés ». Elles possèdent en effet un squelette dur, composé de chitine, que l'on nomme cuticule.

Comme elles appartiennent à la classe des Arachnides, elles possèdent 4 paires de pattes lors de leur stade adulte et la sous-classe des acariens induit une fusion du céphalothorax et de l'abdomen, ce corps est nommé *idiosoma*.

En tant que metastigmata, les tiques possèdent des stigmates en arrière de la quatrième paire de pattes. Ces stigmates sont la partie émergée de l'arbre respiratoire des tiques, elles possèdent en effet une ramification de trachéoles qui emmènent l'oxygène jusqu'aux organes. Les stigmates peuvent être fermés par des plaques stigmatiques, composées d'un tamis de poils hydrophobes. Ce plastron permet ainsi à la tique de survivre plusieurs jours en immersion totale. Les larves ne possèdent pas de stigmates à cause de la structure de leur cuticule, qui ne possède qu'une couche et rend ainsi cette membrane perméable à l'air tout en l'exposant à la déshydratation.

Enfin, les tiques possèdent des pièces buccales qui sont portées par la partie antérieure du corps. Elles sont composées des chélicères et des pédipalpes qui constituent un ensemble, une fausse tête, que l'on nomme capitulum ou gnathosoma. Les différentes formes des pièces buccales permettent ainsi de faire une classification au sein des tiques. (Illustration 2)

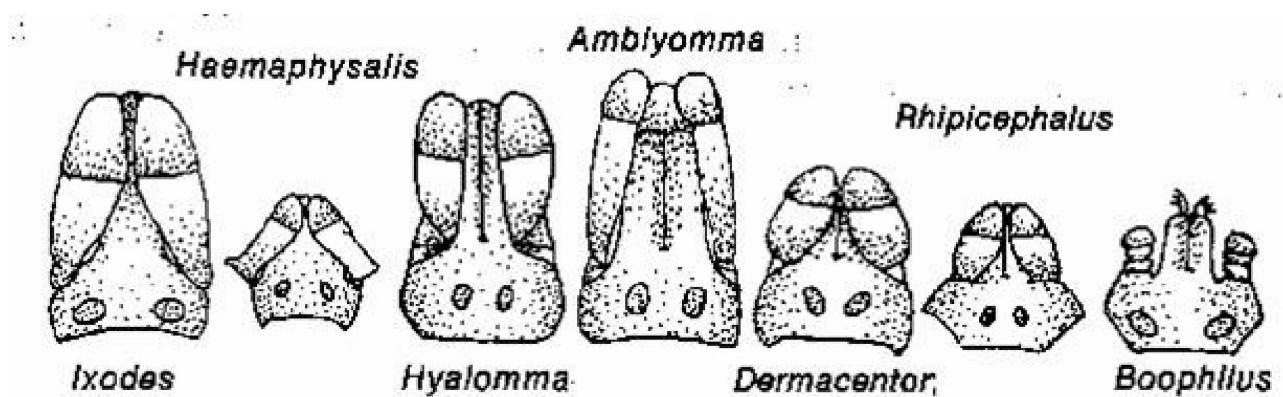


Illustration 2: Classification des tiques selon le capitulum

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

L'image suivante (Illustration 3) permet ainsi d'identifier les différents éléments constituant ce *capitulum*.

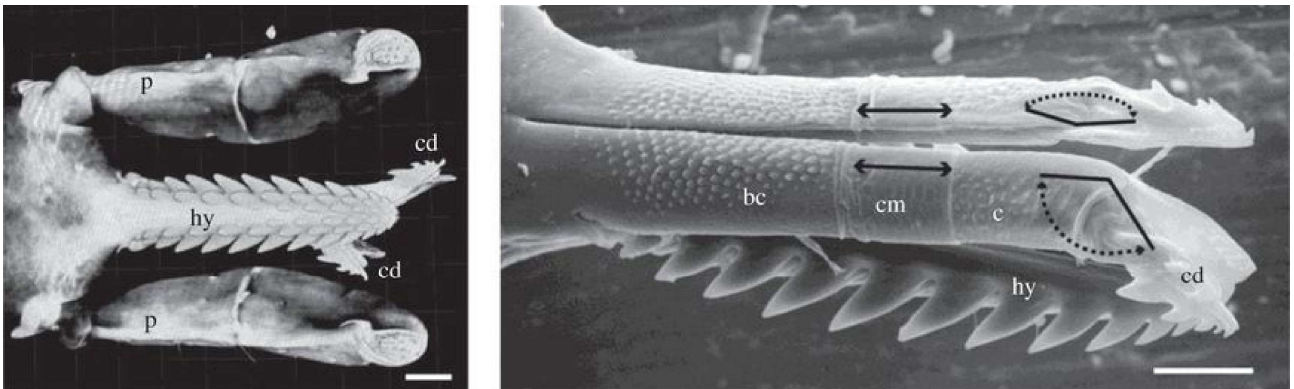


Illustration 3: Vue d'un capitulum d'Ixodes ricinus en microscopie électronique

Nous pouvons ainsi observer les éléments suivant :

- Les pédipalpes se trouvent en position externe. Il s'agit d'un organe composé de quatre articles à vocation tactile, ils permettent à la tique de choisir le lieu de piqure. Sur le schéma, ils sont marquées par *P*.
- Les chélicères sont des pièces perforatrices qui grâce à leur profil dentelé et leur mouvement de va-et-vient permettent l'enfoncement de l'appareil buccal dans la peau de l'hôte. Elles se trouvent en position dorsale. Ces pièces vont ensuite s'écarter pour permettre la pénétration de l'hypostome. Elles sont présentes sur l'image de droite.
- L'hypostome est la pièce centrale de l'appareil buccal de la tique. Il s'agit de l'élément qui permet à la tique de se fixer puis de se nourrir grâce au canal qui est formé entre l'hypostome et les chélicères. On le retrouve sur la face ventrale de la tique. Il est marqué par *Hy* sur le schéma de gauche.

La position de ce *capitulum* a une grande importance car elle permet aisément de différencier les deux principales familles : les *Ixodidae* et les *Argasidae*. En effet, on retrouve le gnathosome en position ventrale chez les Argasidés alors qu'elle est en position antéro-latérale chez les Ixodidés.

Les différences sont présentes au niveau de l'idiosome. En effet les ixodidés possèdent un écusson dorsal sclérifié d'où le nom de tique dure donné par les anglo-saxons. Cet écusson recouvre environ le tiers du corps de la larve, de la nymphe et de la femelle. Chez le mâle, elle recouvre entièrement le dos. Cela permet ainsi aisément de différencier les mâles des femelles.

La face dorsale des Argasidés est dépourvue de cet écusson, d'où la dénomination de tique molle.

On retrouve également sur cette face dorsale des pores, des soies tactiles, la répartition de celles-ci est propre aux espèces.

Le second stade des tiques, la nymphe, a une morphologie identique aux adultes des deux familles, on note juste l'absence d'organes génitaux.

Enfin, les larves des deux familles sont bien plus difficiles à différencier, elles sont hexapodes (elles possèdent trois paires de pattes), ne possèdent pas de stigmates (orifices respiratoires), possèdent des ambulacres (ventouses retrouvées à l'extrémité de leurs pattes permettant de grimper sur toutes les surfaces) et enfin le *capitulum* se retrouve en position terminale.

Le schéma (Illustration 4) permet d'observer la morphologie générale de la tique :

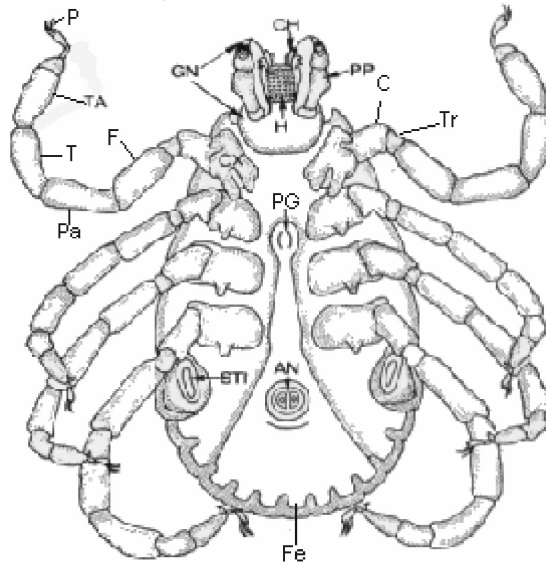


Illustration 4: Anatomie d'une tique dure

Source: <http://www.lymeware.free.fr/> (2)

Légende :

- 6 segments de la patte : C (Coxa), Tr (Trochanter), F (Fémur), Pa (Patelle), T (Tibia), TA (Tarse)
- CH : Chélicères
- GN : Gnathosome / Capitulum
- PP : Pédipalpe
- H : Hypostome
- P : Pulville / Ambulacre
- PG : Pore génital
- STI : Stigmate
- AN : Anus

1.3. Appareil digestif de la tique

1.3.1) Appareil digestif antérieur

Comme évoqué précédemment, l'appareil digestif des tiques commence au niveau des pièces buccales, l'hypostome constitue le plancher tandis que les chélicères forment les parois dorso-latérales délimitant ce canal.

A la suite de ces pièces buccales, on retrouve le pharynx qui commande l'alternance des phases de succion sanguine et d'émission de salive. En effet, on ne retrouve pas chez les tiques de canal ayant uniquement une fonction d'acheminement de la salive ; tout transite par le canal alimentaire commun. Les phases de succion permettent d'aspirer du sang tandis que les phases d'émission de salive permettent d'injecter celle-ci sous la peau de l'hôte.

La salive est sécrétée par les deux glandes salivaires latérales que l'on retrouve au fond de la cavité buccale. La taille de ces glandes dépend de l'espèce mais aussi de l'état de la tique. L'individu à jeûn aura des glandes peu développées là où un individu en cours de gorgement aura des glandes bien plus importantes. Cette salive est utile pour la tique lors de sa phase de piqûre car elle contient tout un cocktail de produits utilisés afin d'optimiser le prélèvement du sang en minimisant la réaction de l'hôte spolié. Elle contient en effet des agents anesthésiques, anti-coagulants, anti-immunitaires et anti-inflammatoires.

Les glandes salivaires ont également d'autres rôles, propre aux tiques. On peut ainsi parler de la sécrétion d'éléments hygroscopiques permettant aux tiques de survivre dans des atmosphères à faible degré hygrométrique ainsi que de l'évacuation de l'eau obtenue lors de la concentration du sang dans le tube digestif. L'eau est ainsi réémise dans les tissus de l'hôte, ce qui permet à la tique de se nourrir d'une quantité très importante de sang en comparaison de sa taille.

Après le pharynx se trouve l'œsophage au bout duquel se trouve une valvule pour éviter le reflux de sang. Au delà de ce point se trouve l'appareil digestif moyen.

1.3.2) Appareil digestif moyen et terminal

L'appareil digestif moyen représente une très grande partie du volume de la tique. Il est constitué d'une partie centrale, nommée estomac, et de parties latérales très ramifiées que l'on nomme diverticules.

La digestion est effectuée à ce niveau, sous l'influence d'enzymes l'hémoglobine est dégradée puis les protéines sont hydrolysées et assimilées. En parallèle les fragments cellulaires et tissulaires absorbés sont détruits. Comme nous avons vu précédemment, tout ceci est rendu possible par la salive de la tique qui permet de refluer l'eau dans la plaie de l'hôte, optimisant ainsi le gorgement de la tique.

Enfin l'appareil digestif de la tique se termine par le rectum puis l'anus qui lui servent à évacuer les déchets de la digestion.

1.3.3) La nutrition

Les tiques sont des espèces hématophages stricts, elles ne se nourrissent donc que de sang au cours de leur vie. Durant le repas qu'elles effectuent, les tiques enchaînent des phases d'absorption de sang et d'émission de salive. L'aspiration de sang dure généralement de quelques secondes jusqu'à trente secondes tandis que l'émission de salive dure jusqu'à une seconde. Entre ces deux phases, on retrouve une phase de repos qui dure de quelques secondes à quelques minutes.

Il existe une différence notable entre les *Ixodina* et les *Argasina*.

Les *Argasina* effectuent des repas de courtes durées (de quelques minutes à une ou deux heures) et se nourrissent de façon bien plus fréquente que les *Ixodina*. En effet, on retrouve un repas au cours

du stade larvaire, un repas pour chacun des quatre à six stades nymphaux ainsi que plusieurs repas pour l'adulte, que cela soit chez le mâle ou la femelle. On parle ainsi de cycle polyphasique.

Au contraire, les Ixodina effectuent un repas unique à chacun des trois stades. Leur repas est en comparaison bien plus long, on note ainsi une fixation de l'ordre de plusieurs jours lors des repas à chaque stade. Pendant les 24 à 36 premières heures, il y a peu ou pas d'ingestions de sang, la pénétration et l'attachement sont les activités prédominantes, ainsi que la création du « feeding pool » grâce aux substances émises par les glandes salivaires.

Celui des larves est généralement de trois à cinq jours, celui des nymphes dure jusqu'à huit jours et celui des femelles adultes dure de six à douze jours. Il s'agit donc d'un cycle triphasique.

1.4. Fixation sur l'hôte et décrochement

Une fois que la tique s'est agrippée à son futur hôte, celle-ci se dirige vers un site de fixation afin de pouvoir commencer sa phase d'ancrage. Pour ce faire, elle coupe la peau en utilisant ses chélicères, permettant ainsi une pénétration dans l'épiderme pendant que l'hypostome lui permet d'obtenir un ancrage grâce à ses denticulations dirigées vers l'arrière. D'une façon générale, on parle plutôt pour les tiques de piqûre à cause de l'enfoncement des pièces buccales au sein de la peau, le terme de morsure reste néanmoins utilisé bien que moins usité. En parallèle de cette fixation mécanique, la tique sécrète également un ciment qui permet de compléter cette fixation.

Lors de la fixation, on distingue deux types de tiques :

- Les tiques à repas court, comme les Argasidées, pratiquent une pénétration rapide sans ancrage solide. Leurs chélicères sont bien développées afin de couper rapidement la peau et ont un hypostome peu denticulé. Il n'y a pas de sécrétion de ciment.

- Les tiques à repas long, comme les Ixodidées, pratiquent une pénétration plus lente dans la peau et mettent en place un ancrage solide grâce à l'hypostome bien denticulé et au ciment qu'elles produisent. Ces tiques ont des chélicères moins développées que les premières.

Une fois que le repas de la tique est terminé, elle se dégage de la peau de son hôte en baissant la pression qui maintient les chélicères à leur volume maximal. Ce volume diminuant, les chélicères jouent dans la plaie, permettant à la tique de se dégager peu à peu.

Il est néanmoins important de préciser qu'il n'existe pas chez la tique de repas interrompus volontairement, elles ne peuvent être dues qu'au déparasitage effectué par l'hôte ou à la mort de l'hôte.

1.5. Sites de fixation

Le site de fixation des tiques sur un hôte donné est dépendant de l'espèce de la tique.

Chez les hommes, nous retrouvons essentiellement des piqûres de tiques occasionnées par trois espèces dans les milieux forestiers et boisés : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* et *Dermacentor marginatus*. Parmi ces trois espèces, les deux *Dermacentor* se fixent préférentiellement sur la tête et le cou tandis qu'*Ixodes ricinus* préfère les zones où la peau est relativement fine telle que l'intérieur des articulations, l'intérieur des bras et des cuisses. Chez les enfants, des cas de piqûre d'*Ixodes ricinus* au niveau du crâne ont néanmoins été notées.

Au sein des habitations, deux espèces peuvent être incriminées dans les piqûres chez l'homme. On retrouve en premier *Rhipicephalus sanguineus*, une tique qui parasite souvent les chiens domestiqués dans le sud de la France et peut ainsi pénétrer dans le milieu intérieur, ainsi qu'*Argas reflexus*, une tique molle qui rentre dans les foyers lorsque des pigeons vivent ou viennent se poser dans le voisinage. Pour ces deux espèces, les sites de piqûre sont très divers.

Enfin, les animaux domestiques, représentés majoritairement par les chiens et les chats, sont surtout infestés par quelques espèces de tiques.

Le chien est préférentiellement attaqué par la tique *Dermacentor reticulatus*, vectrice de la babésiose canine ainsi que *Rhipicephalus sanguineus* qui lui est inféodé. On retrouve plus occasionnellement des *Ixodes ricinus* sur les chiens lorsque ceux-ci fréquentent la forêt. Le chat quant à lui est surtout piqué par *Ixodes hexonagus*.

1.6. La tique en tant que vecteur

Le centre national d'expertise sur les vecteurs (CNEV) définit un vecteur comme « arthropode hématophage (se nourrissant de sang) qui assure la transmission biologique active d'un agent pathogène (virus, bactérie, parasite) d'un vertébré à un autre vertébré. Dans son acception la plus large, on peut également inclure les vecteurs dits "mécaniques", qui transportent simplement l'agent pathogène d'un hôte vertébré à un autre, sans faire intervenir de processus biologique ». (3)

La transmission de ces micro-organismes peut se faire aussi bien entre les tiques et les vertébrés qu'entre les tiques elles-mêmes.

Plusieurs éléments permettent aux tiques d'être de bons vecteurs. Tout d'abord elles effectuent des repas longs et volumineux (sauf pour les Argasidés), ce qui augmente le risque d'absorber un pathogène. De plus, celles-ci sont hématophages à chaque stade, ce qui induit donc plusieurs repas dans leur vie, et changent généralement d'hôte à chaque repas. Elles ont aussi possibilité d'être infectées par plusieurs germes. Enfin elles peuvent être transportées sur de grandes distances avec leur hôte, ce qui favorise leur dissémination.

1.6.1) Transmission entre tiques et vertébrés

Il existe plusieurs voies de transmission entre les tiques et les vertébrés :

- La transmission salivaire est la forme la plus courante et la plus importante. Lorsque la tique réalise son repas, l'agent infectieux gagne les glandes salivaires de celle-ci et vont ainsi pouvoir rentrer dans les tissus de l'hôte spolié, ce qui assurera la transmission de l'agent.
- La transmission fécale a lieu lorsque le pathogène se trouve au niveau de la partie terminale du tube digestif de la tique et est évacué par les fèces. Une fois en contact avec la peau, les pathogènes (cas par exemple des rickettsies) passent à travers la barrière cutanée et pénètrent dans l'organisme si la peau est lésée. Dans le cas contraire, ces déjections se réduisent à l'état de poudre puis passent par les voies aériennes.
- La transmission coxale est elle spécifique aux Argasidés. Il s'agit d'un liquide qui est émis lors de la nutrition de ces tiques, elles éliminent l'eau ainsi que les sels par ces sécrétions émises au niveau des glandes coxales. Ce liquide peut également contenir des agents pathogènes qui pourront ainsi traverser la peau lors du contact avec celle-ci.

1.6.2) La transmission entre tiques

Il existe trois voies de transmission entre les tiques, nous pouvons ainsi différencier :

- La transmission trans-ovarienne (aussi appelée trans-générationnelle ou verticale) qui permet l'infestation d'une tique d'une génération à une autre. Elle a lieu lorsque l'œuf de tique est infecté dans l'ovaire de la femelle ou lorsque les mâles ont transmis un spermatophore infecté.
- La transmission trans-stadiale a lieu lorsque le micro-organisme reste dans le corps de la tique d'un stade à un autre. Cette transmission peut avoir lieu sur un stade (survie du pathogène du stade larve à nymphe ou nymphe à adulte) ou bien sur deux stades (survie du

stade larve à nymphe puis à l'adulte).

Cette transmission est quasi systématique chez la tique du fait qu'elle n'effectue de façon générale qu'un seul repas par phase.

- La transmission par co-repas (terme « co-feeding » en anglais) est une nouvelle voie de transmission entre tiques. Elle a lieu lorsque deux tiques effectuent leur repas sanguin sur un même hôte à une distance assez proche. Les tiques peuvent ainsi s'infecter par les germes présents au sein des autres tiques sans qu'il y ait besoin que le germe soit en circulation dans le sang ou dans la peau de l'hôte.

1.7. Répartition géographique des tiques, pathologies vectorisées

Selon le site <http://www.lymeaware.free.fr/> (2) (anciennement <http://www.maladie-a-tiques.com/>), on retrouve essentiellement quatre ixodidés en France qui sont responsables des pathologies les plus fréquentes et les plus importantes chez l'homme. Il s'agit de *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus* et *Rhipicephalus sanguineus*.

Mais il n'existe pas que ces quatre espèces sur le territoire français. À l'heure actuelle 41 espèces de tiques ont été référencées en France continentale et en Corse dont 11 étant impliquées dans le parasitisme humain. (4,5)

Une nouvelle espèce est également à suivre, il s'agit de *Pholeoixodes hexagonus* (aussi connue sous le nom de *Ixodes hexagonus*), une espèce qui s'adapte dorénavant très bien en milieu urbain.

1.7.1) *Ixodes ricinus*

Ixodes ricinus (Illustration 5) est l'espèce de tique la plus répandue en France. Elle est retrouvée sur presque tout le territoire français et est capable de se nourrir sur plus de 300 espèces différentes, aussi bien des oiseaux que des reptiles ou des mammifères.



Illustration 5: Différents stades d'Ixodes ricinus

Cette tique peut s'attaquer à l'homme à ses trois stades. On la retrouve essentiellement dans les milieux tel que les sous-bois, où une forte hygrométrie est présente. On la retrouve donc presque partout en France (Illustration 6), sauf dans les régions trop sèches ou celles à une altitude supérieure à 1200m. Cette donnée est néanmoins en voie de changer avec les variations climatiques actuelles qui permettent aux tiques d'obtenir des conditions de vie favorables dans ces terrains autrefois inhospitaliers.

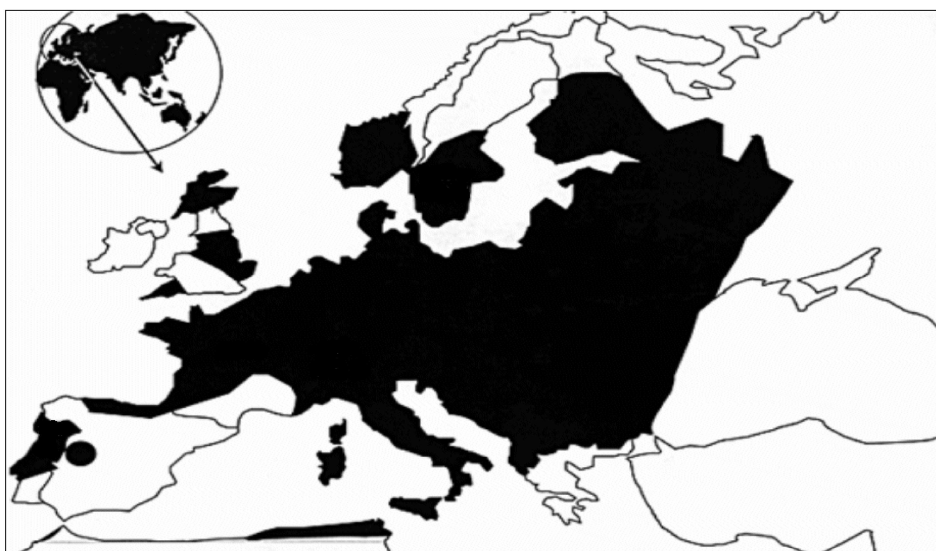


Illustration 6: Aire de répartition d'Ixodes ricinus

Source : <http://www.lymeware.free.fr/> (2)

Dans le cas d'une importation au domicile, que cela soit par des chiens ou via les vêtements, on ne risque pas de voir émerger d'autres générations de tiques. En effet, lorsque la tique n'a pas des conditions d'hygrométrie favorable, elle se dessèche et meurt. Il lui faut donc une humidité constante afin de pouvoir survivre.

Ixodes ricinus est donc une tique bien implantée sur le territoire, elle est de plus vectrice de beaucoup de pathologies (Tableau 1), aussi bien pour les humains que pour les animaux.

Agent pathogène	Maladie	Espèce touchées
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Borréliose de Lyme	Humains, animaux
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasiose granulocytaire	Humains, ruminants, chevaux et chiens de façon plus rare
Virus TBE	Encéphalite à tique	Humains
<i>Babesia divergens</i>	Babésiose	Humains, bovins
<i>Babesia microti</i>	Babésiose	Humains
<i>Rickettsia helvetica</i>	Rickettsiose avec syndrome fébrile	Humains

Tableau 1: Pathologies transmises par *Ixodes ricinus*

1.7.2) *Dermacentor reticulatus*

Dermacentor reticulatus (Illustration 7) est une espèce exophile (qui vit en dehors des habitations) au stade adulte, stade auquel cette espèce parasite essentiellement le chien mais la piqûre chez l'homme reste néanmoins possible. La forme adulte pratique l'affût sur la végétation mais dans des milieux plus ouverts que *Ixodes ricinus*. On le retrouve en effet dans les prairies, les bosquets ainsi que dans les forêts où il se limite aux clairières et aux bords de chemins. Cette espèce est également retrouvée dans les milieux urbains et péri-urbains, notamment dans les zones comme les terrains vagues et les zones en friches. (Illustration 8)



Illustration 7: *Dermacentor reticulatus* adulte mâle et femelle

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)



Illustration 8: Aire de répartition de *Dermacentor reticulatus*

Source: <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

On retrouve les adultes d'octobre à juillet avec un pic d'activité lors de février-mars. Les nymphes sont quant à elles présentes à partir du mois de juillet. Cette espèce est impliquée dans la dissémination de plusieurs pathologies (Tableau 2).

Agent pathogène	Maladie	Espèces touchées
<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA	Humains
<i>Babesia canis</i>	Babésiose canine / Piroplasmose	Chien
<i>Babesia equi</i>	Piroplasmose équine	Equidés
<i>Babesia caballi</i>		
<i>Anaplasma ovis</i>	Anaplasmose	Moutons

Tableau 2 : Pathologies transmises par *Dermacentor reticulatus*

Cette espèce serait également impliquée dans le maintien de différents germes au sein de leurs réservoirs. On peut ainsi citer des pathogènes tels que *Borrelia burgdorferi*, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia sibirica*, le virus de l'encéphalite à tique et le virus de la fièvre hémorragique d'Omsk. Leur transmission par cette tique est supposée à l'heure actuelle et reste à démontrer.

1.7.3) *Dermacentor marginatus*

Dermacentor marginatus (Illustration 9) est une espèce très proche de *Dermacentor reticulatus*. Elle transmet les mêmes pathogènes et possède globalement la même morphologie. La différence reste néanmoins notable au niveau des hôtes parasités au stade adulte. Elle est en effet bien plus facilement retrouvée sur les ongulés domestiques (moutons et chèvres surtout) alors que *Dermacentor reticulatus* est retrouvée plus aisément sur le chien.



Illustration 9: *Dermacentor marginatus* adulte mâle et femelle

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

Cette espèce se localise plus au sud que son homologue, on la voit ainsi essentiellement dans les terres qui bordent la Méditerranée. On la retrouve également à des altitudes plus élevées et supporte bien les hautes altitudes et a été prélevée jusqu'à 2500 m d'altitude.(Illustration 10)

On la retrouve préférentiellement dans des milieux ouverts, là où une certaine chaleur peut être présente. De façon plus rare, elle peut être dans les forêts mais se cantonnera aux clairières et aux bords des grandes allées, là où le soleil peut réchauffer le milieu.



Illustration 10: Aire de répartition de *Dermacentor marginatus*

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

Dermacentor marginatus est impliquée dans la transmission des pathologies suivantes (Tableau 3) :

Agent pathogène	Maladie	Espèces touchées
<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA	Humains
<i>Babesia canis</i>	Babésiose canine / Piroplasmose	Chien
<i>Babesia equi</i>	Piroplasmose équine	Équidés
<i>Babesia caballi</i>		
<i>Anaplasma ovis</i>	Anaplasmose	Moutons

Tableau 3 : Pathologies transmises par *Dermacentor marginatus*

Tout comme *Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus* est impliquée dans le maintien des populations de pathogènes cités dans la partie précédente.

1.7.4) *Rhipicephalus sanguineus*

Cette espèce endophile (qui est retrouvée au sein des habitations) (Illustration 11) parasite le plus souvent le chien, raison pour laquelle on la retrouve essentiellement dans les lieux où ceux-ci sont très présents : niches, chenils ainsi que les intérieurs des domiciles si ceux-ci y sont présents. Dans des cas exceptionnels, d'autres espèces ont également été infestées mais à chaque fois cela reste des animaux fréquentant le même environnement que le chien.



Illustration 11: Rhipicephalus sanguineus adulte mâle et femelle

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

On retrouve surtout cette espèce dans la partie nord du bassin méditerranéen (Illustration 12). Son aire de dissémination s'est néanmoins agrandie au fil des années avec la hausse des températures d'une part et d'autre part en raison des chiens de retour d'un séjour en zone infestée. La tique s'est ainsi accrochée sur l'animal et est remontée au domicile. Ces tiques sont à même de résister y compris en intérieur grâce à leur adaptation à la sécheresse, elle ne se dessècheront donc pas comme pourrait le faire *Ixodes ricinus*.



Illustration 12: Aire de répartition de *Rhipicephalus sanguineus*

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

L'activité principale des tiques adultes se fait de mars à septembre, avec un pic de mai à juin.

Elle est impliquée dans la transmission des pathologies suivantes (Tableau 4) :

Agent pathogène	Maladie	Espèce touchée
<i>Rickettsia conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Humains
<i>Ehrlichia canis</i>	Ehrlichiose canine monocytaire	Chiens
<i>Hepatozoon canis</i>	Hépatozoonose	Chiens
<i>Anaplasma platys</i> = <i>Ehrlichia platys</i>	Thrombopénie infectieuse cyclique du chien	Chiens

Tableau 4 : Pathologies transmises par *Rhipicephalus sanguineus*

1.7.5) *Pholeoixodes hexagonus*

Pholeoixodes hexagonus (Illustration 13), connue aussi sous les noms de *Ixodes hexagonus*, *Ixodes autumnalis* et *Ixodes sexpunctatus*, est la seconde tique la plus présente sur le territoire français après *Ixodes ricinus*.

Cette espèce parasite préférentiellement les carnivores tels que le renard, le blaireau, la fouine ainsi que les chats domestiques et sauvages. Elle est également retrouvée sur le hérisson.

On la retrouve le plus souvent dans les terriers de ceux-ci.



Illustration 13: *Pholeoixodes hexagonus* adulte femelle

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

Cette espèce a donc une large distribution en Europe (Illustration 14) dû à sa forte capacité d'adaptation ainsi qu'à l'infestation des hérissons et chats ce qui la fixe dans le milieu urbain et sub-urbain.



Illustration 14: Aire de répartition de *Phlebotomus hexagonus*

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

Phlebotomus hexagonus est surtout, de par son mode de vie, une espèce propre à entretenir le cycle des pathogènes au sein des réservoirs (6). Les cas de piqûres sur l'homme sont exceptionnels mais il a été démontré expérimentalement que cette espèce était à même de transmettre plusieurs pathogènes comme *Borrelia burgdorferii*, le virus TBE ou *Rickettsia conorii* sans qu'aucun cas ne lui soit attribué à l'heure actuelle.

Actuellement les données le fixe surtout comme le vecteur d'une pathologie canine (Tableau 5) (7)

Agent pathogène	Maladie	Espèces touchées
<i>Babesia annae</i>	Microbabesiose canine	Chiens

Tableau 5 : Pathologies transmises par *Phlebotomus hexagonus*

2. Les pathologies transmises

Après avoir ainsi détaillé les différentes espèces de tiques présentes sur le sol français ainsi que leurs caractéristiques, nous pouvons nous intéresser aux différentes pathologies transmises par la piqûre de tique. Dans le dernier document émis par le ministère des affaires sociales et de la santé, on répertorie 59 pathologies transmises par les tiques que l'on peut identifier en laboratoire.

(8)

Ces maladies vectorisées sont diverses et variées, appartenant aussi bien aux infections bactériennes que virales ou bien des parasitoses.

Au cours de cette partie, nous nous intéresserons donc aux principales pathologies vectorisées en France ou en passe de le devenir.

2.1. La borrélioze de Lyme

2.1.1) Historique de la pathologie

L'histoire de la maladie de Lyme remonte à la fin du XIX^e siècle en Europe avec les travaux de plusieurs médecins sur des affections cutanées. A cette époque, la relation avec la piqûre de tique n'était pas encore établie.

En 1883, le docteur allemand Alfred Buchwald décrivit ainsi une affection dermatologique relativement proche de l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) (9) qui caractérise les cas avancés de maladie de Lyme. Puis en 1902, les docteurs Herxheimer et Hartmann ont décrit une maladie rendant la peau localement atrophiée et parcheminée qui semble être la même manifestation. (10)

Par la suite, c'est en 1909 que le docteur Arvid Afzelius, un dermatologue suédois, présente des manifestations cutanées en forme d'anneau migrant lors d'une conférence à Stockholm. Lorsqu'il publiera ces travaux douze années plus tard, il établira également un possible lien entre ces manifestations et la piqûre de tique du genre *Ixodes* (11). En 1913, l'autrichien Lipschütz définira les caractéristiques cliniques de cette manifestation sur un cas qui durera près de 7 mois, il nommera ceci un « erythema chronicum migrans ». (12)

Puis ce sera en 1922 que les médecins Garin et Bujadoux décrivirent les symptômes neurologiques (paralysie du bras entre autre) secondaires à cet érythème migrant qu'ils associent probablement à une spirochète. Selon eux « Si cette maladie est due à un virus (Spirochète sans doute), comme on le soupçonne, notre observation indique qu'il faudra rechercher ce virus dans les centres nerveux, et non point dans le sang, comme cela a été fait sans succès jusqu'ici. ». (13)

Il faudra attendre 1952 pour qu'une nouvelle évolution apparaisse sur cette pathologie. Le docteur Carl Lennhoff publiera cette année un article dans lequel il démontre la présence de spirochètes

dans une biopsie de peau prélevée sur un patient qui présentait un érythème migrant (14). En ce basant sur ces données, Einar Hollström traitera 16 patients par des pénicillines, traitement de référence à cette époque sur les infections à spirochètes. Ceci lui permettra ainsi de prouver l'origine bactérienne de l'érythème migrant. (15)

C'est au milieu des années 1970 que cette pathologie sera définie en tant que « maladie de Lyme », du nom de la ville de Old Lyme dans le Connecticut aux États-Unis. Une épidémie d'arthrite juvénile y sévit, ce qui a amené les autorités de santé à être alertées. En 1975, le docteur Steere se rendra sur place et lancera une étude sur 51 patients, dont 39 enfants, tous atteints d'arthrite plus ou moins intense. Les résultats donneront une incidence de 425 cas pour 100 000 contre 1 cas sur 100 000 en temps normal et le docteur Steere établira ensuite la relation avec la piqûre de tique. La pathologie sera d'abord nommée « arthrite de Lyme » puis « maladie de Lyme » quand d'autres symptômes cutanés, cardiaques et neurologiques y seront associés. Néanmoins le docteur Steere n'associe pas cette pathologie à une infection bactérienne. (16)

C'est en 1982 que cette donnée changera lorsque le docteur Burgdorfer isolera et identifiera une bactérie de la famille des spirochètes dans l'intestin d'une tique du genre *Ixodes*, dont la famille était déjà désignée depuis le début du siècle comme vectrice de cette pathologie. La découverte du docteur Burgdorfer a néanmoins été fortuite. Il s'intéressait en effet à la « fièvre pourprée des montagnes rocheuses », une pathologie transmise par des bactéries du genre *Rickettsia* par l'intermédiaire de la tique du chien (*Dermacentor variabilis*). Après plusieurs échecs il élargit ainsi ses recherches et lors de dissection d'autres espèces de tiques, dont la tique du cerf (*Ixodes scapularis*), il observe des organismes filaires dans les organes de quelques rares tiques. Il testera ces bactéries avec des sérums de patients atteints de la maladie de Lyme et démontrera ainsi la présence d'anticorps dirigés contre ces bactéries, qui seront désormais nommées *Borrelia burgdorferi* en son honneur. (17,18)

Il faudra attendre 1985 pour qu'une identification de cette spirochète soit réalisée en Europe, sur des tiques du genre *Ixodes ricinus* récoltées près de Rennes (Bretagne – France). (19)

2.1.2) Description de la bactérie

Le groupe de bactérie mise en cause pour la maladie de Lyme est donc *Borrelia burgdorferi* *sensu lato*. Ce groupe est composé de 19 espèces dont 8 connues en Europe pour leur pathogénicité envers l'homme que sont : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavarensis*, *B. valaisiana*, *B. lutsiniae* et *B. bissetii*. Les borrelies sont des bactéries appartenant à la famille des spirochètes, des bactéries de forme hélicoïdales. Les *Borrelia* prennent donc l'aspect de spirales faisant entre 8 et 30µm de long pour 0,3µm de diamètre, qui réagissent négativement à la coloration de Gram.

A l'intérieur de la bactérie se trouve entre 7 et 11 flagelles qui lui permettent un déplacement très rapide par des mouvements de rotation et translation dans des milieux que l'on peut apparenter à un gel. Dans ce genre de milieu, il s'agit des bactéries ayant un des déplacement les plus rapides.

2.1.3) Cycle de la bactérie et transmission

Le cycle de *Borrelia burgdorferi sensu lato* est constitué de deux phases, la première où elle infeste des hôtes faisant fonction de réservoir de spirochète et la seconde où on retrouve la bactérie dans la tique qui a également une fonction de réservoir et de vecteur.

Les hôtes hébergeant des *Borrelia* sont actuellement très vastes, on retrouve de façon assez importante les petits mammifères dont les rongeurs que l'on retrouve dans les forêts. Nous pouvons ainsi citer les mulots, les campagnols et les écureuils. Certaines *Borrelia* ont également un tropisme particulier pour les oiseaux, il s'agit de *B. garinii* et *B. valaisiana*. Les mammifères de plus grande taille retrouvés en milieu forestier comme les cervidés ou les sangliers interviennent également dans ce cycle en tant que réservoir, tout comme, dans une moindre mesure les animaux d'élevage et domestiqués. Dans tous les cas, la tique pourra s'infecter en effectuant son repas sanguin sur ces

animaux au cours de son stade larvaire, nymphal ou adulte. Les *Borrelia* passeront ainsi du compartiment sanguin de l'animal hôte au tube digestif de la tique.

A partir du moment où la bactérie est ingérée par la tique commence la deuxième partie du cycle. Elle permet pour la *Borrelia* de rendre la tique infectante lors de son prochain repas sanguin. Pour ce faire, les bactéries vont migrer vers les glandes salivaires de la tique où elles vont se multiplier et se lier à la salive. Lors de la piqûre de celle-ci, les bactéries pourront ainsi être transférées à l'espèce piquée. Il est important de noter que les tiques ne peuvent s'infester et infecter lors du même stade, en effet les tiques concernées ne réalisent qu'un seul repas sanguin par stade. La tique pourra donc être infectante qu'à partir du stade nymphal dans le cas où elle se contamine lors du stade larvaire, et qu'au stade adulte si elle se contamine lors du stade nymphal. La bactérie persiste dans les tissus de la tique à travers les stades, on parle ainsi de transmission trans-stadiale. Il faut néanmoins noter que pour les bactéries du groupe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, il n'existe pas de transmission trans-ovarienne, c'est à dire qu'un œuf ne peut contenir de ces bactéries ce qui rendrait la tique infectante dès le stade larvaire.

En France, le vecteur principal de la maladie de Lyme se trouve être *Ixodes ricinus*. D'autres espèces possèdent également cette capacité de la transmettre mais cette tique est la plus présente sur le territoire français. De façon globale, il a été estimé en 1995 que 10 à 15 % des tiques étaient porteuses de *Borrelia burgdorferi*, avec néanmoins d'importantes variations locales.

De même, les études sur le terrain français ont révélé que les tiques n'étaient pas porteuses de toutes les souches de *Borrelia*. Ainsi *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii* sont assez représentées sur tout le territoire français, on retrouve également dans une moindre mesure *Borrelia burgdorferi sensu stricto* qui est l'espèce qui infeste de façon quasi-exclusive la tique *Ixodes scapularis* aux États-Unis. En France, elle est rarement identifiée en Alsace et dans la Meuse tandis qu'elle représente 10 % des prélèvements en Auvergne et dans le Limousin et est l'espèce majoritaire en Basse-Normandie. On y retrouve ainsi 27 % de *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, 23 % de *Borrelia*

afzelii et 21 % *Borrelia garinii*. Cet élément peut expliquer les tableaux cliniques différents des patients selon les régions où ils ont été piqués.

Enfin, les études ont prouvé que chaque bactérie de ce groupe avait une tendance à provoquer certaines familles de symptômes. Les données ainsi collectées permettent de dresser le tableau suivant (Tableau 6) :

Espèces	Manifestation clinique prédominante	Principale localisation	Hôte réservoir prédominant
<i>B. garinii</i>	Symptômes neurologiques	Europe de l'Ouest	Rongeurs et oiseaux
<i>B. afzelii</i>	Acrodermite chronique atrophiante	Europe Centrale, de l'Est, du Nord et Scandinavie	Rongeurs
<i>B. burgdorferi ss</i>	Arthrite	Etats-Unis Plus rarement en Europe et en Russie	Rongeurs Oiseaux
<i>B. valaisiana</i>	Non déterminé	Irlande, Royaume-Uni, Pays-Bas, Scandinavie, Suisse, Italie	Oiseaux

Tableau 6 : Relation entre espèce bactérienne et manifestation clinique prédominante
D'après Lindgren et Jaenson : Lyme borreliosis in Europe (20)

2.1.4) Tableau clinique

Le tableau clinique de la maladie de Lyme est sans aucun doute le tableau le plus complexe des pathologies transmises par les tiques. Il existe en effet différents stades de progression de la pathologie et une très grande variété de symptômes. Il est possible de regrouper l'affection en trois stades différents selon la classification établie par la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF) :

- Stade primaire : infection locale cutanée avec un stade primo-secondaire de diffusion systémique de *Borrelia*

- Stade secondaire :infection tissulaire focalisée (unique ou multiple)
- Stade tertiaire : manifestation(s) focalisée(s)

2.1.4.a) Stade primaire

Il s'agit du premier stade de l'infection, celle-ci peut se développer de façon asymptomatique, ce qui fait qu'il est possible de passer à côté d'une éventuelle infection.

Un certain nombre de symptômes peuvent néanmoins y être associé.

On retrouve ainsi en premier lieu l'érythème migrant de Lipschutz dont nous avons parlé dans la partie historique. Cet érythème migrant (Illustration 15) apparaît en moyenne entre trois et trente jours après la piqûre de tique chez plus de deux-tiers des cas de maladie de Lyme. Il se caractérise par l'apparition d'une papule érythémateuse centrée autour du point d'inoculation. En l'absence de traitement, cette lésion pourra s'élargir de façon de plus en plus importante, atteignant d'abord quelques centimètres de diamètre au bout de quelques jours puis jusqu'à une trentaine de centimètres au bout de plusieurs semaines. Lors de son accroissement, on pourra remarquer un éclaircissement de la zone centrale tandis que les contours de la lésion resteront érythémateux. Il y aura par la suite une régression spontanée au bout de quelques mois. Cette lésion n'entraîne ni douleur, ni prurit.



Illustration 15: Erythème migrant

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

Les cas d'érythèmes migrants multiples sont rares en Europe, ils ne représentent que 3 % d'après une étude réalisée en Suède, là où ils représentent près de 50 % des cas aux États-Unis.

Il est important de ne pas confondre cet érythème migrant avec la réaction locale due à la piqûre de tique qui elle apparaît dans les heures voir les jours suivants. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité qui donne lieu à une rougeur cutanée qui n'excède pas le centimètre et qui n'évolue pas dans le temps.

En parallèle de ces manifestations dermatologiques, il est possible de retrouver un syndrome grippal avec asthénie, état fébrile, céphalées, myalgies ou arthralgies.

2.1.4.b) Stade secondaire

La phase secondaire commence de quelques semaines à quelques mois après la phase primaire en l'absence de mise en place de traitement efficace. Il est possible de retrouver au cours de celle-ci des symptômes d'ordre neurologiques, rhumatologiques mais également cutanés et cardiaques. Leur expression est néanmoins non obligatoire, certains patients pouvant présenter des symptômes non spécifiques.

Symptômes neurologiques

Le terme de neuroborréliose précoce regroupe l'ensemble des atteintes du système nerveux chez les patients atteints par la maladie de Lyme lors de la phase secondaire.

L'atteinte apparaît au bout de quelques semaines à quelques mois après la piqûre de tique. Chez l'adulte, elle prend le plus souvent la forme du syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth qui est composé de la triade méningite aseptique, neuroradiculite hyperalgique et parésie des nerfs crâniens.

Chez l'enfant, on retrouve de façon plus fréquente des méningites ainsi que des paralysies des nerfs crâniens.

Symptômes rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques sont peu fréquente en France et en Europe en comparaison des Etats-Unis. En effet, on associe essentiellement les symptômes rhumatologiques à l'espèce *Borrelia burgdorferi stricto sensu* que l'on retrouve majoritairement aux Etats-Unis et dans l'Amérique du Nord.

Lors d'une étude menée à Strasbourg, on retrouve sur un panel de 132 patients atteints de la maladie de Lyme une proportion de 14 % d'arthrite, chiffre très différent des moyennes américaines qui se situe aux alentours de 50 %. (21)

Les symptômes rhumatologiques de cette phase secondaire se caractérisent le plus souvent par une monoarthrite généralement du genou qui survient entre quelques semaines et jusqu'à deux ans après la piqûre de tique mais il est également possible de trouver des oligoarthrite (atteinte de 2 à 3 articulations). Dans tous les cas ces atteintes ont pour caractéristique d'être récurrentes, elles peuvent disparaître puis revenir en fonction de la réponse inflammatoire au cours de l'infection et ce sur de longues périodes.

Dans les cas les plus graves, la forte inflammation peut entraîner une destruction du cartilage qui sera irréversible. Cette arthrite persiste également chez environ 10 % des patients même après mise en place d'un traitement antibiotique.

Dans de rares cas, l'atteinte peut également se faire à d'autres endroits du corps comme les articulations des mains.

Symptômes cutanés

Les symptômes cutanés sont les symptômes les plus fréquents de la maladie de Lyme, et ce quelque soit le stade (22). Au cours du stade secondaire, la pathologie la plus fréquente et connue est le lymphocytome borrélien. Il s'agit d'une infection qui met plusieurs semaines à mois à se

développer, elle prend la forme d'une petite tumeur cutanée ressemblant à un nodule rouge ayant une localisation le plus souvent au niveau du lobe et le pavillon de l'oreille, le mamelon ainsi que le scrotum chez les enfants. (23)

Cette lésion n'a été observée qu'en Europe à ce jour, il est donc fort probable qu'elle ne puisse être attribuée à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* mais plutôt à *B. afzelii* une espèce retrouvée en Europe mais très peu aux États-Unis. (23)



Illustration 16: Lymphocytome borrélien

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (2)

Ce lymphocytome qui a une évolution progressive ou par poussées peut disparaître de façon inconstante après plusieurs mois ou années.

Symptômes cardiaques

Les symptômes cardiaques sont relativement rares, ils ne touchent en général que 0,4 à 5 % de la population touchée par la maladie de Lyme selon une étude réalisée en Europe. (24)

Cette atteinte passe le plus souvent inaperçue au début malgré sa précocité, on la retrouve généralement au bout de trois semaines après l'apparition de l'érythème migrant. Elle peut induire des syncopes, malaises ou dyspnées.

Par la suite, elle peut être responsable d'atteintes que l'on peut diagnostiquer comme un bloc auriculo-ventriculaire, des troubles de la conduction, des troubles du rythme, des endocardites et péricardites ou bien des insuffisances cardiaques.

Symptômes ophtalmologiques

Les atteintes ophtalmologiques sont présentes dans environ 1 % des cas des formes secondaires et ne sont que très peu documentées d'un point de vue scientifique. Les symptômes retrouvés sont peu spécifiques, on retrouve ainsi une douleur oculaire, une baisse de l'acuité visuelle, photophobie, diplopie et troubles de l'accommodation ainsi que d'uvéïte. (25)

2.1.4.c) Stade tertiaire

La phase tertiaire de la maladie de Lyme est bien plus rare que les deux autres phases, il s'agit d'une façon générale de l'évolution chronique des symptômes de la phase secondaire en l'absence de traitement efficace. Il faut plusieurs mois voire des années pour qu'ils se mettent ainsi en place.

On retrouve ainsi des atteintes de type dermatologique, neurologique et rhumatologique.

Symptômes dermatologiques

La manifestation la plus courante pour cette phase tertiaire est l'acrodermatite chronique atrophiante également appelée ACA ou maladie de Pick-Herxheimer. De par la présence des traitements antibiotiques qui sont donnés au cours des deux premiers stades, l'ACA est relativement rare en Europe, avec une fréquence de 0,3 à 5 % parmi les patients ayant présenté un tableau de maladie de Lyme. (26,27)

L'ACA a un développement lent, prenant de l'ampleur au fur et à mesure du temps. Ainsi, on retrouve au début une phase inflammatoire avec un œdème et un érythème bleu-violacé se localisant essentiellement sur le dos de la main et du pied ainsi que les genoux ou les cuisses, le tronc ou les

talons. Cette atteinte peut aussi bien être latéralisée que bilatérale, de même dans de rares cas il est possible de retrouver de multiples lésions.

Avec le temps, l'ACA évolue et l'œdème disparaît, laissant à la place une atrophie qui sera irréversible. La peau devient ainsi violette, fine, plissée et dépilée, permettant au toucher de qualifier cette peau de « papier à cigarette » ou « papier parcheminé » pour reprendre les dires de Herxheimer et Hartmann (10). Les bords des zones atrophiques restent inflammatoires.

En parallèle de l'ACA, on peut également trouver quelques atteintes plus rares comme des ulcères des jambes, des douleurs musculaires ou osseuses, des dysesthésies ou des lésions sclérodermiformes ayant pour impact de limiter le mouvement des articulations.

Symptômes neurologiques

Les manifestations neurologiques de la phase tertiaire n'arrivent que chez les patients qui ont développé une neuroborréliose secondaire et ce dans une faible proportion. On estime celle-ci à environ 6 % des cas. (28)

Cette neuroborréliose prend son origine au niveau médullaire ou encéphalitique, entraînant selon les cas les symptômes suivants.

Pour les atteintes médullaires, elles sont progressives et associent une ataxie proprioceptive, des troubles urinaires et des parésies touchant aussi bien les parties inférieures que l'ensemble du corps.

Les atteintes encéphalitiques se présentent sous la forme de crises d'épilepsie, d'atteintes moteurs ou cognitives ou encore d'un syndrome cérébelleux qui associe des troubles de la marche, de l'équilibre et une éventuelle atteinte de la parole ou de la capacité à écrire.

Pour ces atteintes neurologiques, il n'existe pas de rémission spontanée en l'absence de traitement d'après une étude allemande menée par Oschmann. (28)

Symptômes rhumatologiques

Il est très rare d'observer un développement d'une arthrite chronique survenant après des mois voire des années en l'absence de traitement tandis qu'aux États-Unis cela concerne près de 50 % des patients non traités. Cette différence d'évolution clinique est souvent expliquée par la différence des espèces de *Borrelia* sur ces deux continents. (29,30)

Les manifestations rhumatologiques de la phase tertiaire regroupent ainsi les arthrites non traitées, les arthrites résistantes à une antibiothérapie adaptée ainsi que les manifestations de même nature qu'à la phase secondaire mais d'apparition tardive.

2.1.4.d) *Syndrome post-Lyme*

Le syndrome post-Lyme est actuellement un des grands sujets à controverse autour de la maladie de Lyme, créant une grande scission entre les différents scientifiques s'intéressant à cette pathologie.

Ce syndrome se définit comme l'apparition ou la persistance de symptômes divers et variés chez des patients ayant contracté la maladie de Lyme malgré un traitement par des antibiotiques adéquats. Il est surtout étudié aux États-Unis où d'après le CDC il touche près de 20 % des patients ayant contracté une maladie de Lyme tandis que d'autres études poussent cette proportion jusqu'à près de 50 % des cas. En Europe, il n'y a pas de données fiables sur le syndrome post-Lyme mais la fréquence semble être bien moins élevée.

Le syndrome post-Lyme repose en tout cas sur un ensemble de symptômes peu spécifiques et persistants malgré un traitement adapté. On peut ainsi retrouver des troubles de la mémoire et de la concentration, troubles neurologiques, céphalées, troubles du sommeil, arthralgies, myalgies, asthénie, paresthésies, perte d'audition, vertiges ou raideurs cervicales. Ces symptômes étant communs à de nombreuses maladies, certains experts avancent ainsi que des patients ayant été diagnostiqués comme souffrant de pathologies tel que la fibromyalgie, la polyarthrite rhumatoïde, le

lupus, la sclérose en plaque, la sclérose latérale amyotrophique et d'autres pathologies pourraient en réalité souffrir d'un syndrome post-Lyme.

Dans tous les cas, lors des tests, il n'est retrouvé aucune infection active à *Borrelia burgdorferi*, différentes hypothèses sont donc évoquées pour l'origine de ce syndrome post-Lyme :

- Persistance de l'agent pathogène au niveau du système nerveux
- Séquelles du maladie de Lyme qui n'est plus évolutive
- Co-transmission d'agents pathogènes par la piqûre de tiques
- Réactions auto-immunes

Le traitement de ce syndrome pose également débat, certains spécialistes étant pour le traitement antibiotique de longue durée (plusieurs mois jusqu'à une année) tandis que d'autres mettent en avant le non-bénéfice et la sur-exposition aux effets indésirables de cette antibiothérapie. A l'heure actuelle, aucun consensus n'est encore en place.

2.1.5) Traitement

Le traitement pour la maladie de Lyme repose essentiellement sur l'utilisation de quelques molécules pharmacologiques. Ainsi, la majorité des patients sont traités soit par l'amoxicilline, soit la doxycycline, en accord avec les recommandations nationales. (31)

Les durées de traitement et les molécules utilisées sont néanmoins différentes suivant le stade de la maladie ainsi que les symptômes que développe le patient.

Dans tous les cas, les recommandations suivies en France sont issues de la 16^e Conférence du Consensus ayant eu lieu en 2006 et organisée par la SPLIF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) (31). Celles établies par la British Infection Association (BIA) en 2011 sont également prises en compte lors de l'établissement du traitement par les praticiens.

2.1.5.a) *Traitement de la phase primaire*

Le traitement lors de la phase primaire est effectué afin d'éviter une dissémination plus importante des borréliés dans le corps. Actuellement, les recommandations pour l'adulte préconisent l'utilisation d'amoxicilline à raison de 1 gramme trois fois par jour per os ou de doxycycline à raison de 100 mg deux fois par jour par voie orale pendant une durée de 14 à 21 jours.

Cette durée de traitement relativement longue car les borréliés sont des bactéries qui sont surtout impactées par le temps d'exposition à l'antibiotique, tant que celui-ci se trouve à une dose efficace.

L'antibiotique de deuxième ligne sera lors de cette phase la céfuroxime à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 14 à 21 jours.

Chez les enfants, la doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans en raison de la toxicité dentaire qu'elle induit. On utilise donc l'amoxicilline à raison de 50mg/kg/jour en trois prises pendant 14 à 21 jours.

Si l'enfant est âgé de plus de 8 ans, on utilise les mêmes molécules que l'adulte avec une posologie compatible avec leur poids, soit pour la doxycycline 4 mg/kg/jour en 2 prises et 30 mg/kg/jour en 2 prises pour la céfuroxime.

2.1.5.b) *Traitement de la phase secondaire*

Le traitement de la phase secondaire est bien plus diversifié que lors de la phase primaire. En effet celui-ci sera différent suivant l'origine des symptômes cliniques du patient. On distingue ainsi les formes articulaires des formes cutanées, cardiaques ainsi que les neuroborrélioses.

L'histoire du traitement des manifestations de la phase secondaire commence avec les études du docteur Steere sur les patients atteints de la maladie de Lyme pour qui il administre de la pénicilline G injectable afin de traiter les cas de neuroborréliose et d'arthrite, ce traitement deviendra donc la référence jusqu'en 1988 (32). À cette date, une étude compare l'utilisation de la pénicilline

injectable à la ceftriaxone injectable (céphalosporine de 3^e génération) pour lequel on note un taux de guérison plus important, ce qui sera le nouveau traitement de référence. (33,34)

Il faudra ensuite attendre le début des années 1990 pour que des études soient effectuées sur les traitements par voie orale comme la doxycycline ou la pénicilline associée au probénécide. (35)

Toutes ces études ont été effectuées sur les formes articulaires et les neuroborrélioses, aucun essai thérapeutique n'a été réalisé sur les seules manifestations cardiaques, oculaires ou cutanées.

Il convient de préciser que pour la femme enceinte les traitements à base de doxycycline sont contre-indiqués. Il sera donc nécessaire d'adapter les traitements. On préférera ainsi l'utilisation de ceftriaxone injectable à hauteur de 75 à 100 mg/kg/jour (dans la limite de 2g/jour).

Traitement des formes articulaires

Le traitement de référence des formes articulaires pour la SPLIF est actuellement la doxycycline par voie orale à raison de 100mg deux fois par jour pendant 21 à 28 jours. En seconde ligne, l'utilisation d'amoxicilline par voie orale est possible à une dose de 500mg à 1000 mg trois fois par jour pendant 21 à 28 jours.

Enfin, lors des cas compliqués de patients associant une neuroborréliose à ces symptômes articulaires, la ceftriaxone par voie injectable sera préférée afin d'avoir la meilleure pénétration tissulaire possible et traiter le LCR en même temps que les tissus articulaires. L'antibiothérapie est alors préconisée à hauteur de 2g de ceftriaxone par jour pendant 21 à 28 jours.

Traitement des neuroborrélioses

Le traitement des neuroborrélioses est assez différent suivant l'ampleur des symptômes diagnostiqués chez le patient. L'utilisation de traitement par voie orale ou par voie injectable sont toutes deux possibles comme les atteintes sont situées au niveau du système nerveux périphérique, qui est bien plus perméable que le système nerveux centrale à ces molécules.

On retrouve ainsi pour les paralysies faciales isolées trois thérapeutiques différentes que sont la doxycycline par voie orale à 100mg deux fois par jour pendant 14 à 21 jours ou l'amoxicilline per os à 1000mg trois fois par jour pendant 14 à 21 jours ou la ceftriaxone IV (IM éventuellement) à 2 g/jour pendant 14 à 21 jours.

Pour les autres cas de neuroborréliose, le traitement de référence devient pour la SPLIF la ceftriaxone IV (ou IM) à hauteur de 2g/jour pendant 21 à 28 jours. Le traitement de seconde ligne proposé est soit la doxycycline à 100 mg deux fois par jour pendant 21 à 28 jours, soit la pénicilline G IV à raison de 18 à 24MUI par jour pendant 21 à 28 jours.

La BIA fait quant à elle le distinguo entre les neuroborrélioses aiguës, traitées par doxycycline 200 mg/jour pendant 14 à 21 jours et les neuroborrélioses aiguës avec atteinte du SNC qui sont traitées par ceftriaxone IV 2g/jour pendant 14 jours.

Traitement des formes cutanées

L'atteinte cutanée la plus fréquente de cette phase est le lymphocytome borrélien qui est traité par la doxycycline à 100 mg deux fois par jour pendant 14 à 21 jours.

Traitement des formes cardiaques

Pour les affections cardiaques, on préfère le traitement par voie entérale avec l'utilisation de ceftriaxone plutôt que le traitement par voie orale avec des cyclines ou de l'amoxicilline pendant 14 à 28 jours. Cette décision résulte du fait que les atteintes cardiaques sont souvent découvertes lors de l'apparition d'autres manifestations secondaires, ce qui incite à utiliser le traitement le plus rapidement efficace et le plus puissant.

Traitement des formes oculaires

Le traitement des formes oculaires repose sur l'utilisation d'un antibiotique par voie orale comme la ceftriaxone à raison de 2g/jour pendant 21 jours, bien qu'aucun protocole ne soit actuellement fixé. On y adjoint un corticoïde par voie locale en cas de conjonctivite, épisclérite, sclérite et uvéite. En cas d'atteinte sévère de la partie postérieure de l'œil ou atteinte neuro-ophtalmologique, on préférera l'utilisation d'un corticoïde par voie orale.

2.1.5.c) *Traitement de la phase tertiaire*

Traitement des symptômes neurologiques

Les symptômes neurologiques tardifs apparaissent à partir de 6 mois après la piqûre de tique, selon la localisation au niveau central ou au niveau périphérique, le traitement sera différent.

Dans le cas des localisations périphériques, on préfère un traitement par doxycycline per os, en deux prises de 100mg par jour pendant 21 jours devant le traitement par ceftriaxone injectable en IV à raison de 2g par jour pendant 21 jours.

Par contre, en cas de localisation centrale, l'utilisation de la ceftriaxone sera toujours privilégiée à la même posologie et durant la même durée.

Traitement des symptômes dermatologiques

Les symptômes dermatologiques de la phase tertiaire sont surtout centrés autour de l'acrodermatite chronique atrophante (ACA). Pour celle-ci, les traitements historiques des années 1980 se fondaient sur l'utilisation de la pénicilline G ou de la ceftriaxone. Désormais d'autres études ont permis d'étendre la gamme d'antibiotiques pouvant être prescrit et permet une utilisation plus simple de ceux-ci, on y a ainsi ajouté l'utilisation de la doxycycline et la pénicilline orale.

En parallèle, plusieurs études ont été réalisées sur l'ACA, dont certaines donnent des résultats divergents. Ainsi pour certaines études de faible puissance et non randomisées, on retrouve une équivalence entre les traitements per os de doxycycline et les traitements par voie parentérale pour des durées de 10 à 28 jours, avec une guérison de 100 % lors du suivi à long terme (36). Tandis qu'une autre étude rapporte des échecs de traitement pour les traitements d'une durée inférieure à 30 jours, quelque soit la molécule ou la voie d'administration. (37)

Le traitement de première intention préconisé par le SPLIF est de la doxycycline, deux prises par jour de 100 mg, pendant 28 jours. En alternative de ce traitement, on peut également utiliser de la ceftriaxone à 2g/jour pendant 14 jours.

Traitement des symptômes rhumatologiques

Dans les cas d'arthrites récidivantes qui résistent au traitement initial, le BIA ainsi que la SPLIF s'accordent pour étendre la durée de traitement par doxycycline. Le premier recommande ainsi l'utilisation de doxycycline à 100 mg par prise, deux fois par jour pendant 30 à 60 jours ou l'utilisation de ceftriaxone à 2 g/jour pendant 14 à 21 jours. La SPLIF quand à elle pousse cette durée de traitement per os jusqu'à 90 jours suivant les cas.

Le tableau de la page suivante (Tableau 7) permet ainsi de faire le point sur les traitements possibles des différentes formes de la maladie de Lyme.

Situation clinique	Traitement de référence		
	Première ligne	Seconde ligne	Troisième ligne
Érythème migrant	Amoxicilline 1g <i>PO</i> 3fois / jour 14 à 21 jours ou Doxycycline 100 mg 2 fois / jour 14 à 21 jours	Cefuroxime 500 mg 2 fois / jour 14 à 21 jours	Azithromycine 500 mg 1 fois / jour 10 jours
Lymphocytome	Doxycycline 100 mg 2 fois / jour 14 à 21 jours		
Acrodermatite chronique atrophiante	Doxycycline 100 mg 2 fois / jour 28 jours ou Ceftriaxone IV 2g / jour 14 jours		
Arthrite de Lyme	Doxycycline 100 mg 2 fois / jour 21 à 28 jours	Amoxicilline 500 mg à 1 g 3 fois par jour 21 à 28 jours	
Arthrite récidivante ou chronique	Doxycycline 100 mg 2 fois / jour 30 à 90 jours ou Ceftriaxone 2g/jour 14 à 21 jours		
Paralysie faciale isolée	Doxycycline 100mg 2 fois / jour 14 à 21 jours ou Amoxicilline 1g <i>PO</i> 3 fois / jour 14 à 21 jours ou Ceftriaxone IV/IM 2g / jour 14 à 21 jours		
Autres neuroborrélioses	Ceftriaxone IV 2g / jour 21 à 28 jours	Doxycycline 100mg 2 fois / jour 21 à 28 jours	Penicilline G IV 18 à 24 M.UI / jour 21 à 28 jours
Atteintes cardiaques	Ceftriaxone IV 2g / jour 21 à 28 jours		

Tableau 7 : Traitement de la Borréliose de Lyme

2.1.6) Tentatives de vaccination

A l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin sur le marché français permettant une immunisation à la maladie de Lyme. Par le passé, un vaccin a néanmoins été développé puis commercialisé aux États-Unis pendant quatre années avant d'être retiré.

Il s'agissait d'un vaccin commercialisé par le laboratoire GSK nommé LYMERix®. Celui-ci visait les protéines Osp-A des Borrelies, ce qui permettait ainsi de les neutraliser dans le tube digestif de la tique avant qu'elles ne soient régurgitées. Le vaccin avait été sélectionné pour la bactérie *Borrelia burgdorferi sensu stricto* et était donc réservé au marché américain vu qu'il s'agit de l'espèce retrouvée majoritairement en Amérique du Nord (cette espèce est présente à moins de 10 % en Europe). Après des essais cliniques concluants, la commercialisation et la vaccination eut lieu mais des effets indésirables ont été ensuite remontés, dont des troubles musculo-squelettiques et des cas d'arthrite. Ceci amènera le laboratoire à le retirer le 26 Février 2002 bien que les études de phase IV ne montraient pas d'incidence plus élevée chez la population vaccinée de cas d'arthrite et que le rapport bénéfice/risque de la FDA demeurait positif.

Le marché mondial se retrouve donc à l'heure actuelle sans aucun vaccin pour la maladie de Lyme, néanmoins le laboratoire Valneva a communiqué sur la validation de ses essais pré-cliniques et le début de ses essais clinique (phase I à l'heure actuelle) en 2016. Ce nouveau vaccin apportera, si il est commercialisé, un élément très important en comparaison de LYMERix®. En effet, celui-ci a été développé afin d'immuniser contre *B. burgdorferi sensu stricto* mais également *B. afzelii* et *B. garinii* que l'on retrouve en Europe. Ceci permettrait ainsi d'avoir un vaccin utilisable sur une zone bien plus importante que l'Amérique du Nord.

2.2. L'encéphalite à tique

L'encéphalite à tique est une pathologie relativement commune sur le territoire européen, chaque année on compte près de 10 000 cas diagnostiqués même si ce chiffre est probablement sous-estimé. (38)

2.2.1) Historique de la pathologie

La découverte de cette pathologie remonte à 1931 lorsque H. Schneider décrit une « méningite épidémique saisonnière d'étiologie inconnue » qui se manifestait aux alentours de Neunkirchen, une région boisée au sud de Vienne à laquelle il a été donné le nom de Maladie de Schneider. (39)

En Extrême-Orient cette maladie a également été mentionnée en 1932 où elle prendra le nom d'encéphalite du printemps russe. Ce n'est qu'en 1937 que les professeurs Zilber et Soloviev isolèrent l'agent de cette maladie, un virus en l'occurrence et identifièrent par la même occasion le vecteur qu'était *Ixodes persulcatus*. (40)

En Europe, le virus ne sera isolé qu'à partir de 1948 lors d'une épidémie en République Tchèque, le vecteur quant à lui est *Ixodes ricinus*.

Les analyses réalisées par la suite sur ces deux souches permettront de prouver qu'ils sont des sous-types antigéniques du virus TBE (Tick-Borne Encephalitis). Ils seront ainsi nommés Eastern pour la souche orientale de l'Est de la Russie et Western pour la souche occidentale. (41)

Dans les années 2000, une troisième souche, nommée Siberian a été découverte en Lettonie et en Sibérie. (42)

2.2.2) Description du virus

Le virus TBE est un virus enveloppé à ARN de la famille des Flaviviridae. Il existe trois sous-types de ce virus comme marqué précédemment. La différenciation se fait par une différence sur la composition en aminoacides de la protéine E, qui ne diffèrent que de 5 à 6 %. (43)

Il s'agit d'un virus qui peut être inactivé par chauffage, pasteurisation ou par les solvants mais il peut survivre de façon prolongée dans le lait ou même résister à l'acidité gastrique. (44)

2.2.3) Cycle du virus et transmission

A l'heure actuelle, le virus TBE a été identifié dans de très nombreux pays aussi bien dans l'Extrême-Orient qu'en Europe occidentale (Illustration 17). Les études effectuées sur ce virus ont permis de le détecter dans de nombreuses espèces de petits rongeurs, ainsi que dans les tiques qui sont à la fois vecteur et réservoir de la maladie.

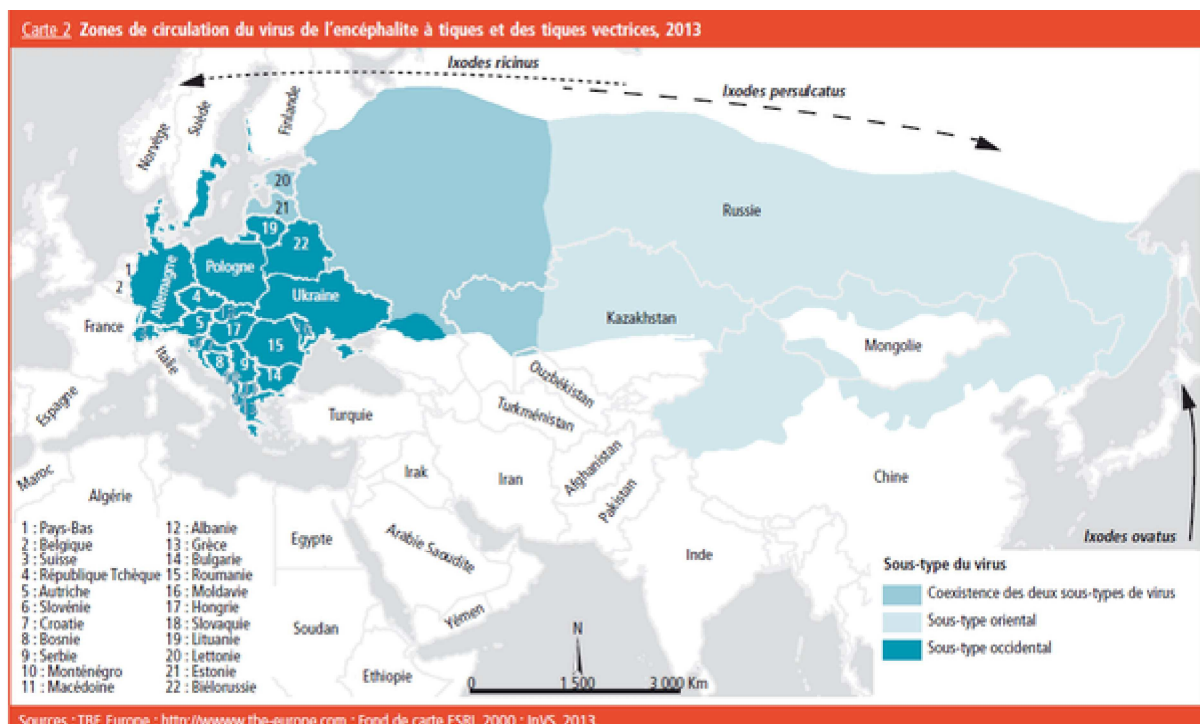


Illustration 17: Distribution de l'encéphalite à tique en 2013

Lorsque la tique est infectée, elle peut transmettre la pathologie toute sa vie car le virus migre au niveau des glandes salivaires ainsi qu'au niveau des ovaires, ce qui va induire une transmission

trans-stadiale mais également trans-ovarienne, impactant ainsi les générations futures de tiques.

(44,45)

La transmission à l'homme se fait donc essentiellement lors de piqûres de tiques, quelque soit le stade de celle-ci. Lorsqu'elle est accrochée à l'homme, la tique transmet sa salive qui est porteuse du virus, on peut donc observer un certains cycle saisonnier à l'apparition des encéphalites à tique.

Elles sont plus présentes du printemps à l'automne, lorsque les tiques sont à l'affût dans les zones boisées et broussailleuses. En période hivernale, les cas d'encéphalite sont bien plus rares, les tiques étant au repos jusqu'à la saison suivante.

On peut également noter que des cas d'encéphalite à tique ont été constatés lors de la consommation de lait de vache, de chèvre ou de brebis contaminés en phase virémique (46,47). Une étude a également démontré que la contamination transfusionnelle était possible. (48)

2.2.4) Physiopathologie

Une fois présent dans l'organisme, le virus de l'encéphalite à tique se multiplie dans les cellules au niveau local avant d'atteindre les nœuds lymphatiques où il continue à se multiplier. Il progresse ensuite au niveau sanguin où l'on pourra ainsi observer la première phase de virémie avec un pic fébrile, il atteindra dans un premier temps les organes tels que le foie, la rate, les muscles ainsi que les glandes exocrines et endocrines.

Chez environ un tiers des patients, une seconde phase de virémie va apparaître lors de la migration du virus à travers la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le cerveau. Là, le virus atteint préférentiellement les neurones par rapport aux cellules gliales, les dommages causés au cerveau sont secondaires à la cytolysse ainsi qu'à la réponse inflammatoire. (44)

2.2.5) Tableau clinique

La période d'incubation du virus est généralement de 7 à 14 jours, avec des extrêmes pouvant aller de 1 à 28 jours.

Dans environ 70 % des cas, comme bien d'autres arboviroses, l'infection par le virus de l'encéphalite à tique n'a pas de symptômes cliniques, l'infection reste soit au niveau infraclinique soit cause un léger symptôme pseudo-grippal.

Lors de la première phase se dessine un tableau pseudo-grippal où l'on peut associer fièvre, céphalées, myalgies et asthénie. Les symptômes durent le plus souvent une semaine et correspondent à la première phase de virémie. (44)

La deuxième phase, qui ne se présente que dans 30 % des cas, traduit le passage au niveau neurologique. Un nouveau pic fébrile fait son apparition et se complète avec une méningite (49 % des cas), une méningoencéphalite (41 % des cas) ou une méningoencéphalomyélite (10 % des cas) (49). Au cours de cette phase, de nombreux symptômes peuvent être présents tels que l'altération de la conscience, les hallucinations, l'ataxie, les parésies des membres inférieurs ainsi que les parésies des nerfs crâniens ou des tremblements.

Les patients présentant une forme sévère comme la méningoencéphalomyélite sont plus à risque en terme de mortalité ou sont plus à même de développer des séquelles neurologiques.

Ces séquelles sont le plus souvent à titre d'atteintes motrices ou de trouble des fonctions supérieures.

Il est à noter que la forme Eastern présente une mortalité nettement supérieure à la forme Western.

En effet cette première forme peut entraîner le décès dans 5 à 20 % des cas, là où la forme occidentale ne peut entraîner le décès que dans 0,5 à 2 % des cas. (44)

2.2.6) Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique à l'encéphalite à tique. Plusieurs études expérimentales réalisées en ex-URSS ont utilisé les interféron et des glucocorticoïdes mais aucune étude clinique n'a été réalisée à la suite. De façon générale, on traite de façon symptomatique.

Dans d'autres pays européens tel que l'Autriche, on peut noter l'utilisation d'un sérum FSME (nom utilisé dans d'autres pays pour l'encéphalite à tique) en cas de défaut de vaccination ou lorsque l'immunisation par le protocole vaccinal n'est pas complète. Ce sérum n'est actuellement pas commercialisé ni utilisé en France.

2.2.7) Vaccination

Plusieurs vaccins pour l'encéphalite à tique ont été développés et essentiellement commercialisés dans les pays d'Europe de l'Est en vue d'une immunisation contre la souche Eastern. Les vaccins proposés sont néanmoins aussi efficaces sur le sous-type Eastern que le sous-type Western.

Il convient donc de les proposer aux personnes particulièrement exposés par leur activité professionnelle ou bien allant dans une zone particulièrement touchée (forêts Europe de l'Est).

- FSME-Immune® (Laboratoire Pfizer) ou Ticovac® (Laboratoire Pfizer)
- Encepur® (Laboratoire GSK)

Ces deux vaccins sont tous les deux issus de virus inactivés.

Le Ticovac® - FSME-Immune® (Nom de commercialisation dans les autres pays de l'Europe que la France) est issu de la souche Neudörfl, une souche autrichienne du virus de l'encéphalite à tique.

L'Encepur® quant à lui est formulé à partir de la souche K23 que l'on retrouve sur le territoire allemand.

Le schéma vaccinal (Tableau 8) pour ces spécialités comprend trois injections. La première, qui sera ensuite suivie d'une seconde dose entre un et trois mois après. On aura également la troisième injection qui sera réalisée dans un intervalle de 5 à 12 mois après la seconde.

Les rappels pourront ensuite être effectués tous les trois à cinq ans.

Dans des cas particuliers, où une immunisation rapide sera nécessaire, un schéma accéléré existe.

Celui-ci comporte trois injections à J0-J7 et J21 pour l'Encepur® et deux injections à J0 et J14 pour le Ticovac® suivi d'une troisième dose 5 à 12 mois après. Dans le cas de l'Encepur®, la vaccination accélérée induit un besoin de raccourcir le premier rappel qui devra être effectué 12 à 18 mois après, au lieu des 3 à 5 ans habituels. Les rappels suivants pourront néanmoins être effectués à cet intervalle.

	Vaccins	
Nom commercial	Encepur (GSK)	Ticovac (Pfizer)
Type vaccin (Souche)	Inactivé (souche K23)	Inactivé (souche Neudörfl)
Groupes	Enfants Adultes	Enfants Adultes
Vaccination standard	IJ ₁ IJ ₁ + 1-3 mois IJ ₂ + 9-12 mois	IJ ₁ IJ ₁ + 1-3 mois IJ ₂ + 5-12 mois
Vaccination accélérée	IJ ₁ (J0) IJ ₁ + 7 jours (J7) IJ ₂ + 14 jours (J21)	IJ ₁ (J0) IJ ₁ + 14 jours (J14) IJ ₂ + 5 – 12 mois
Rappel	Première dose 3 ans après puis tous les 5 ans (à partir de 49 ans tous les 3 ans) Si vaccination accélérée, premier rappel à 12-18 mois	Première dose 3 ans après puis tous les 5 ans (à partir de 60 ans tous les 3 ans)

Tableau 8 : Schéma vaccinal pour l'encéphalite à tique

2.3. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo

2.3.1) Historique de la pathologie

La dénomination de cette fièvre hémorragique remonte aux années 1944-1945, à l'époque de la Deuxième Guerre Mondiale, lorsque 200 cas de fièvres accompagnées d'hémorragie survinrent dans la Crimée occidentale parmi les paysans et les soldats qui les aidaient aux récoltes. (50)

Chumakov, un microbiologiste et virologue soviétique, évoqua la nature viral de l'agent pathogène. Il reproduisit en effet la maladie chez des patients à qui il avait inoculé le sang des malades. Ses investigations ne lui permirent néanmoins pas de confirmer cette hypothèse.

Il identifia par contre la tique comme vecteur de la maladie.

En 1956, un virus fut isolé au Congo Belge dans le sang d'un patient fébrile puis du médecin l'ayant pris en charge. Il fut ainsi nommé virus Congo.

C'est en 1969 que des études complémentaires réalisées par Casals montrèrent que l'agent pathogène de Crimée et du Congo étaient sérologiquement semblables. Cet agent fut ainsi classé sous le nom de « Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo » (VCCHF) parmi les Nairovirus, de la famille des Bunyaviridae. (50)

Depuis, des épidémies ont ainsi été référencées aussi bien en Afrique (Afrique du Sud, Mauritanie), qu'en Europe (Bulgarie avec 1508 cas référencés depuis 1953, le Kosovo avec 254 cas), au Moyen-Orient (Turquie où 9787 cas ont été référencés entre 2002 et 2014), en ex-Union soviétique (Ukraine, Russie) mais également en Asie centrale.

De ce fait la CCHF est présente sur de nombreux continents et est actuellement la seconde arbovirose la plus répandue après la dengue.

De façon plus récente, deux cas autochtones ont été référencés en Août 2016 en Espagne, il s'agit des premiers cas en Europe de l'Ouest et ils pourraient se développer à l'avenir de par la présence du vecteur dans ces zones depuis de nombreuses années. (51)

2.3.2) Description du virus

Le virus de la CCHF appartient au genre Nairovirus de la famille Bunyaviridae (52). Ce genre contient 31 autres membres qui sont tous transmis par des tiques ixodides ou argasides.

Il s'agit d'un virus à ARN dont le génome est constitué de trois segments d'ARN simple brin qui codent la protéine N de la nucléocapside, les glycoprotéines d'enveloppe et la polymérase.

L'infectivité est maintenue pendant plusieurs jours à température ambiante dans le sérum et jusqu'à plus de 3 semaines à 4°C.

2.3.3) Cycle du virus et transmission

Le virus du CCHF est présent dans de nombreux réservoirs en effet des analyses sanguines ont ainsi permis de détecter des anticorps dans de très nombreuses espèces sauvages (renards, rongeurs, lièvres, hérissons, ...) ainsi qu'au sein d'espèces d'élevage (autruches, bovins, caprins) (voir Illustration 18). Le virus est ainsi présent dans de larges zones (voir Illustration 19) et le vecteur principal de la pathologie, les tiques du genre Hyalomma, peuvent ainsi s'infecter en se gorgeant du sang de ces animaux infectés par le CCHF lors de leur phase de virémie.

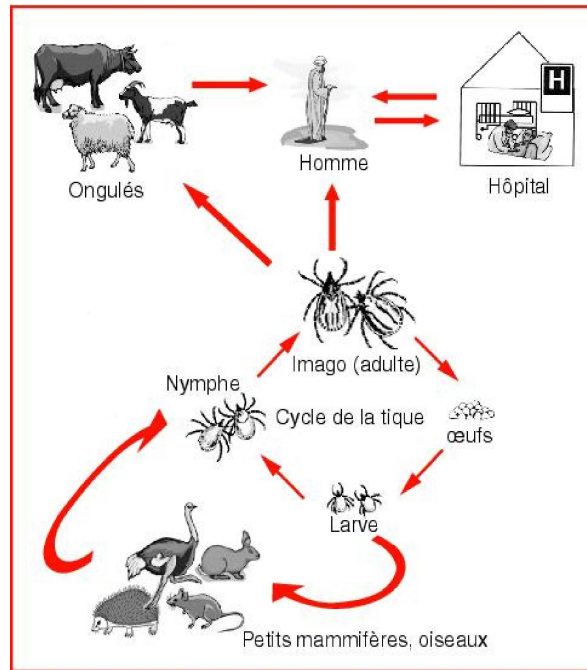


Illustration 18: Cycle de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo



Illustration 19: Distribution de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo en 2015

Néanmoins une fois que la tique est infectée, le virus est présent tout au long de la vie de la tique et même au-delà, le virus est en effet transmis de façon trans-stadiale mais également de façon trans-ovarienne aux générations suivantes. Les tiques sont ainsi vectrices mais également réservoir du virus.

La transmission à l'homme se fait essentiellement par la piquûre de ces tiques ou en écrasant la tique en question (53). Il est néanmoins possible d'être infecté en étant en contact avec le sang ou les tissus d'un animal abattu en phase de virémie ou par contact avec le sang d'un sujet malade en phase virémique, essentiellement en milieu hospitalier. Il s'agit donc d'une pathologie ayant un fort potentiel nosocomial surtout dans les pays avec des normes sanitaires limitées. (54)

Une fois l'homme atteint, la transmission inter-humaine s'arrête assez tôt, peu de cas secondaires sont décrits. La sélection d'une sous-population de virus moins virulente et ayant une capacité de transmission altérée lors du passage à l'homme a ainsi été proposée comme hypothèse.

2.3.4) Physiopathologie

A l'heure actuelle, la physiopathologie de cette maladie est mal connue. Des cibles majeures ont néanmoins été identifiées comme les cellules endothéliales, les monocytes ainsi que les hépatocytes. Dans un premier temps, le virus du CCHF se réplique au niveau local avant de se propager aux organes hématopoïétiques et lymphatiques. L'atteinte des tissus endothéliens va entraîner des troubles de l'hémostase qui induiront une stimulation de l'agrégation plaquettaire ainsi que de la dégranulation avec pour finalité une activation de la cascade de la coagulation. L'atteinte au niveau hépatique en parallèle va également entraîner un relargage de facteurs pro-coagulants et également perturber la régénération des facteurs de coagulation consommés.

Les troubles vasculaires semblent donc être liés à un phénomène de CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée).

De plus, la formation de complexes immuns circulants avec une activation du complément contribuera à l'altération des vaisseaux conduisant ensuite à une atteinte polyviscérale.

2.3.5) Tableau clinique

Peu de symptômes ont été observés chez l'animal, c'est essentiellement lors de l'infection chez l'homme que les manifestations cliniques apparaissent malgré une certaine inconstance. En effet le rapport entre les formes asymptomatiques et les formes cliniques est estimé à 5 pour 1.

La période d'incubation est dépendante selon le mode de contamination, entre 1 et 3 jours pour la piqûre de tique (avec un maximum enregistré à 9 jours) (55), et de 5 à 6 jours lorsque l'infection survient après un contact avec des tissus ou du sang infecté (maximum enregistré à 13 jours). (56)

Chez les patients développant des symptômes cliniques la maladie survient brutalement.

On observe en tout premier lieu de la fièvre, des frissons, myalgies et arthralgies ainsi que des vertiges, céphalées intenses, douleurs oculaires, photophobie, nausées, vomissements, douleurs abdominales diffuses et diarrhées. (57)

Ces symptômes peuvent être peu évocateurs car de nombreuses pathologies partagent ces signes. D'autres symptômes se développent au cours des jours suivants, on peut en premier lieu noter un changement de la fièvre qui devient intermittente puis des troubles de l'humeur apparaissent (confusion et agressivité).

Entre le deuxième et quatrième jour, une asthénie intense ainsi qu'une somnolence apparaissent. On peut également observer un érythème (apparition de taches rouges sur les muqueuses) et des pétéchies (tache cutanée rouge dues à l'infiltration de sang sous la peau) au niveau de la gorge, des amygdales ou muqueuses buccales.

Entre le troisième et sixième jour, ces hémorragies sous-cutanées prennent de l'ampleur et peuvent se disséminer au niveau du tronc et des membres. (58)

Enfin au cours de la quatrième et cinquième journée, des hémorragies font leur apparition à tout niveau du corps, aussi bien en externe qu'en interne.

La létalité de cette pathologie est d'environ 30 % avec un décès qui intervient généralement entre le cinquième et quatorzième jour. On peut noter que pour les patients qui vont décéder, l'état clinique s'altère de façon plus précoce et plus marqué que pour ceux qui survivront. (59)

2.3.6) Traitement

Le traitement de la CCHF repose en premier lieu sur un traitement symptomatique afin de compenser les pertes en globules rouges, plaquettes, facteurs de coagulation et de protéines.

En parallèle l'administration d'immunoglobulines spécifiques (par voie IV) et/ou de ribavirine est à envisager. Néanmoins aucun essai clinique n'a été mené chez l'homme, les études ne portant généralement que sur quelques cas. C'est ainsi qu'en Iran, une étude récente a montré qu'au sein d'une population de 69 personnes affectées par le CCHF et hospitalisées, le traitement par la ribavirine permettait de baisser la mortalité à 11,6 %. Cependant l'absence de groupe témoin en parallèle ne permet pas d'attribuer cette baisse de la mortalité au seul fait du médicament. (60)

Le traitement dure 10 jours et peut être administré par voie orale ou intraveineuse sans impact sur l'efficacité du traitement.

2.4. Fièvre boutonneuse méditerranéenne

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une pathologie fréquente dans la zone du pourtour méditerranéen où elle a une prévalence de l'ordre de 48 cas pour 100 000. (61)

2.4.1) Historique de la pathologie

La Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne (FBM ou MSF en anglais) est une zoonose endémique dans le bassin méditerranéen et est à l'heure actuelle la plus fréquente des rickettsioses éruptives en France.

Cette pathologie fut pour la première fois décrite en 1910 par Connor et Bruch en Tunisie (62). Par la suite, Olmer en démontre son existence à Marseille en 1923 (63). La même année, elle est identifiée au Portugal par Delfim Pinheiro. Plusieurs dénominations seront ainsi admises au sein du pourtour méditerranéen pour ces maladies décrites ayant une même caractéristique commune : un escarre d'inoculation nommé « tache noire ».

Ce n'est qu'en 1930 que le vecteur est identifié par Durand et Conseil ; il s'agit de la tique brune du chien, nommée *Rhipicephalus sanguineus*. (64)

L'agent causal sera identifié en 1932 par Brumpt, il s'agit d'une rickettsie qui sera appelée en honneur de Connor : *Rickettsia conorii*. (65)

Un congrès ayant lieu à Marseille en 1932 fixera les données recueillies dans toute la zone méditerranéenne, déterminant ainsi que toutes les différentes pathologies n'en étaient en réalité qu'une seule que l'on nommera « Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne ».

A l'heure actuelle, l'unité des rickettsioses à Marseille est le laboratoire référent national et compile les données sur cette pathologie depuis 1981.

Des études plus récentes ont montré que d'autres bactéries ont pu être associées à la transmission de la fièvre méditerranéenne boutonneuse et ont ensuite été intégrées au complexe de *R. conorii*, ces espèces sont : *R. conorii indica* (responsable de l'Indian tick typhus), *R. conorii israelensis* (Israeli spotted fever) et *R. conorii caspia* (Astrakhan fever). (66)

2.4.2) Description de la bactérie

L'agent causal de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est donc une rickettsie, il s'agit d'une bactérie de petite taille intracellulaire stricte : *R. conorii*. Cette bactérie appartient ainsi au sous-groupe des fièvres boutonneuses, un des sous-groupe des *Rickettsia*.

De par sa localisation, cette bactérie ne peut ainsi pas être directement mise en évidence par la coloration Gram mais elle possède les caractéristiques des bactéries Gram négatif. Elle peut par contre être mise en évidence par la coloration de Giemsa.

2.4.3) Cycle et transmission

La rickettsie responsable de cette fièvre est présente essentiellement au sein de la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus* qui fait office de vecteur mais également de réservoir. En dehors de cette tique, quelques réservoirs ont été suspectés, tels que les lagomorphes (lapins sauvages, lièvres) mais également les écureuils. D'après les études en cours, le chien joue plus un rôle de transport et d'entretien des tiques qu'un rôle de réservoir à rickettsie. La rickettsiémie est en effet brève chez le chien, le risque qu'il transmette à la tique ainsi est relativement faible.

Néanmoins les dernières études sur *R. conorii* ont mis en évidence que lors d'un phénomène de « co-feeding » sur un chien. Ce mécanisme a lieu lorsque plusieurs tiques sont en train de se nourrir sur un même animal. On y observe que le taux de transfert de la bactérie d'une tique infectée à une tique non infectée est de l'ordre de 92 à 100 % lorsqu'elles sont mises côte à côte. A l'inverse, si des tiques vierges de la pathologie sont placées sur un chien séropositif à *Rickettsia conorii*, ce taux n'est que de 8 à 25 %. (67)

Une fois que la bactérie se trouve au sein de la tique, elle y est présente une grande partie de sa vie. Il y a en effet une transmission trans-standiale mais également trans-ovarienne de celle-ci, ce qui fait de la tique le réservoir essentiel de la bactérie. (67)

A l'heure actuelle, cette pathologie se limite en France à la zone méditerranéenne, néanmoins au cours des années, une progression a été notée avec l'apparition de zones sub-endémiques dans la vallée du Rhône et le bassin Aquitain. Cette progression est à mettre en rapport avec l'agrandissement du territoire où nous pouvons trouver *R sanguineus*. L'évolution des températures a en effet impacté la zone où elle s'était développé. Quelques rares cas dans le reste de la France ont été notifiés.

La transmission quant à elle se fait de façon quasi exclusive par la piqûre de la tique. Il faut d'après les études entre 10 et 20 heures avant que la rickettsia ne soit transmise. Il convient néanmoins se méfier car la piqûre d'une tique peut passer inaperçue, surtout lorsque cela implique les stades de larves ou de nymphes qui sont de très petite taille.

2.4.4) Tableau clinique

Initialement, le tableau clinique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne était relativement simple pour le diagnostic. Elle se composait en effet d'une fièvre, accompagnée de céphalées brutales et d'algies diffuses qui apparaissaient le plus généralement six à sept jours après la piqûre de la tique. Cet état qui évoque le syndrome grippal se complique deux à trois jours après par une éruption cutanée de nature maculo-papuleuse atteignant les membres, le tronc, les paumes et les plantes mais qui épargnent le visage. Ces éruptions peuvent ressembler à des piqûres de moustique ou d'aoûtats mais ne sont pas prurigineux. La fièvre se poursuit jusqu'à la deuxième semaine de la maladie

Enfin, dans 60 % des cas, on peut retrouver un élément qui oriente réellement vers la rickettsiose, il s'agit de la « Tâche noire » (Illustration 20), un escarre d'inoculation unique et indolore que l'on

retrouve le plus souvent sur les membres inférieurs, le pli de l'aîne ou le creux axillaire. Cette escarre mesure trois à cinq millimètres, entourée d'un halo inflammatoire de deux à trois centimètres de diamètre. On retrouve des adénopathies satellites à cet escarre qui représente le point d'entrée de la rickettsia dans l'organisme, siégeant ainsi au point de piquûre. Quelques rares cas de porte d'entrée oculaire ont également été mis en avant, celle-ci intervient lors d'un contact avec des déjections de *Rhipicephalus sanguineus*.



Illustration 20: Aspect typique de la "Tâche noire"

Le tableau suivant (Tableau 9) récapitule les symptômes retrouvés dans une étude sur 415 enfants en Sicile atteint de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. (68)

Manifestation clinique	Nombre de cas (%)
Fièvre	386 (93%)
Eruption cutanée	382 (94,5%)
Tache noire	263 (63,4%)
Adénopathies satellites	214 (51,6%)
Céphalées	122 (29,4%)
Myalgies et arthralgies	158 (38,1%)
Arthrite	3 (0,7%)
Symptômes gastro-intestinaux	116 (27,9%)
Hépto/Splénomégalie	273 (65,8%)
Orchite	1 (0,2%)
Conjonctivite	53 (12,8%)
Syndrome méningé	3 (0,7%)
Méningite	1 (0,2%)

Tableau 9 : Symptômes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne

Néanmoins à l'heure actuelle, la situation est en mutation. On note de plus en plus de formes graves de fièvre boutonneuse méditerranéenne, celles-ci pourraient être mises en rapport avec la modification de « l'agressivité » des *Rhipicephalus* lors des périodes chaudes qui adoptent un profil de chasseur et s'attaquent de façon plus intensive à l'homme. Il est donc possible de retrouver des taches noires multiples chez des patients, chacun représentant la piqure d'une tique différente.

Ces formes sévères représentaient 5 % des cas au début du siècle dernier (correspondait à une hospitalisation et à la défaillance d'un organe) avec un taux de létalité de 2 %. La situation a changé de façon assez importante depuis cette époque. En 1997 on notait au Portugal un taux de forme sévère de 32 % (69) tandis qu'en 2004-2005, ce taux atteignait 49 % à Oran avec une atteinte multiviscérale dans 7 % des cas, entraînant une augmentation de la létalité à 4 %. (70)

En plus de ces cas de défaillance viscérale grave, des cas plus rares d'uvéïte du à *Rickettsia conorii* ont été notés (71). De par son tropisme pour les cellules endothéliales, cette bactérie a donc des possibilités d'induire de nombreux symptômes très variés.

2.4.5) Traitement

Pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne, le traitement de référence est actuellement la doxycycline, un antibiotique de la famille des tétracyclines, à une dose de 200 mg / jour pendant une durée le plus souvent d'une semaine.

En cas d'absence de réponse, qui se note par une baisse de la fièvre généralement dans les 48 heures, un relais peut être effectué par de la ciprofloxacine à 1000 mg ou 1500 mg / jour.

Chez la femme enceinte, la josamycine sera préférée à une dose de 2000 mg / jour.

Chez les enfants de moins de huit ans, les cyclines sont contre-indiquées en raison des risques de coloration dentaire et de l'altération de la qualité de l'émail dentaire. Il sera donc préféré aux cyclines, les macrolides tels que la josamycine, la clarithromycine ou l'azithromycine.

De par la nature intra-cellulaire des rickettsies, les traitements par les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines ne sont pas recommandés, ces molécules ont en effet du mal à pénétrer au sein des cellules pour agir efficacement.

2.5. TIBOLA (Tick-Borne Lymphadenopathy)

2.5.1) Historique de la pathologie

Le premier cas détecté de cette maladie remonte à 1987, néanmoins sa première description devra attendre l'automne 1996 avec un cas ayant lieu dans les Pyrénées. C'est à cette occasion que le Dr Raoult identifiera l'agent responsable de cette pathologie (72), une rickettsie qui jusque là était classée dans les bactéries non pathogènes : *Rickettsia slovaca*. Cette bactérie était en effet connue depuis 1968 mais aucune pathologie ne lui avait été reliée jusque là. (73)

Cette pathologie se caractérise par des lymphadénopathies et un escarre au point d'inoculation, ce qui lui vaudra le nom de TIBOLA (Tick-Borne lymphadenopathy) donné par Lakos en 1997. (74)

D'autres termes sont également apparus par la suite pour désigner cette pathologie, comme DEBONEL (Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy) que l'on doit à Oteo *et al* en 2000 (75), ainsi que plus récemment SENLAT (Scalp eschar and neck lymphadenopathy) par Angelakis en 2010 (76,77). Le terme TIBOLA reste néanmoins le terme le plus utilisé.

Dès la description de la pathologie, le vecteur sera identifié, il s'agit des tiques du genre *Dermacentor*. Dans les études suivantes, deux espèces seront particulièrement impliquées, *Dermacentor marginatus* (1997) (72) puis *Dermacentor reticulatus* (2002). (78)

Dernièrement d'autres bactéries ont été incluses dans les pathogènes, il s'agit de *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia rioja* et *Bartonella henselae*. (77)

A l'heure actuelle, TIBOLA est en voie de devenir la première rickettsiose dans toute l'Europe, devant la fièvre boutonneuse méditerranéenne. (79,80)

2.5.2) Description de la bactérie

Tout comme la fièvre boutonneuse méditerranéenne, TIBOLA est une pathologie induite par des bactéries de la famille des Rickettsiae. Elles appartiennent également au sous-groupe des fièvres boutonneuses. Ces différentes bactéries conservent les mêmes caractéristiques d'un point de vue coloration que *R. conorii*.

2.5.3) Cycle et transmission

Le cycle de ces rickettsies est ainsi intimement lié à leurs deux vecteurs : *Dermacentor reticulatus* et *Dermacentor marginatus*. Ces deux tiques sont à ce jour les seuls réservoirs connus de ces pathogènes. (Illustration 21)

Dermacentor marginatus est une tique que l'on retrouve plus fréquemment dans le pourtour méditerranéen et l'Afrique du nord. Il s'agit d'une espèce thermophile que l'on retrouve essentiellement dans les milieux ouverts.

Au contraire, *Dermacentor reticulatus* est une tique que l'on retrouve dans les milieux froids et tempérés. On note pour cette tique une nette progression vers le Nord depuis le milieu des années 1980 jusqu'à nos jours, les raisons exactes de cette progression ne sont pas connues exactement.

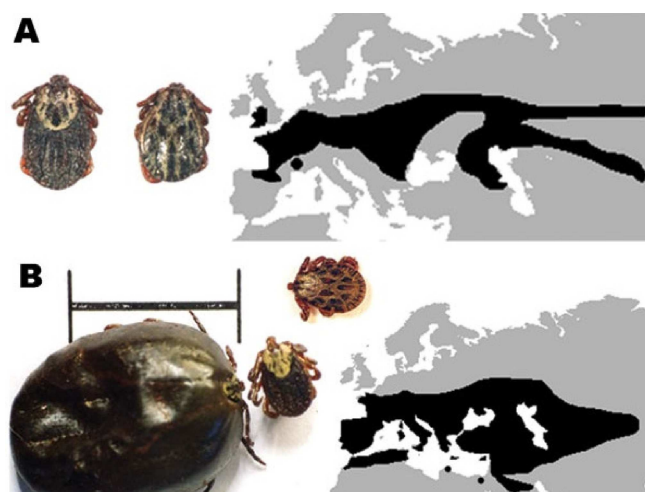


Illustration 21: Aspect des tiques et aire géographiques
A = *D. reticulatus* et B = *D. marginatus*

Source : <https://wwwnc.cdc.gov/> (81)

Ces deux tiques ont une activité prédominante entre la fin de l'automne et le printemps, périodes à laquelle on retrouve la quasi totalité des cas de TIBOLA. (80)

La transmission de cette rickettsiose reste également inféodée à la piqûre de tique. La particularité de *Dermacentor* est son tropisme pour le cuir chevelu. Lors de piqûre sur l'homme, cette tique est en effet quasiment exclusivement retrouvée sur la tête des patients. Une étude d'épidémiologie a pu ainsi montrer une nette prédominance des cas chez les femmes et les enfants. Ce tropisme se retrouve également chez les animaux qu'elle parasite, vu qu'elle est préférentiellement retrouvée sur les animaux à poils longs comme les chevaux ou les sangliers sauvages.

La hauteur à laquelle les *Dermacentor* sont retrouvées dans la nature pourrait également être une explication pour la sur-exposition des enfants. En effet, lorsqu'elles sont en affût, les tiques du genre *Dermacentor* sont généralement retrouvées dans des herbes pouvant atteindre 1m à 1m50, ce qui correspond à la hauteur des enfants.

2.5.4) Tableau clinique

Les premiers symptômes apparaissent généralement 7 à 10 jours (avec des extrêmes à 24h et 55 jours) après la piqûre de tique, il s'agit le plus souvent d'adénopathies occipitales voir cervicales douloureuses. La lésion caractéristique de TIBOLA est un escarre inflammatoire au niveau du site d'inoculation, d'une taille plus importante que pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne, il est entouré d'un halo érythémateux fixe pouvant aller jusqu'à une taille supérieure à cinq centimètres dans 15 % des cas. La présence des adénopathies pourra entraîner parallèlement des céphalées du fait de la pression exercée.

On notera également des cas de symptômes pseudo-grippaux apparaissant de façon inconstante, se composant de fièvre, arthromyalgies et asthénie.

Après la guérison de TIBOLA, la séquelle la plus fréquente reste l'alopecie au niveau du point d'inoculation.

2.5.5) Traitement

Considérée comme maladie bénigne, TIBOLA reste néanmoins traitée par antibiotique car en se multipliant dans les cellules endothéliales, les rickettsies peuvent entraîner des vascularites aux manifestations cliniques plus ou moins sévères. Le traitement repose donc actuellement sur la prise de doxycycline ou en cas d'allergie aux tétracyclines la prise de macrolides (josamycine, azithromycine, clarithromycine) (82). Malheureusement, la durée du traitement n'est pas consensuelle à l'heure actuelle, suivant les spécialistes et les études, certains conseilleront une prise unique d'antibiotique, là où d'autres laisseront le traitement jusqu'à 72h d'apyrexie ou même donneront le traitement pendant deux à trois semaines.

2.6. LAR (Lymphangitis-Associated Rickettsiosis)

2.6.1) Historique de la pathologie

C'est en 1991 que le vecteur de cette pathologie a été identifié pour la première fois dans une tique du genre *Hyalomma* collectée en Mongolie (83). A l'époque, aucun cas d'infection par cette bactérie n'avait encore été référencé. Elle fut initialement considérée comme une nouvelle rickettsie et fut référencée sous un numéro temporaire : HA-91.

En 1996, le premier cas d'infection humaine était décrit (84). Cette patiente présentait les symptômes d'une fièvre boutonneuse mais la survenue de cette pathologie en mars ne correspondait pas aux données sur celle-ci. L'imputation fut secondaire à un prélèvement effectué sur cette patiente chez qui une rickettsiose était suspectée, l'analyse de la biopsie montra que l'échantillon était identique à la souche HA-91. Il faut néanmoins attendre 2000 et 2004 pour que d'autres cas soient notifiés puis une série d'infections en 2005 pour que la maladie soit totalement décrite et nommée LAR (Lymphangitis-Associated Rickettsiosis) en rapport avec la lymphangite en corde que l'on retrouve chez près de la moitié des patients. (85)

Les analyses phylogénétiques en 2006, puis le séquençage de l'ADN en 2012, permirent de rattacher cette bactérie au complexe *Rickettsia sibirica*, créant ainsi deux sous-espèces : HA-91 devint *Rickettsia sibirica mongolotimonae* et la rickettsie dont elle était génétiquement proche devint *Rickettsia sibirica sibirica*, l'agent du « North asian tick typhus ». (86)

2.6.2) Description de la bactérie

L'agent infectieux de la LAR est une rickettsie appartenant au sous-groupe des fièvres boutonneuses, *Rickettsia sibirica mongolotimonae*. Comme ses prédécesseurs, il s'agit d'une bactérie intracellulaire stricte, en bâtonnet, dont la structure de la paroi est très proche de celle des bacilles Gram négatifs.

2.6.3) Cycle et transmission

A l'heure actuelle, dans le monde, un seul vecteur de la LAR a été identifié, trois autres sont quant à eux envisagés. Le vecteur identifié est *Hyalomma anatolicum excavatum*, une tique que l'on retrouve dans le bassin méditerranéen, elle a été confirmée suite à une infection lors de laquelle l'agent pathogène fut retrouvé dans l'hôte et dans la tique. Les autres vecteurs probables sont *Hyalomma asiaticum kozlovi*, *Hyalomma truncatum* et *Rhipicephalus pusillus*. (83,87–89)

En France, le vecteur le plus suspecté est *Rhipicephalus pusillus*, une tique qui possède un pic d'activité au cours du printemps, période à laquelle la LAR est plus présente en France, cette saisonnalité n'est pas identique dans les autres pays où la LAR est retrouvée. Elle se situe essentiellement en Camargue au sein du territoire français. Cette espèce colonise en temps normal les terriers des lapins de garenne (90) mais une enquête lors d'un cas groupé de LAR a montré qu'elle pouvait également se trouver au sein des habitats, étant probablement véhiculée par les animaux domestiques (chats et chiens). (91,92)

2.6.4) Tableau clinique

Après une période d'incubation de trois à huit jours (maximum à vingt jours), la LAR se manifeste par une fièvre, des céphalées et des myalgies (85,93). On observe un escarre d'inoculation, au niveau de la zone de piqûre par la tique. Cette piqûre peut très bien passer inaperçue. A l'inverse de TIBOLA, cette escarre peut se trouver à n'importe quel endroit du corps (81). Quelques cas de multiples escarres ont également été documentés.

Le principal symptôme est une lymphangite en corde qui va de l'escarre d'inoculation jusqu'à l'aire de drainage lymphatique proche, cette lymphangite est retrouvée dans environ la moitié des cas mais a une forte valeur prédictive (85). On peut également noter la présence d'adénopathies locorégionales inflammatoires rapportées dans près de 70 % des cas (94). Il s'agit d'un autre élément de diagnostic en faveur de la LAR par rapport aux autres rickettsioses, en effet la fièvre

boutonneuse méditerranéenne (FBM) n'induit que très peu d'adénopathies (< 1%) et TIBOLA induit de très fréquentes adénopathies mais à localisation cervicale. (81,85)

Des éruptions maculo-papuleuses sont également présentes (65-70%) mais bien plus discrètes que dans les cas de FBM. (93)

Tout comme cette dernière, des complications au niveau oculaire ont été remontées, il convient donc de vérifier également ce facteur en parallèle. (95)

Jusque là, aucun décès n'a pu être imputé à LAR, raison pour laquelle cette pathologie est considérée comme bénigne. Plusieurs cas ont néanmoins eu de graves complications. Ceci ainsi que le manque d'informations épidémiologiques sur cette pathologie amène à reconsidérer la relative bénignité de la pathologie. (96)

2.6.5) Traitement

Le traitement de la LAR repose actuellement, comme pour les autres rickettsioses, sur le traitement par la doxycycline. Néanmoins le faible nombre de cas n'a pas encore permis de créer un consensus sur la durée du traitement à suivre ni sur la nécessité du traitement, une guérison spontanée étant possible. Selon certaines équipes un traitement minute avec une seule dose de 200 mg de doxycycline est suffisante, là ou d'autres équipes vont traiter pendant trois à sept jours. (84,97,98)

Chez la femme enceinte et les enfants de moins de 8 ans, on préférera un traitement par un macrolide pendant cinq jours afin d'éviter tout risque de toxicité dentaire.

2.7. Anaplasmose granulocytaire humaine

2.7.1) Historique de la pathologie

Le premier cas d'anaplasmose granulocytaire humaine a été détecté en 1994 aux Etats-Unis (99) et c'est à partir de 1997 que le premier cas est retrouvé en Europe, sur un patient habitant en Slovénie (100). L'agent causal, la bactérie *Anaplasma phagocytophilum* (ex-Ehrlichia), était néanmoins connu depuis 1932. Il avait en effet été identifié par MacLeod alors qu'il travaillait sur l'encéphalomyélite ovine (Looping Ill). (101)

Une analyse de l'ARNr 16S des rickettsies a permis à JS Dumler de réorganiser l'ordre des rickettsiales en 2001 (102). L'analyse a également permis de fusionner trois espèces en un seul et même taxon, les espèces *Ehrlichia phagocytophila*, *Ehrlichia equi* et l'agent de l'HGE ont ainsi pris le nom de *Anaplasma phagocytophilum* de la famille des Anaplasmataceae. Il s'agissait en fait de la même bactérie qui entraînait cette pathologie respectivement chez le mouton, le cheval et l'homme. Néanmoins cette pathologie reste encore décrite par le monde vétérinaire sous le nom d'ehrlichiose granulocytaire, afin d'éviter la confusion avec les autres anaplasmoses qui atteignent les hématies.

Depuis la découverte en Europe, peu de cas ont été détectés dans cette région mais plusieurs enquêtes réalisées dans les pays tels que l'Allemagne, la France, la Belgique ont montré un taux de séropositivité compris entre 4 et 14 % des populations testées. (103)

2.7.2) Description

L'agent causal de l'anaplasmose granulocytaire humaine est la bactérie *Anaplasma phagocytophilum* (104). Il s'agit d'une bactérie de l'ordre des rickettsiales qui possède les mêmes caractéristiques que les autres bactéries de la famille décrites précédemment. Elles ont donc une structure proche des bactéries Gram négatives et sont des parasites intracellulaires obligatoires.

2.7.3) Cycle et transmission

Au contraire de certaines autres rickettsies, *A. phagocytophylum* ne possède pas de transmission verticale, c'est à dire qu'elle n'est pas transmise de façon trans-ovarienne, la tique doit donc s'infecter lors d'un de ses repas sanguins pour pouvoir transmettre cette pathologie (105). La bactérie reste néanmoins présente d'un stade à l'autre de la tique. Elle n'est donc pas considérée comme un réservoir de cette pathologie. On retrouve cette bactérie dans deux espèces présentes en France : *Ixodes ricinus* et *Ixodes hexagonus* (aussi connu sous le nom de *Pholeoixodes hexagonus*). Le réservoir au niveau européen se retrouve dans des espèces très diverses, on retrouve ainsi les ovins, les caprins, les canidés et les équidés mais également les rongeurs et autres micro-mammifères. Dans une étude anglaise, *Microtus agrestis*, le campagnol agreste a ainsi été identifié comme porteur d'*A. phagocytophylum* (106). On peut également noter un risque de progression vers le milieu urbain de cette pathologie. En effet la bactérie *A. phagocytophylum* a été identifiée au sein du hérisson européen, une espèce que désormais naturalisée en ville. Cette espèce est fréquemment parasitée par les deux vecteurs de la pathologie, *Ixodes ricinus* et *Ixodes hexagonus* (107,108).

2.7.4) Physiopathologie

Ce n'est que depuis quelques années que la physiopathologie de cette maladie commence à être comprise, une part d'ombre persiste même si le mécanisme global est désormais connu.

Une fois que la tique a injecté la bactérie dans l'organisme, celle-ci rejoint la circulation sanguine puis pénètre dans certaines lignées de globules blanc, en particulier les granulocytes lors du mécanisme de phagocytose. Une fois à l'intérieur de la vacuole de phagocytose,

A. phagocytophilum inhibe la fusion avec le lysosome puis se multiplie dans le phagosome, cette multiplication nécessite au minimum 48 à 72h et est maximale après 5 à 7 jours. Afin de permettre cette croissance optimale, *A. phagocytophilum* inhibe donc également le mécanisme d'apoptose du

granulocyte car la durée de vie moyenne des granulocytes dans les tissus est de 3 jours. Cette inhibition est exercée lors de l'entrée de la bactérie dans le granulocyte.

Une fois que la cellule ne peut plus permettre la multiplication des bactéries, celles-ci lysent la cellule afin de permettre leur relargage puis leur captation par d'autres cellules du système immunitaire.

En parallèle de ces éléments, certaines études tendent à prouver que l'agent de l'anaplasmose granulocytaire humaine pourrait avoir un rôle immunodépresseur, augmentant le risque de survenue d'infections opportunistes. (109)

2.7.5) Tableau clinique

L'anaplasmose granulocytaire humaine est une pathologie qui survient après un délai de 7 à 21 jours d'incubation, avec une médiane à 11 jours, suite à une piqûre de tique.

Selon une étude américaine, réalisée par S. Dumler, seul 1 % des cas sont diagnostiqués. Le reste présente soit une forme infra-clinique, soit est mal identifiée.

Les symptômes se traduisent dans la grande majorité des cas par une fièvre non spécifique (98 % des cas) à laquelle sont associés céphalés (81%) et des myalgies (68%). Des symptômes digestifs sont retrouvés dans environ un quart des cas, à titre de nausées, vomissements, douleurs abdominales ou diarrhées. On peut également noter la présence de symptômes respiratoires à titre de toux, dyspnée dans un tiers des cas.

Des cas de complications sévères ont également été rapportées pour cette pathologie. Celles-ci peuvent présenter différentes formes, induisant aussi bien des fièvres prolongées, que des confusions, pneumopathies, insuffisances rénales aiguës, rhabdomyolyses, hémorragies ou bien des infections opportunistes voir le décès. L'apparition de ces formes sévères peut avoir plusieurs causes, dont l'âge du patient, l'intensité des symptômes initiaux, le délai avant l'instauration du

traitement mais également l'état immunitaire du patient. La présence de formes sévères est en effet bien plus importante chez les patients immunodéprimés.

Les infections opportunistes retrouvées sont le plus souvent mycosiques, avec des candidoses disséminées ou aspergilloses invasives. Des cas de cryptococcose pulmonaire et oesophagite herpétique ont également été notés.

Enfin, il est important de souligner que l'agent de l'anaplasmose granulocytaire humaine est considérée comme une co-infection souvent transmises en même temps que d'autres pathogènes par les tiques. Le tableau clinique peut donc être nuancé par les symptômes d'autres pathologies comme la maladie de Lyme, les babésioses mais également les encéphalites à tique.

2.7.6) Traitement

Le traitement de référence pour l'anaplasmose granulocytaire humaine reste, comme pour les autres rickettsioses, la doxycycline qui a une très bonne pénétration intra-cellulaire et est actif sur cette bactérie.

Cette cycline est utilisée à une dose de 200 mg journalier (110). Suivant les cas, la durée du traitement peut varier de 5 à 28 jours. Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle sur cette durée, certains spécialistes souhaitant éliminer une éventuelle co-infection par la même occasion avec cet antibiotique. Pour les enfants, le traitement sera à la dose de 4 mg/kg/jour.

En cas d'allergie à la doxycycline ou chez les enfants et la femme enceinte, le traitement pourra être effectué avec de la rifampicine (111,112). Cependant l'emploi de cet antibiotique est critiqué à cause du peu de données sur la foetotoxicité, que sur l'efficacité chez la femme enceinte ainsi que l'absence d'efficacité sur *B. burgdorferi* en cas de co-infection (113,114). C'est pourquoi certains spécialistes préconisent quand même l'utilisation de la doxycycline sur une courte durée ce qui n'induirait pas de malformation dentaire. Cette donnée est donc à prendre en compte suivant la gravité du cas clinique. (113)

2.8. Babésiose

2.8.1) Historique de la pathologie

C'est en 1888 qu'est décrit pour la première fois l'agent causal de cette pathologie, un médecin roumain du nom de Victor Babeș le découvre en effet dans les hématies d'un troupeau atteint d'une pathologie fatale qui se caractérise par du sang dans les urines et une fièvre (115). Il documente à tort l'agent comme étant une bactérie et la nomme *Haematococcus bovis*.

Ce n'est qu'en 1893 que sera correctement identifié l'agent causal par Smith et Kilbourne, il s'agit d'un protozoaire intra-érythrocytaire que l'on peut rapprocher du vecteur du paludisme (116). Cette famille de protozoaire sera nommée en honneur de son découvreur : *Babesia*. Ils relieront par la suite ce parasite à son vecteur, la tique. Les chercheurs prouveront d'ailleurs que la fièvre du Texas, une pathologie qui atteint le bétail sera induit par ce protozoaire. L'agent découvert par Babeș sera également renommé par Starkovici en *Babesia bovis* en 1893.

Pendant longtemps cette pathologie restera cloisonnée au monde vétérinaire, le premier cas chez l'humain sera détecté et caractérisé en 1957 chez un fermier yougoslave (devenu désormais la Croatie) splénectomisé après une contusion abdominale (117). Celui-ci avait été infecté par *Babesia bovis*. Néanmoins la majorité des cas européens sont dus à *Babesia divergens* qui atteint de façon préférentielle les patients en état d'immunodéficience ou splénectomisé.

Par la suite, la pathologie a été retrouvée outre-atlantique, aux États-Unis. Le premier cas y est référencé en 1969 dans le Massachusetts, les études permettront de prouver que l'agent causal n'est pas le même qu'en Europe, il s'agit de *Babesia microti*. Cette espèce est bien plus à même de contaminer l'homme que son homologue européen.

Depuis la caractérisation de cette pathologie, quelques 300 cas ont été répertoriés au sein du continent nord-américain et une trentaine de cas en Europe. Ces chiffres sont néanmoins en très forte augmentation actuellement à l'heure actuelle.

De plus, depuis la découverte de ce parasite par Babeş, près d'une centaine de *Babesia* ont été décrites. Néanmoins avec l'analyse moléculaire de l'ARN ribosomal, il semble probable que ce nombre se réduise fortement au profit d'un nombre plus restreint d'espèces avec des caractéristiques différentes suivant les hôtes.

2.8.2) Description du parasite

Comme précisé précédemment, la babésiose est induite par un protozoaire. Il s'agit d'un parasite appartenant aux piroplasmes. Ce sont des organismes unicellulaires qui sont des parasites stricts que l'on retrouve au sein des hématies de l'hôte. Ceux-ci peuvent être détectés dans les hématies suite à une coloration au May-Grunwald-Giemsa (Illustration 22), on observe ainsi les trophozoïtes (la forme asexuée du parasite, de forme ronde à ovale) ainsi que les merozoïtes (stade lors de la scission, qui permet de voir des paires de piriforme ou des « Croix de Malte » correspondant à quatre parasites reliés).

Chez l'homme, cinq espèces ont actuellement un intérêt, on retrouve ainsi *Babesia divergens*, *Babesia microti* mais également *Babesia venatorum* (aussi nommée EU1 car retrouvée en Europe), *Babesia MO1* (découverte dans l'état du Missouri) et *Babesia WA1* (souche découverte dans l'état de Washington).

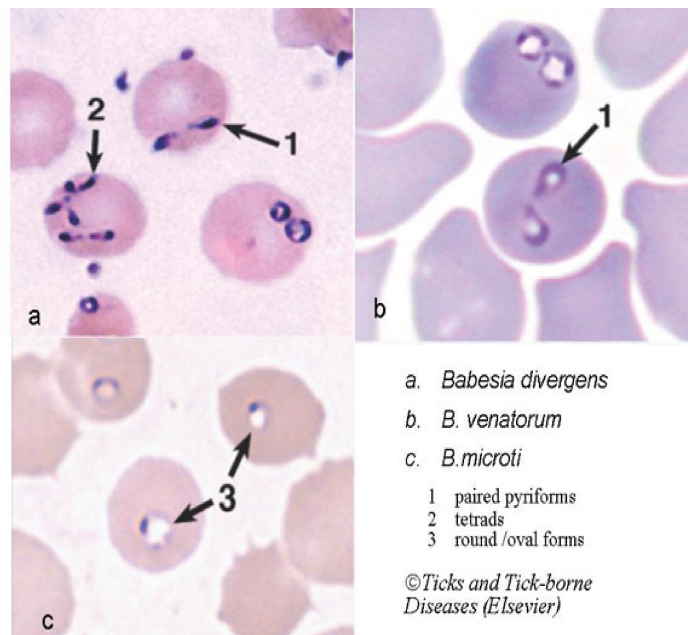


Illustration 22: Aspect des Babésia

Source : Ticks and Tick-borne Diseases (118)

Les *Babesia* sont découpées en deux grandes familles, selon la taille des trophozoïtes :

- Les macro-babesia : comprend les babesia d'une taille supérieure à 2,5µm, on y retrouve entre autre *Babesia divergens*, *Babesia bovis*, *Babesia canis* et *Babesia venatorum* (EU1).
- Les micro-babesia : comprend les babesia de moins de 2,5 µm, on y retrouve entre autre *Babesia microti*, *Babesia gibsoni* (Agent de la piroplasmose canine).

2.8.3) Cycle et transmission

Les *Babesia* sont des protozoaires ayant un cycle dixène, c'est à dire qu'il a besoin de deux hôtes distincts pour son cycle. On retrouve ainsi les tiques qui sont les hôtes définitifs et au sein desquels a lieu la reproduction sexuée et une phase de reproduction asexuée, tandis que les mammifères sont des hôtes intermédiaires où aura lieu l'autre phase de reproduction asexuée des *babesia*. (Illustration 23)

La première phase se nomme gamogonie, il s'agit de la reproduction sexuée des *babesia*. Elle se déroule dans le tractus intestinal des tiques. Lorsque les tiques ingèrent du sang contenant des gamétocytes de *babesia*, ces gamètes développent au contact de l'intestin des tiques une organelle avec un aspect en pointe de flèche qui interviendra aussi bien pour la fusion des gamètes que pour la pénétration des cellules de l'épithélium intestinal par le sporokinète (119). Le passage à travers les cellules de l'épithélium intestinal a lieu en moyenne 80 heures après le début du repas sanguin, le protozoaire migrant ainsi vers les glandes salivaires via l'hémolymphe. (120)

La sporogonie est la seconde phase de ce protozoaire, elle représente la reproduction asexuée du parasite dans les glandes salivaires de la tique. Lors de la migration des sporokinètes, une partie de celles-ci migrent vers les l'appareil génital de part la contiguïté avec le tube digestif, ces sporokinètes se retrouvent dans les œufs et donneront naissance à des larves infectées, la transmission trans-ovarienne est donc possible pour ce protozoaire.

Les autres sporokinètes migrent jusqu'aux glandes salivaires où ils se multiplieront puis deviendront des sporozoïtes infectants qui seront injectés à l'hôte vertébré à la fin du repas sanguin de la tique. Comme beaucoup d'autres pathogènes présents dans la salive des tiques, les *babesia* profitent du cocktail de composants de la salive de tique qui sont aussi bien anti-inflammatoires qu'immunosuppresseurs. (121)

Enfin le troisième stade est la mérogonie qui a lieu chez l'hôte vertébré, il s'agit d'une nouvelle reproduction asexuée des babesia. L'inoculation du protozoaire s'effectue lors de la piqure de tique avec une relation croissante entre le temps de fixation et le taux de transmission, celle-ci tend vers les 100 % lorsque le repas sanguin de la tique est achevé. L'infestation des érythrocytes se fait soit directement, soit après une phase de mérogonie intralymphocytaire (par exemple pour *B. microti*) puis le parasite pénètre dans l'érythrocyte par invagination. Une fois à l'intérieur de celles-ci, le protozoaire se multiplie par bourgeonnement et fission binaire ce qui donnera naissance aux mérozoïtes. Au cours de cette phase, une partie des protozoaires vont également ne pas se reproduire et donner des gamétocytes qui seront ainsi infectants dès qu'ils seront ingérés par une tique. (122)

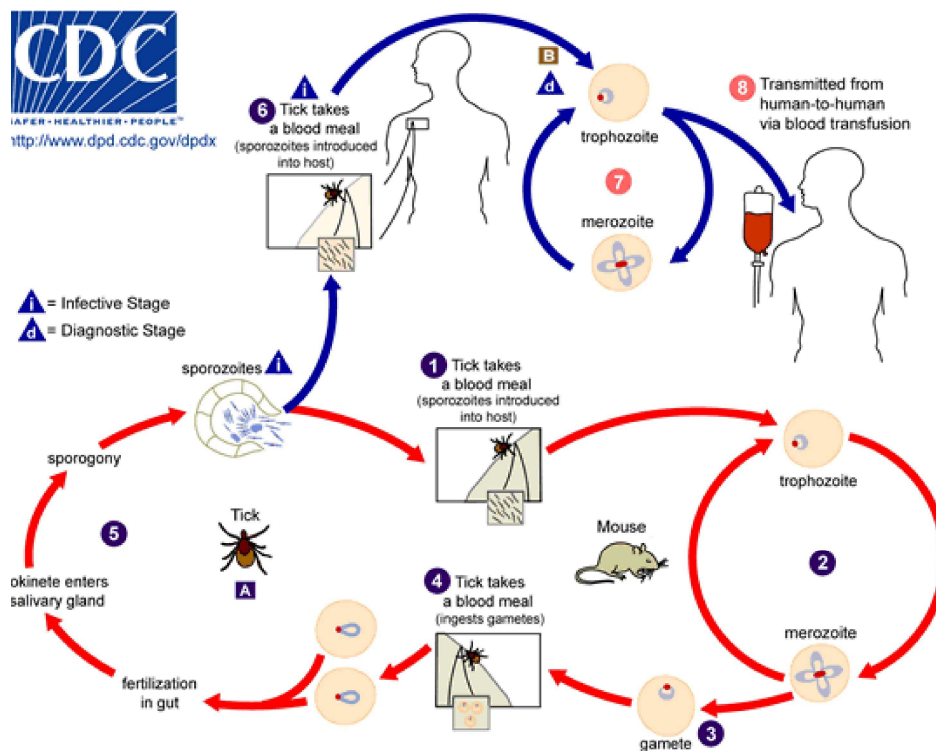


Illustration 23: Cycle des Babesia

Source : <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx> (123)

2.8.4) Tableau clinique

Le tableau clinique des infections à *Babesia* est très variable, celui-ci est fonction de l'espèce responsable de l'infection ainsi que de l'état immunitaire du patient.

2.8.4.a) Infection à *B. divergens*

Ainsi, pour les infections à *B. divergens*, qui représentent 70 % des cas détectés en Europe et arrivent dans 84 % des cas sur des patients splénectomisés (124), les symptômes sont très rapidement importants, allant jusqu'à une défaillance multi-viscérale.

Les premiers symptômes apparaissent entre une et trois semaines après la piqûre de tique, on retrouve rapidement un tableau clinique proche de celui d'un paludisme sévère, surtout chez les patients splénectomisés. On observe donc une fièvre qui débute brutalement et élevée ($> 40^{\circ}\text{C}$) mais non rythmée à l'inverse du paludisme. À ceci s'ajoute des frissons intenses, des myalgies ainsi qu'une asthénie importante et constante. A ces premiers symptômes s'ajoutent des céphalées, ainsi que des douleurs abdominales, nausées et vomissements. D'autres symptômes de l'hémolyse intravasculaire sont présents, on peut ainsi observer d'un point de vue biologique une anémie hémolytique, ainsi que d'un point de vue clinique un ictère cutanéomuqueux de couleur orangée ainsi qu'une hépatosplénomégalie (qui peut être variable) et une coloration des urines (125). On peut également de façon inconstante voir apparaître un escarre d'inoculation.

A la différence du paludisme, il ne peut y avoir de trouble de la conscience vu que les érythrocytes ne s'agrégeant pas entre eux et n'adhérant pas aux endothéliums. (124)

Dans les quatre à sept jours suivants, on retrouve des symptômes de défaillance multi-viscérale que cela soit avec ou sans traitement, on observe ainsi l'insuffisance rénale aiguë, une détresse respiratoire par œdème lésionnel voire une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

2.8.4.b) Infection à *B. microti*

Les infections à *B. microti* sont essentiellement retrouvées au sein des États-Unis, elles sont là-bas bien plus fréquentes mais bien moins graves que leur homologue européen à *B. divergens*. (126–128)

Récemment *B. microti* a également été détectée en Europe. (129)

Les symptômes de ces infections sont bien plus frustes, ce qui participe au sous-diagnostic de cette pathologie. Après une incubation d'une à six semaines, le plus souvent les symptômes se limitent à un syndrome pseudo-grippal intermittent avec une éventuelle hépatosplénomégalie. Il n'y a pas de symptômes cutanées dans cette forme hormis un éventuel escarre d'inoculation qui est le plus souvent associé à une co-infection avec des *Ehrlichia*.

Les formes graves surviennent préférentiellement chez les patients splénectomisés, âgés ou immunodéprimés et se caractérise par une parasitémie supérieure ou égale à 10 %. (130)

2.8.5) Traitement

Bien que les *Babesia* ressemblent en beaucoup de points au *Plasmodium*, le traitement de référence pour cette parasitose est inefficace sur ces protozoaires (131). On différencie ainsi deux traitements suivant la nature de l'agent infectieux. Le tableau suivant (Tableau 10) récapitule les traitements suivant le protozoaire responsable.

Organisme	Adultes	Enfants
<i>Babesia microti</i>	Atovaquone 750mg 2 fois/j per os Azithromycine 600mg/j per os ou Quinine 8mg/kg 3 fois/j IV Clindamycine 600mg 3 à 4 fois/j per os ou IV ± Échanges transfusionnels par exsanguinotransfusion	Atovaquone 40mg/kg/j per os Azithromycine 12mg/kg/j per os ou Quinine 25mg/kg 3 fois/j Clindamycine 20 à 40mg/kg 3 fois/j
<i>Babesia divergens</i> , MO-1, WA-1, EU-1	Clindamycine 600mg 4 fois/j per os ou IV ± Atovaquone 750mg 2 fois/j per os ± Exsanguinotransfusion	Clindamycine 20 à 40 mg/kg 3 fois/j ± Atovaquone 40mg/kg/j per os

Tableau 10 : Traitement des Babésioses

2.8.5.a) Infections à *B. microti*

Les recommandations actuelles conseillent l'utilisation de deux médicaments afin de traiter les infections à *B. microti*. Il s'agit de l'association de l'atovaquone à 750mg deux fois par jour et de l'azithromycine à 600mg par jour pendant sept à dix jours. (132)

L'atovaquone est un médicament de la famille des naphthalènes qui agit en inhibant la chaîne de transfert des électrons des mitochondries eucaryotes. On retrouve ce médicament sous forme de suspension buvable dans la spécialité Wellvone® (750mg/5ml).

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides qui agit en se fixant sur les ribosomes afin de perturber la synthèse protéique. On le retrouve à ce dosage dans la spécialité Azadose®.

Ce traitement a remplacé progressivement l'ancien traitement de référence qui était composé de quinine à 8 mg/kg trois fois par jour et clindamycine 600 mg trois à quatre fois par jour pendant trois jours. Ce changement s'est fait en raison de la meilleure tolérance du nouveau traitement par rapport à celui-ci pour la même efficacité et un même délai de guérison. Le prix du nouveau traitement est néanmoins bien plus élevé, un traitement par azithromycine/atovaquone revient en effet entre 5128,40€ et 7326,45€ suivant la durée là où l'ancien traitement avait un coût moyen pour un adulte de 60kg de 631,11€ pour les trois jours. Le traitement par quinine et clindamycine reste néanmoins prescrit dans les cas de parasitémie élevée (>5%) ou en cas de vomissements. (133)

Dans le cas des formes compliquées et/ou parasitémie très élevée (> 10%), l'exsanguinotransfusion et l'érythrocytaphérèse sont effectuées avant le traitement médicamenteux afin de réduire au maximum la parasitémie ainsi que les débris des hématies, produits activés de la coagulation ou molécules pro-inflammatoires. (134)

Cette technique consiste à créer une circulation extra-corporelle au cours de laquelle on va centrifuger le sang pour en extraire les globules rouges ainsi que les autres éléments que l'on

souhaite prélever puis réinjecter le sang avec des concentrés érythrocytaires compatibles. Les babésia n'ont pas de phase exoérythrocytaire et sont ainsi éliminées avec les globules rouges.

2.8.5.b) Infections à *B. divergens*

Pour les infections à *B. divergens*, le tableau est bien différent car on retrouve le plus souvent cette pathologie chez les patients immunodéprimés (en particulier les patients splénectomisés). Il y a donc des symptômes bien plus importants que lors des infections à *B. microti*.

Dans la pratique, le traitement de référence pour ces patients est l'utilisation de la clindamycine à raison de 600 mg quatre fois par jour pendant sept à dix jours. L'utilisation concomitante de quinine avait été envisagée mais des tests pharmacologiques sur des modèles animaux ont conclu à l'absence d'efficacité de cette molécule ainsi qu'à l'absence de synergie. (135)

La clindamycine est une molécule de la famille des lincosamides, assimilées aux macrolides dont elles partagent le mécanisme d'action. La clindamycine agit en effet en se fixant sur les ribosomes afin d'inhiber la synthèse protéique.

Les recommandations actuelles placent également l'atovaquone en association en cas d'échec de la clindamycine seule. (132)

Dans les cas de parasitémie supérieure à 10 % ou de symptômes cliniques ou biologiques très importants, l'exsanguinotransfusion est également effectuée avant le traitement médicamenteux.

2.9. Fièvre Q

2.9.1) Historique de la pathologie

La découverte de cette pathologie remonte à 1935 lorsqu'un foyer d'épisodes fébriles se déclare au sein d'une population de travailleurs d'un abattoir à Brisbane, en Australie.

L'agent infectant ne sera pas identifié par le Dr Derrick mais il décrit les symptômes de cette pathologie qui sera nommée « Q Fever », ce qui signifie « Query Fever » pour « fièvre point d'interrogation » en raison de son origine inconnue. (136)

Le Dr Derrick enverra des échantillons aux Dr Macfarlane-Burnet et Freeman de l'université de Melbourne. Ils réussiront à reproduire la maladie sur différents animaux ainsi qu'à isoler l'agent responsable. L'organisme identifié sera assimilé aux rickettsies et nommé *Rickettsia burnetii*. (137)

Les études ultérieures sur l'épidémiologie de la maladie montreront que les animaux sauvages constituent le réservoir naturel de celle-ci. De même, les tiques ainsi que différents arthropodes seront identifiés comme des moyens de transmission de la pathologie. (138)

En parallèle, aux Etats-Unis, les Dr Davis et Cox travaillent sur des tiques dont les piqûres induisent une maladie fébrile qui ne ressemble pas à la fièvre pourprée connue sur ces terres. Ils identifient le germe en 1936 qu'ils vont nommer *Rickettsia idapoorica*. (139,140)

Le lien sera ensuite effectué en 1938 entre les travaux australiens et américains par le Dr Dyer, ce qui mènera à la convergence vers le nom *Rickettsia burnetii*. (138)

En 1948, cet agent pathogène est renommé par Cornelius Becker Philip en tant que *Coxiella burnetii*, en hommage à Cox et Burnet. (141)

La fièvre Q sera pour la première fois identifiée en France, à Strasbourg, en 1948 chez des ouvriers d'abattoir. D'autres cas arriveront en 1949, 1951 et 1955 dans la région lyonnaise. (142)

Cette pathologie a été identifiée dans le monde entier et est endémique presque partout.

Enfin, en 2001, les travaux en biologie moléculaire permettent d'exclure les *Coxiella* du genre des *Rickettsiales* à cause de la proximité avec les *Legionellaceae*, ce qui la place au sein des *Protobacteria*. (143)

2.9.2) Description de la bactérie

Coxiella burnetii est une petite bactérie à développement intracellulaire obligatoire Gram-négative qui peut être colorée par la méthode de Gimenez. Elle est classée dans la subdivision Gamma des protéobactéries. (144)

Ce coccobacille peut être retrouvé sous trois formes :

- Forme LCV (Large cell variant) qui a une taille supérieure à 1µm, est métaboliquement très active mais est très fragile en dehors du milieu intracellulaire. Il s'agit de la forme présente dans les cellules infectées. (145)
- Forme SCV (Small cell variant), d'une taille comprise entre 0,2 et 0,5µm, qui est métaboliquement inactive mais très résistante dans le milieu extérieur. Il s'agit de la forme de résistance de la bactérie que l'on peut retrouver dans le milieu extérieur et responsable de l'infection. (145)
- Forme SDC (Small dense cell), d'une taille inférieure à la forme SCV et assimilée à un pseudo-spore. Ces SDC seraient produites par fragmentation des LCV (146). Par la suite, le développement des SDC donnerait des SCV par un mécanisme que l'on ne connaît pas encore. Le mécanisme de pseudo-sporulation n'est par contre pas actuellement admis par tous les auteurs. (147)

La forme SCV possède des capacités de résistance très importantes ce qui lui procure une durée de vie extrêmement longue dans le milieu extérieur. On peut ainsi la retrouver jusqu'à cinq mois dans

le sol (42 mois dans un sol à 4°C) (148), 4 à 6 mois dans du sang séché (149) et 30 jours dans le lait séché. (150)

Cette bactérie peut résister à des températures élevées (1 heure à 60°C dans le lait, 15 secondes à 70°C) (150), de plus elle résiste très bien à la dessiccation, à la congélation, aux pH élevés ou faibles, ainsi qu'aux UV et aux désinfectants habituels.

2.9.3) Cycle de la bactérie et transmission

C. burnetii est une bactérie que l'on retrouve au sein d'un vaste réservoir qui comprend aussi bien des mammifères domestiques (bovins, ovins, caprins, chevaux, chiens, chats et lapins) et sauvages (cervidés, renards, rongeurs) que des oiseaux domestiques (poules, dindes, oies, canards) ou sauvages (pigeons). On retrouve également cette bactérie au sein d'espèces comme les tiques et les poux.

La transmission entre les animaux se fait par plusieurs voies. Nous retrouvons la transmission vectorielle par les tiques ainsi que le contact avec les urines ou les déjections d'autres animaux porteurs de *Coxiella burnetii* où elles sont massivement excrétées.

La transmission à l'homme est accidentelle, celle-ci peut avoir lieu de plusieurs façons. Tout d'abord lors de l'inhalation d'aérosols contaminés par de la laine ou des produits de parturition, les urines ou les fèces. Il s'agit de la principale voie de transmission qui concerne surtout les populations en contact avec ces animaux. Par la suite, la contamination humaine peut être effectuée par l'ingestion de lait non pasteurisé ou bien la piqûre de tique.

D'autres voies de transmission inter-humaines existent mais sont considérées comme très rares, il s'agit de la transmission verticale transplacentaire, la transfusion sanguine ou bien la transmission par voie sexuelle.

2.9.4) Tableau clinique

La fièvre Q peut se présenter sous deux formes que sont la fièvre Q aiguë et la fièvre Q chronique. Ces deux formes sont très distinctes et n'opèrent pas sur la même échelle de temps.

L'Illustration 24 développe son aspect global.

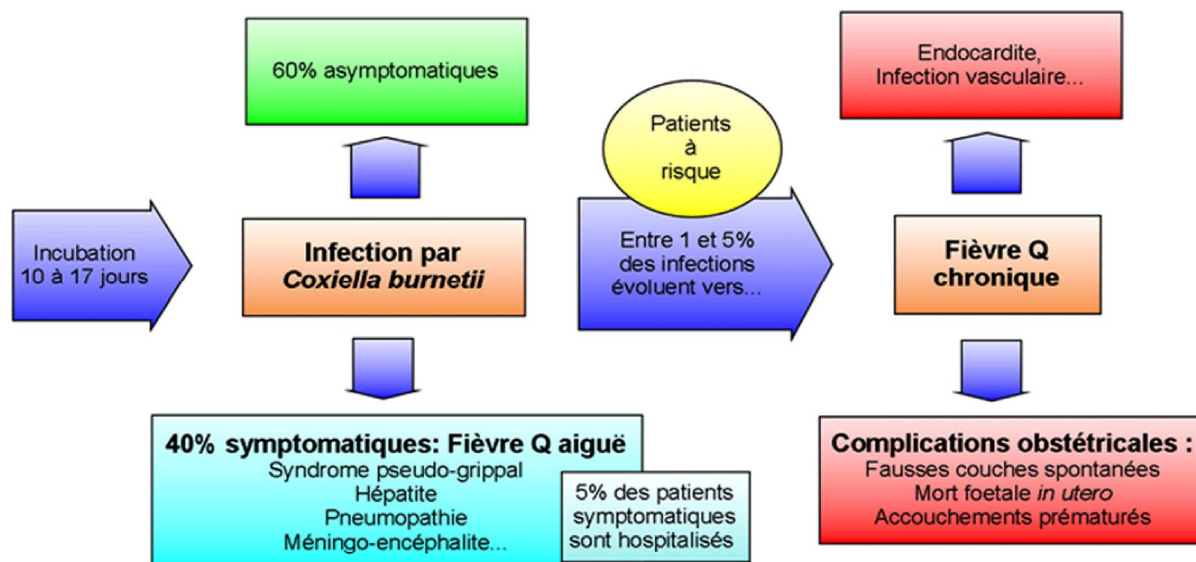


Illustration 24: Schéma récapitulatif de la fièvre Q

Source : Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. M. Million (151)

2.9.4.a) Fièvre Q aiguë

Après une période d'incubation d'une vingtaine de jours, les cas symptomatiques concernent près de 40 % des cas (138). On retrouve essentiellement trois tableaux cliniques distincts avec syndrome pseudo-grippal, pneumopathie ou hépatite. En France, on retrouve de façon fréquente la pneumopathie et l'hépatite. (152)

Le syndrome pseudo-grippal intègre une fièvre de l'ordre de 40°C, d'apparition brutale souvent couplée avec une asthénie, des céphalées ou des myalgies. Cette fièvre peut durer jusqu'à plus de trois semaines.

Lors de la présence d'une hépatite, on peut la retrouver soit sous la forme d'une hépatite d'allure virale avec une hépatomégalie, soit avec une augmentation des ALAT/ASAT avec un contexte fébrile ou bien dans le cas d'une fièvre prolongée.

Au cours des pneumopathies, on retrouve des toux non productives et des éléments minimes à l'auscultation. Il est néanmoins possible de rencontrer également une association avec un épanchement pleural ou une détresse respiratoire aiguë. La pneumopathie dure généralement entre 10 à 90 jours. (153)

De façon plus rare, on peut noter des atteintes neurologiques (environ 3,5 % des patients) où l'on retrouve des méningites aseptiques, des encéphalites ou des atteintes du système nerveux périphérique.

De même, on peut retrouver des péricardites dans environ 1 % des cas de fièvre Q aiguë, ce qui correspond à 4 % des cas de cette pathologie en France. (154)

La fièvre Q aiguë est également très à risque chez la femme enceinte, même si celles-ci sont le plus souvent asymptomatiques mais elles peuvent développer de la fièvre, des avortements spontanés ou bien des menaces d'accouchement prématuré. (155)

2.9.4.b) Fièvre Q chronique

La fièvre Q chronique est caractérisée par une infection ayant cours sur plus de six mois et survient généralement chez 1 à 5 % des patients (138). L'infection peut se développer jusqu'à des mois après l'infection aiguë chez des patients présentant des comorbidités ou étant en état d'immunodépression. (156)

Lors des fièvres Q chroniques, la fièvre est moins fréquente, la manifestation la plus retrouvée est l'endocardite suivie des infections de prothèses vasculaires et les anévrysmes. On peut également retrouver de façon plus rare des hépatites chroniques pouvant se compliquer de fibrose ou de cirrhose ainsi que des ostéomyélites. (157)

2.9.5) Traitement

Dans la plupart des cas, la fièvre Q est une maladie bénigne qui guérit spontanément en deux semaines. Le traitement n'est donc pas systématiquement nécessaire.

Le traitement reposera sur l'utilisation de la doxycycline à 200mg/j chez le patient sans facteurs de risque pendant une durée suffisante pour avoir la guérison clinique, sept jours d'apyrexie ou 21 jours suivant les praticiens. Il n'y a pas d'intérêt thérapeutique à traiter des patients déjà cliniquement guéris.

Chez les patients présentant une valvulopathie ou d'autres facteurs risquant d'induire une chronicité, un traitement prophylactique contre l'endocardite sera effectué par doxycycline associé à de l'hydroxychloroquine à 600mg/j pendant 12 mois. (158)

Le traitement sera néanmoins réduit à l'utilisation de la doxycycline seule en cas d'immunodépression tant que celle-ci persiste.

Dans le cas de la fièvre Q chronique, le traitement repose sur l'utilisation de doxycycline à 200mg par jour ainsi que d'hydroxychloroquine à 600mg/j pendant 18 mois.

Chez la femme enceinte, les cyclines ne peuvent pas être utilisées, on emploiera donc le cotrimoxazole afin d'éviter les risques d'infection placentaire, de complications obstétricales et de fièvre Q chronique maternelle. Le traitement sera adjoind d'acide folinique. (159)

2.9.6) Vaccination

Il existe un vaccin pour la fièvre Q, qui n'est actuellement pas commercialisé en France.

Il s'agit du Q-VAX®, que l'on trouve en Australie, fabriqué par le laboratoire Commonwealth Serum Laboratories. Il y est fabriqué et commercialisé depuis 1989. On retrouve dans ce pays un programme national de vaccination mis en place depuis 2001 chez les populations ciblées par cette pathologie (personnels d'abattoirs et éleveurs de bovins et ovins ainsi que leurs employés et familles). (160)

Le vaccin pour la fièvre Q reste néanmoins procurable en France car il fait l'objet d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) bien qu'aucune demande du produit n'ait été effectuée depuis plusieurs années.(160)

Le fabricant contre-indique son utilisation chez toutes les personnes ayant eu une infection à *C. burnetii* (symptomatique ou non) car un risque de choc anaphylactique est possible lors de l'injection du vaccin. Une sérologie, un test intradermique ainsi qu'un interrogatoire sont donc effectués avant toute injection. De même, le rappel est contre-indiqué par le laboratoire.

3. Les conseils à l'officine

Le rôle du pharmacien à l'officine afin d'éviter la transmission de toutes ces pathologies est très important car ils sont souvent le premier moyen d'informer les patients sur toutes les mesures à prendre. Jusque-là, les moyens d'informations reposaient essentiellement sur les connaissances acquises des personnes exposées, beaucoup d'informations circulent à propos de la maladie de Lyme, la pathologie la plus connue parmi celles qui sont transmises par les tiques.

Depuis 2016, un nouveau « plan Lyme » (8) a été mis en place par l'État afin d'améliorer la lutte contre toutes les infections transmises par les tiques. Il permettra ainsi d'apporter une meilleure transmission des informations aux patients ainsi que des recherches supplémentaires sur les mesures prophylactiques qui peuvent être mises en place.

Il convient donc que le pharmacien, en tant que professionnel de santé de proximité, puisse informer le patient sur les éléments à mettre en place afin d'éviter tout risque de piqûre ou le cas échéant indiquer à celui-ci la marche à suivre afin de retirer la tique et mettre en place la surveillance pour prendre en charge suffisamment tôt tout risque d'infection.

3.1. Prévention

Le moyen le plus efficace d'éviter une infection transmise par les tiques consiste actuellement à prévenir les piqûres auprès des populations à risque. Cette prévention doit s'envisager aussi bien au niveau individuel (apprendre aux patients à éviter les piqûres, vérifier la présence de tique et les retirer correctement) qu'au niveau publique (information des patients à risque).

La plupart des données qui sont utilisées ici proviennent des études effectuées par l'INVS de Franche-Comté qui fait office de centre de référence au niveau des études françaises. Avec

l'établissement du plan Lyme 2016 de nouvelles données devraient également voir le jour au cours de l'année 2017.

3.1.1) Période à risque

Les différentes pathologies transmises par les tiques ont une recrudescence saisonnière en relation avec l'activité des tiques. On retrouve plus des trois-quarts des cas au cours de la période qui s'étend de mai à octobre. C'est donc à cette période qu'il convient d'être le plus vigilant vis à vis des tiques, même si cette surveillance peut être étendue à toute l'année.

On retrouve essentiellement deux pics d'incidence, le premier en été, dû à l'activité des nymphes tandis que celui de l'automne est associé à l'activité des femelles adultes.

Ces données sont néanmoins à nuancer par la découverte de nouvelles espèces ayant un pic d'activité décalé de ces périodes, ce qui porterait globalement la période de risque à toute l'année.

3.1.2) Zone à risque

Le vecteur principal des différentes pathologies, *Ixodes ricinus*, étant présent sur l'ensemble du territoire français, il convient d'admettre que la France entière constitue une zone à risque. De part leur mode de vie, les tiques seront par contre plus localisées dans certains types de terrains comme les zones boisées et humides, les herbes hautes des prairies ainsi que les parcs forestiers et urbains.

La présence des autres espèces de tiques, elles aussi vectrices de pathologies pour l'homme ne peut que renforcer cet élément. Il n'existe que peu d'endroits en France où l'on ne retrouve aucune tique.

3.1.3) Conduites individuelles

Les tiques étant très présentes dans les régions boisées et humides, les personnes se déplaçant dans ces zones, que cela soit pour des activités professionnelles ou des activités de loisirs, doivent adopter des réflexes afin de minorer le risque de piqure de tique.

Cela commence tout d'abord par le port de vêtements couvrants, de couleur claire (afin de repérer les tiques), serrés au niveau des poignets, chevilles ainsi qu'au cou, le port de chaussures fermées. De même, le tee-shirt sera préférentiellement rentré dans le pantalon et les chaussettes seront au dessus du pantalon pour éviter tout passage entre les couches de tissus lâches.

Ceci permet d'éviter que les tiques, lors de leur phase de quête, ne s'insinuent entre les vêtements et gagnent la peau. Le port de chapeau est également possible afin d'éviter les piqures au niveau crânien.

L'utilisation des répulsifs et des insecticides est un élément d'action important au niveau individuel même si il reste secondaire par rapport au port de vêtements couvrants.

Enfin, il convient de réaliser une inspection du corps au retour de la sortie afin d'éviter que la tique ne puisse se fixer et ne passe inaperçue. Il est également intéressant d'inspecter les vêtements vu que les tiques peuvent s'y abriter et piquer lors d'un port ultérieur du vêtement. Leur lavage est également envisageable afin d'éviter qu'une tique qui n'aurait pas été vue ne reste en stase dans les vêtements.

3.1.4) Les répulsifs utilisés contre les tiques

Il est ensuite possible d'utiliser des répulsifs vestimentaires ou cutanés. Ceux-ci peuvent être d'origine chimique ou naturelle mais dans tous les cas interviennent en perturbant les organes sensoriels des tiques. Selon les recommandations de bonne pratique de la protection personnelle anti-vectorielle, les répulsifs doivent posséder les propriétés suivantes :

- Efficacité prolongée sur un large spectre d'arthropodes
- Absence d'irritation de la peau
- Absence d'absorption cutanée et de toxicité
- Absence d'altération des fibres vestimentaires

- Absence de résidus gras sur la peau
- Résistance au lavage et aux frottements
- Absence d'effets sur les plastiques usuels
- Stabilité chimique
- Coût raisonnable pour un usage large
- Absence d'odeur ou une odeur agréable

Ils devront dans tous les cas être utilisés sur une peau saine et suivre les recommandations d'utilisation des produits, comme les contre-indications chez les plus jeunes enfants pour certains. De même, l'utilisation sur le visage est contre-indiquée et le nettoyage de la peau est conseillé le soir afin d'éviter un passage sanguin par un effet de macération au cours de la nuit.

Les données sur l'efficacité des répulsifs sur les tiques sont assez maigres, en effet bien peu d'études ont été effectuées sur ce vecteur. Une des mesures évoquées dans le plan Lyme de 2016 concerne néanmoins cet élément, il s'agit de l'axe stratégique 1 qui cherche à « améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques dans une démarche One Health », celle-ci confie à l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) le soin d'évaluer l'efficacité des répulsifs sur les tiques. On peut donc espérer des études plus approfondies sur ce sujet qui donneront des résultats au cours de l'année 2017 ou 2018.

Enfin, la législation autour des répulsifs a été profondément modifiée depuis 2008. En effet par le passé ceux-ci étaient considérés comme des cosmétiques et n'avaient donc pas besoin d'AMM afin d'être commercialisés. Depuis 2008, la législation européenne « biocide » 98/8/CE a été mise en application et tous ces produits sont en cours d'évaluation afin de réaliser leurs AMM. Ceci explique que les données d'efficacité sur certaines molécules sont incomplètes pour l'heure.

3.1.4.a) **Répulsifs cutanés**

On retrouve essentiellement sur le marché quatre répulsifs à usage cutané, nous avons ainsi :

- Le Citriodiol® (ou P-menthane-3,8-diol) est un produit d'origine naturelle actuellement commercialisé en tant que répulsif. Il s'agit d'un élément extrait de l'huile essentielle d'eucalyptus citronné (*Corymbia citriodora*). Il est également connu sous le nom de PMDRBO (p-menthane-3,8-diol rich botanical oil)

Ce produit, très riche en terpènes, a une action répulsive sur les tiques dont l'efficacité a été démontrée par différentes études, le plaçant à un même degré d'efficacité que le DEET à quantité égale contre les moustiques. De par cette richesse, certaines précautions d'emploi sont à envisager. Il convient de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte, ainsi que chez les personnes épileptiques ou asthmatiques. Par mesure de précaution, il conviendrait de ne pas l'utiliser chez les enfants de moins de 2 ans mais les recommandations actuelles de l'HCSP en autorisent l'utilisation.

On retrouve ces produits à des concentrations entre 19 et 50 % suivant les différentes marques.

En parallèle, des études ont été effectuées sur d'autres huiles essentielles comme la citronnelle, la menthe poivrée, le clou de girofle et le muguet qui ont toutes montré une efficacité proche du DEET. Néanmoins les institutions ne préconisent pas leur utilisation car ces mélanges complexes de différents composés peuvent avoir une variation de composition très importante suivant la zone géographique de production de la plante ainsi que les années de production. Ils acceptent néanmoins son utilisation dans la protection contre les arthropodes seuls.

- Le DEET ou N,N-diéthyl-m-toluamide ou diéthyltoluamide est le répulsif le plus connu et le plus utilisé à l'heure actuelle. Il a été découvert en 1946 et est encore actuellement le répulsif de référence selon les recommandations en cours. Il est surtout le plus étudié d'un

point de vue toxicologique. Il est connu qu'un passage systémique a lieu lors de l'application de celle-ci sur la peau, ainsi approximativement 30 % de la dose passe au niveau sanguin. Les toxicités induites par celui-ci se retrouvent de façon préférentielle chez les enfants et sont d'ordre cutané (urticaire, dermite de contact) ou neurologiques (convulsions, ataxie) bien que ces dernières soient très rares.

Les produits à base de DEET sont retrouvés à des concentrations variant de 20 % à 50 %.

- Le KBR3023 ou carboxylate de sec-butyl-2-(2-hydroxyéthyl)pipéridine-1, connu également sous le nom d'icaridine ou picaridine est un insecticide dérivé de la pipéridine. On lui retrouve une efficacité très proche du DEET. Néanmoins de par sa relative jeunesse par rapport au DEET, son profil toxicologique est actuellement moins connu, raison pour laquelle il est déconseillé aux enfants de moins de 2 ans pour les solutions à 20 % et déconseillé aux femmes enceintes pour les solutions à 25 %.
- L'IR35/35 ou N-butyl,N-acétyl-3 éthylaminopropionate ou EBAAP est un répulsif plus récent, structurellement proche de la bêta-alanine. Il possède globalement une action moins puissante que les répulsifs précédents mais a l'avantage de pouvoir être utilisé dès le plus jeune âge et lors de la grossesse pour les solutions à 20 %. Ceci permet ainsi d'avoir une deuxième ligne de répulsifs en cas d'intolérance ou d'allergie du DEET.

Le tableau récapitulatif (Tableau 11) de la page suivante est tiré des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique de 2015 (161). On y retrouve les applications maximales que l'on peut effectuer par jour pour chaque molécule selon le dosage ainsi que les noms de marque associés (liste non exhaustive).

			Nombre d'applications maximales par jour				
Molécule et concentration		Nom commercial	> 6 mois et tant que l'enfant marche	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois et jusqu'à 12 ans	> 12 ans	Femme enceinte
DEET	20 %	King® gel insectifuge	1	2	2	3	3
	25 %	Insect Ecran® famille	1	2	2	3	3
	30 %	Moustidose® lotion répulsive Moustifluid® zone à haut risque Prébutix® lotion répulsive zone tropicale	1	2	2	3	3
	34 %	Ultrathon® répulsif insecte Bushman® répulsif				3	
	50 %	Insect Ecran® zone infesté adulte Biovectrol® Tropic 2				3	
IR3535	20 %	Moustifluid® lotion zone tempéré Moustifluid® jeunes enfants Moustifluid® lingettes Apaisyl® spray moustique Prebutix® lait corporel répulsif Cinq sur cinq® famille	1	2	2	3	3
	25 %	Cinq sur Cinq® zones tempérées Cinq sur Cinq® tropic enfants Prébutix® zone tropicales Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales			2	3	
	30 %	Moustifluid® kit de protection extrême Bouclier Insect® spray			2	3	
	35 %	Cinq sur Cinq® Tropic lotion			2	3	
KBR3023	20 %	Insect Ecran® Répulsif peau famille Moskito guard® spray Apaisyl® répulsif haute protection Insect Free®			2	3	3
	25 %	Insect Ecran® spécial tropique spray Moustidose® lait répulsif famille Prebutix® lotion répulsive			2	3	
PMDRBO	19-20 %	Mousticare® spray peau famille Biovectrol® naturel spray Phytosun aroms® répulsif spray	1	2	2	3	
	25 %	Mousticare® zone infestées Mosi-guard® naturel spray	1	2	2	3	
	50 %	Spray peau Penn'ty® Bio	1	2	2	3	

Tableau 11 : Recommandation d'application des répulsifs

3.1.4.b) **Répulsifs vestimentaires**

Les répulsifs vestimentaires que l'on trouve à l'heure actuelle sur le marché sont essentiellement composés de perméthrine. Ce composé appartient à la famille des pyréthrinoïdes, famille qui regroupe des insecticides et répulsifs ayant tous une origine commune, les molécules de pyréthrine qui sont composées de six esters monoterpéniques, les pyréthrines I et II ainsi que les cinérines I et II et les jasmolines I et II. Les pyréthrines étaient extraites à partir de plantes de la famille des Astéracées que sont les pyrèthres. On a au début utilisé le pyrèthre rose (*Tanacetum coccineum*) puis le pyrèthre de Dalmatie (*Tanacetum cinerariifolium*) qui possède une activité insecticide supérieure. Les différentes molécules chimiques formulées à partir de des pyréthrines ont donc repris la structure initiale de certains d'entre eux afin d'améliorer leur efficacité ainsi que leur utilisation car les pyréthrines avaient pour grand désavantage d'être photo-instables.

C'est ainsi que la perméthrine, pyréthrinoïde de seconde génération, fut découvert au cours des années 1970. Elle agit comme une neurotoxine au niveau des canaux sodiques voltage-dépendants ainsi qu'au niveau de la libération de neurotransmetteurs et de la transmission GABA-ergique. L'ensemble de ces éléments conduira à l'apparition d'un syndrome dit « Tremor » chez les insectes (ainsi que chez les mammifères en cas d'intoxication) qui se caractérise par une agitation, une incoordination locomotrice, une prostration, des tremblements et une paralysie. On y associe également une augmentation de la température corporelle dû aux contractions musculaires intenses et incontrôlables.

La perméthrine, qui n'est pas autorisée en utilisation par voie topique, s'utilisera donc par trempage ou pulvérisation sur les vêtements, chapeaux et chaussures. Il est important de respecter des éléments lors de l'imprégnation comme l'utilisation des gants en cas de trempage ainsi qu'un temps de pose de 2 à 4 heures avant d'enfiler les affaires. Une fois l'imprégnation effectuée, le produit persiste jusqu'à six semaines et résiste de trois à six lavages suivant les différentes formulations de

laboratoires.

Les activités acaricides et répulsives de cette molécule ont également conduit certaines entreprises à commercialiser des chaussettes ainsi que des vêtements déjà imprégnés avec de la perméthrine.

Dans les cas des imprégnations industrielles, les produits restent bien plus longtemps dans le tissu et permettent ainsi une protection qui persiste dans le temps, malgré les lavages.

Enfin la perméthrine est un actif relativement peu toxique en comparaison des autres insecticides, que cela soit de la famille des pyréthrinoïdes ou des autres biocides. Les effets indésirables remontés sont essentiellement d'ordre dermatologique, en particulier des cas d'allergie cutanée. C'est pour cette raison que la perméthrine est actuellement la seule molécule préconisée pour l'utilisation sur les vêtements.

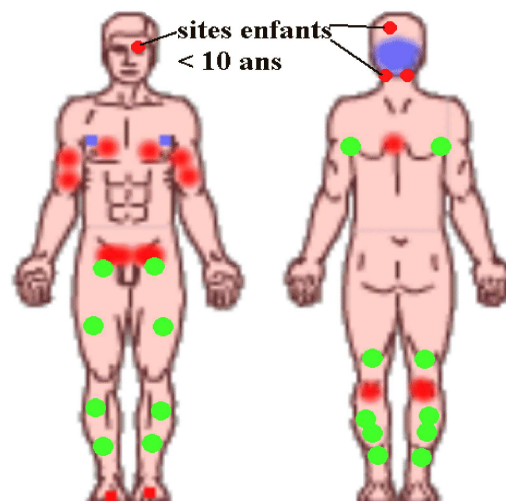
3.2. L'examen corporel

L'examen corporel est un réflexe qui doit être opéré de retour de balade en forêt ou de retour d'une zone à risque. Cette pratique indispensable doit être effectuée le plus possible afin d'éviter la fixation de la tique dans la peau, ou limiter la durée de celle-ci.

En effet, la piqûre de tique est indolore car celle-ci sécrète des substances anesthésiantes et anti-inflammatoires dans sa salive. De même, plus le temps de fixation de la tique sur le corps est important, plus le risque de transmission des pathogènes que celle-ci transporte est important.

Lors de la réalisation de l'inspection, il convient d'inspecter les plis cutanés ainsi que les aisselles et les zones génitales. Chez les enfants, on inspectera également le cuir chevelu, les oreilles ainsi que le cou où les tiques sont fréquemment retrouvées.

De façon générale, les différentes espèces tiques ont une prédisposition à piquer certaines parties du corps. Ceci est synthétisé dans l'image suivante (Illustration 25) :



Sites préférentiels de morsure de tiques

- Ixodes ricinus
- Dermacentor sp
- Rhipicephalus sanguineus

Illustration 25: Sites de fixation des tiques selon l'espèce

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (162)

Les tiques pouvant être très petites au stade nymphal (Illustration 26), il faut effectuer cet examen avec minutie et le renouveler le lendemain afin de s'assurer qu'aucune tique n'est passée inaperçue, celle-ci sera en effet plus visible vu qu'elle se sera partiellement gorgée.



Illustration 26: Taille des nymphes au cours du gorgement

Source : <http://www.lymeaware.free.fr/> (162)

3.3. Comment retirer une tique

Dans le cas où une tique est identifiée lors de l'examen, il convient de la retirer correctement car les risques de transmission peuvent être majorés en cas de retrait mal effectué. Il est ainsi conseillé de retirer la tique sans la tuer ce qui pourrait entraîner une régurgitation réflexe ou de la comprimer ce qui induit un reflux de la salive vers la peau.

Afin de retirer la tique, il est nécessaire d'utiliser un matériel adapté. Il est recommandé d'utiliser la pince à tique, nommée également tire-tique, celle-ci permet de combiner une bonne préhension de la tique et un retrait sans forcer sur le corps de celle-ci grâce à un mouvement rotatif. Ce mouvement permet ainsi de désolidariser les pièces buccales du cément sans les arracher (Illustration 27).

Il est surtout important de préciser à la patientèle que l'utilisation de produits directement sur la tique lorsque celle-ci est ancrée dans la peau est à proscrire. Ainsi mettre de la vaseline sur la tique ou bien de l'éther, de l'alcool, d'antiseptiques ou d'autres produits est à proscrire car ils vont induire de façon quasi certaine un reflux de la tique qui se sent agressée. De même, si le produit conduit à la mort de la tique, il y aura une régurgitation passive.

Pour la matériel à utiliser, on préférera le tire-tique à une pince à épiler qui risquera de comprimer le corps de celle-ci, de ne pas offrir un mouvement rotatif et de sectionner la tête de la tique.

Depuis peu, certains fabricants ont également mis sur le marché des pinces tire-tique nouvelle génération qui associent les bénéfices de la pince tire-tique à un système piézo-électrique qui permet de détruire le système nerveux de la tique. L'avantage de cette pince sur la méthode de référence n'est néanmoins pas encore démontré à l'heure actuelle.

Il convient une fois que la tique a été retirée de désinfecter la piqûre. La tique quant à elle devra être détruite. On peut pour cela la brûler ou la jeter dans de la javel ou de l'alcool. Il ne faut en aucun cas l'écraser avec les doigts, ce qui pourrait mettre en contact les pathogènes avec la peau.

Enfin il est nécessaire de rappeler au patient qu'il doit surveiller l'évolution de la piqûre durant environ un mois de façon à identifier une éventuelle manifestation locale comme un érythème migrant (maladie de Lyme) ou un escarre d'inoculation (Rickettsiose), ce qui nécessiterait une consultation médicale.

Un érythème cutané avec un éventuel granulome peut néanmoins apparaître dans les heures suivant le retrait de la tique et peut persister quelques jours, il s'agit d'une réaction inflammatoire locale aux composés salivaires de la tique qui ne doit pas être confondu avec un érythème migrant.

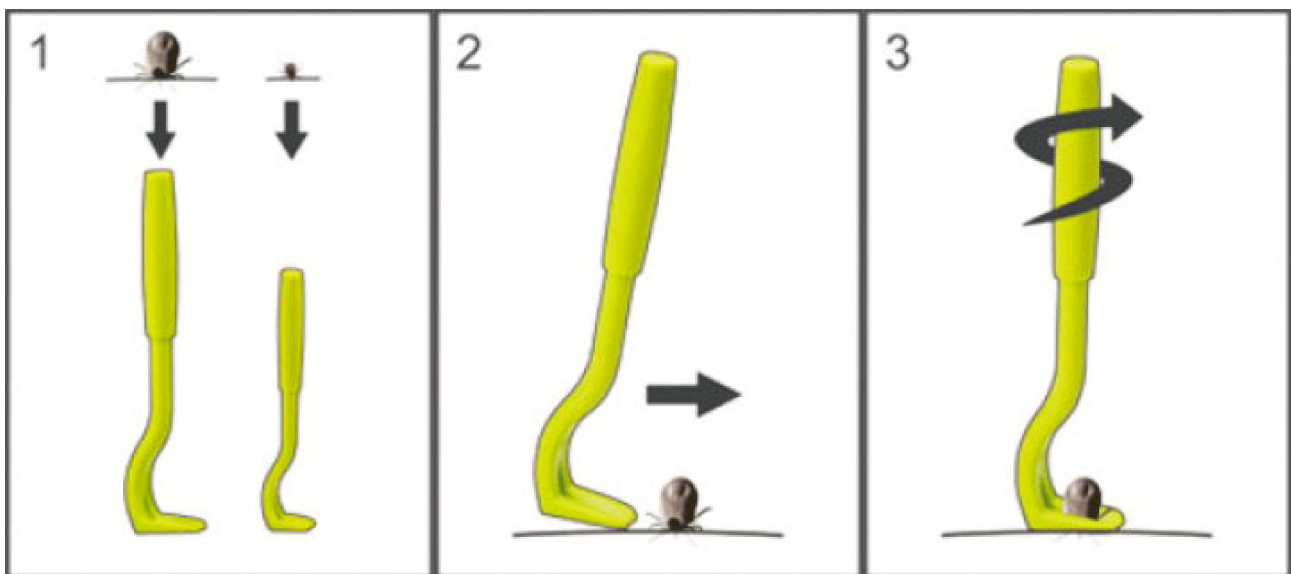


Illustration 27: Utilisation du tire-tique

3.4. Nouveautés pharmaceutiques

3.4.1) Test de diagnostic Lyme

Depuis 2016, il est possible de trouver deux produits en pharmacie afin de tester le risque de contamination par *Borrelia* ou bien pour tester les anticorps déjà présents au sein du corps humain.

3.4.1.a) *MyTest Lyme*[®]

Ce test est commercialisé par le laboratoire Mylan depuis 2016.

Il permet de repérer la présence d'anticorps IgM anti-*Borrelia* au sein du sang du patient. Il est important d'effectuer ce test une fois que l'organisme a développé des anticorps, sans quoi le test sera faussement négatif.

En effet, les anticorps ne vont être fabriqués par le système immunitaire qu'au bout de 2 à 4 semaines après le contact avec la bactérie. Ce test n'est donc pas à conseiller dans les premiers jours après le retrait d'une tique, période au cours de laquelle la réaction immunitaire n'est pas complète.

En cas de résultat positif, il convient d'adresser le patient auprès du médecin afin de procéder à des examens complémentaires et mettre en place une antibiothérapie. Néanmoins si le test clinique donne une réponse négative et que le contexte clinique est évocateur, il ne faut pas exclure la possibilité d'une maladie de Lyme (voir 3.4.1.c Limite des tests de diagnostic).

3.4.1.b) *Borrelia tick test*[®]

Ce test est commercialisé par le laboratoire Beaphar.

Il permet, contrairement au test précédent, de tester la tique en elle-même et non pas le sang du patient. Il doit donc être effectué dès que la tique est retirée du patient.

On peut ainsi déterminer si la tique est porteuse de *Borrelia* au sein de son organisme et si elle a ainsi eu la possibilité de la transmettre.

Il faut par contre rappeler que, même si une tique est porteuse de la bactérie, il n'est pas obligatoire qu'elle la transmette. Il reste nécessaire qu'elle effectue son repas sanguin sur une longue période afin que la bactérie migre depuis l'intestin de celle-ci vers les glandes salivaires puis qu'elle soit transmise avec la salive dans la plaie formée.

Ce test permet ainsi d'orienter le patient vers le médecin si le résultat est positif afin de mettre en place un traitement antibiotique post-exposition. Par contre, même si le résultat est négatif, il convient d'observer l'évolution du point d'injection. (Voir 3.4.1.c Limite des tests de diagnostic)

3.4.1.c) *Limite des tests de diagnostic*

Les avancées offertes par ces deux tests doivent néanmoins être pondérées par la réelle complexité de la maladie de Lyme. En effet, celle-ci n'est pas causée par une seule et unique bactérie mais bien par un ensemble que l'on a regroupé au sein du complexe *Borrelia burgdorferi* *sensu lato*.

Tout comme les tests sériques qui sont réalisés en laboratoire, ces outils de diagnostic possèdent des limites.

Les tests sériques réalisés en France sont en effet de plus en plus remis en cause par des scientifiques et biologistes qui considèrent que celui-ci n'est pas assez fiable. On retrouve en tête le Dr Perronne, médecin du service d'infectiologie de l'hôpital du CHU Raymond Poincaré de Paris-Garches ainsi que la biologiste Viviane Schaller qui possédait un laboratoire médical à Strasbourg.

Suite à différentes publications et débats scientifiques, les laboratoires bioMérieux ont ainsi amélioré leur test ELISA en 2011 afin qu'il intègre trois souches bactériennes et non uniquement *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. Les souches *B. garinii* et *B. afzelii* ont donc été ajoutées à celui-ci afin de le rendre plus efficace et réduire le risque de faux négatif.

Cette amélioration reste néanmoins insuffisante selon certains scientifiques et biologistes français qui souhaiteraient voir d'autres souches représentées en Europe comme *B. bavariensis* et *B. spielmanii*.

En rapport avec ces données, j'ai contacté le laboratoire Mylan commercialisant le MyTest Lyme[®], suite à l'entretien il m'a été donné comme réponse que ce test ne prendrait en charge que *Borrelia burgdorferii sensu stricto*. Une mise à jour de ces données avec l'apparition du site de référence pour ce produit (<http://www.gamme-mylantest.fr/>) (163) indique que le test serait efficace vis à vis des cinq sous-types européens (*B. azfeli*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. spielmanii*, et *B. bavariensis*).

Aucune réponse n'a été donnée vis à vis du Borrelia Tick-test[®].

Il est donc important de pondérer les résultats de ces tests qui peuvent être des faux négatifs. Ainsi, il est nécessaire de connaître les signes cliniques afin de pouvoir orienter vers le corps médical si jamais de tels symptômes venaient à apparaître malgré un test négatif.

3.4.2) Aromathérapie

En 2015, le laboratoire Pranarom a commercialisé une association de neuf huiles essentielles ayant des propriétés anti-infectieuses et immunostimulantes à utiliser en prévention ou en cas de piqûre par les tiques. Il s'agit d'un dispositif médical nommé Aromaforest[®], n'ayant pas fait l'objet d'une AMM.

En se référant à l'ouvrage « L'aromathérapie exactement »(164) de Roger Jollois, Pierre Franchonne et Daniel Péroël, il nous est ainsi possible de déterminer les propriétés de chaque huile essentielle :

- L'origan (*Origanum vulgare*) : action anti-infectieuse puissante et à large spectre ainsi qu'une action immunostimulante

- Cannelier de chine (*Cinnamomum cassia*) : action anti-infectieuse puissante à très large spectre
- Cannelier de Ceylan (*Cinnamomum zeylanicum*) : action anti-infectieuse puissante à très large spectre et immunostimulante
- Lemongrass aussi connu sous le nom de citronnelle (*Cymbopogon citratus*) : action anti-inflammatoire
- Tea tree ou arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) : action anti-infectieuse majeure et à large spectre, anti-inflammatoire et immunostimulante
- Niaouli (*Melaleuca quinquinervia*) : action antivirale, antiparasitaire et plus faiblement antibactérienne ainsi qu'anti-inflammatoire
- Muscadier (*Myristica fragans*) : action antiseptique, anti-parasitaire et antalgique
- Bois de Hô (*Cinnamomum camphora*) : action anti-infectieuse puissante, stimulante immunitaire et antalgique
- Eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus*) : action anti-bactérienne et anti-virale

Il convient néanmoins de placer ce produit en tant que produit de support pour les patients.

Il est à proposer dans l'arsenal de prévention et de réduction des risques de transmission des pathogènes mais l'absence d'AMM ne le place pas comme un médicament dans le cas d'une maladie déjà déclarée. Il peut néanmoins garder une fonction annexe au traitement.

Il faudra donc bien préciser au patient que l'utilisation de ce produit n'exclut pas la mise en place des mesures de protection physique et de l'inspection corporelle après la promenade.

De même, en cas d'apparition des symptômes d'une maladie vectorisée par les tiques, il convient d'aiguiller le patient vers le médecin pour un diagnostic complémentaire.

3.4.3) Vaccination

Comme détaillé précédemment dans la partie concernant la maladie de Lyme, il existe un vaccin issu de la recherche du laboratoire Valneva qui est en phase de test.

Il permettrait une immunisation contre la souche *Borrelia burgdorferi sensu stricto* comme son prédécesseur le vaccin LYMERix® du laboratoire GSK qui est désormais retiré du marché. Mais il a également été développé afin de permettre l'immunisation contre deux autres souches que sont *B. afzelii* et *B. garinii*, cet élément permettrait ainsi à celui-ci d'être d'une part bien plus efficace mais également d'étendre la possibilité de vaccination à une zone bien plus grande que le continent Nord-Américain. (165)

Début 2017, le laboratoire se positionnait pour lancer les tests de phase I, les tests de phase II devraient quant à eux commencer courant 2018.

Le 24 Juillet 2017, le laboratoire Valneva a reçu

En suivant le protocole de développement des vaccins, si celui-ci se montre efficace et est agréé comme candidat vaccin, il faudra attendre entre sept et quatorze ans avant sa commercialisation. (166)

En parallèle, certains laboratoires se penchent sur la création d'un vaccin « anti-tique », qui permettrait ainsi de détruire la tique dès qu'elle s'accrocherait à l'homme ou bien empêcherait la transmission des pathogènes. Ceci reste à l'heure actuelle des études et aucun candidat vaccin n'est en test. (167)

3.5. Conduite à tenir du pharmacien face à une piqûre de tique

En tant que premier interlocuteur des patients au quotidien, le pharmacien a un rôle primordial à jouer afin de prévenir les maladies vectorielles à tiques mais également dans l'établissement du diagnostic de celles-ci en envoyant le patient vers le corps médical dès lors que le cas semble le requérir.

3.5.1) Prévention

Le pharmacien peut ici intervenir afin de réduire les risques de transmission de ces pathologies :

- Rappel sur les mesures de protections mécaniques
- Conseils sur l'utilisation des répulsifs cutanés et vestimentaires selon l'âge des patients
- Informations sur comment retirer correctement une tique et le désinfectant à utiliser
- Rappel de la nécessité d'effectuer une inspection corporelle après une balade
- Informations sur l'existence d'un vaccin contre l'encéphalite à tique pour les voyageurs partant en milieu forestier dans l'Europe de l'Est.

3.5.2) En cas de piqûre de tique

Le pharmacien peut également conseiller le patient sur la marche à suivre en cas de piqûre :

- Comment retirer une tique correctement puis quel désinfectant utiliser
- Si la piqûre est récente (< 24 heures) : rassurer le patient quant au faible risque de transmission de pathogène

- Si la tique est présente depuis plus de 24 heures : informer le patient quant aux différents symptômes devant donner lieu à une consultation chez le médecin (érythème migrant, escarre d'inoculation, syndrome pseudo-grippal, ...). Ainsi que lui rappeler la différence entre un érythème migrant et le granulome post-piqûre.

3.6. Plan Lyme 2016

Le plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques 2016 ou « Plan Lyme 2016 » (8) a été initié par le ministère des affaires sociales de la santé sous la direction de Marisol Touraine. Ce projet, élaboré en partenariat entre le ministère, les scientifiques et la Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques (FFMVT) ainsi que d'autres associations de patients, a été dévoilé en septembre 2016.

Ce plan comporte plusieurs axes que nous détaillerons ici et qui permettront sûrement l'évolution des connaissances ou des protocoles de gestion de ces pathologies dans les années à venir.

3.6.1) **Axe 1 : Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques**

Ce premier axe comporte trois actions qui devront être mises en œuvre :

- Renforcer la surveillance des différentes tiques sur le territoire ainsi que les pathogènes qu'elles véhiculent. L'attention était portée particulièrement sur plusieurs espèces : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor sp.* et *Hyalomma marginatum* (vecteur de la fièvre de Crimée-Congo). L'action doit également permettre d'obtenir des résultats quant aux prévalences des maladies vectorisées par les tiques.

De plus, une première cartographie ainsi qu'un site de signalement des piqûres de tiques devait être mise en place au cours du printemps 2017 mais ces éléments ne sont toujours pas parus à l'heure actuelle.

- Améliorer les connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces. Cet élément-ci impactera de façon plus importante les agents d'entretien des milieux forestiers dont les protocoles risquent d'être modifiés.

Cette mesure évoque aussi la possibilité d'une vaccination anti-tique pour les animaux.

Le rapport est prévu pour la fin de l'année 2017.

- Tester l'efficacité des répulsifs contre les tiques et préciser les modalités de leur utilisation, notamment pour les travailleurs. Ceci complétera l'action déjà entreprise depuis quelques années au sujet des biocides qui devront obtenir une AMM et ainsi prouver leur efficacité vis à vis des arthropodes hématophages.

Les premiers résultats auraient été publiés mais la synthèse ne devrait être disponible qu'à la fin de l'année.

3.6.2) Axe 2 : Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques

Ce second axe comprend quatre actions :

- Généraliser sur l'ensemble du territoire la surveillance des maladies transmissibles par les tiques. Cette mesure va dans la continuité du travail effectué par le réseau Sentinelles ainsi que les travaux plus locaux comme ceux de l'InVS Franche-Comté.

Ceci permettra d'obtenir le taux d'incidence fiable des pathologies, à une échelle nationale ou régionale. En effet on constate suivant les régions une très grande disparité.

Pour la maladie de Lyme par exemple l'incidence varie entre 232 cas pour 100 000 en Alsace et 24 cas pour 100 000 en Aquitaine entre 2001 et 2012.

- Développer l'information sur les mesures de protection à l'orée des forêts et des sentiers de randonnée. Cette mesure conduira à terme à l'élaboration de panneaux d'information et à

leur déploiement au sein des forêts domaniales puis communales.

Des dépliants sont également disponibles pour la population. (168–170)

- Intégrer un volet sur les maladies vectorielles dans les schémas régionaux de santé et les autres politiques régionales et locales. Cette mesure étendra l'information aux professionnels de santé afin qu'ils connaissent les diagnostic et les traitements de ces pathologies, ce qui permettra par la suite la formation du public.
- Faire évoluer les messages et supports de prévention, en lien avec les associations et en prenant en compte les résultats des sciences participatives et comportementales. Cette action permettra de mieux adapter les différents éléments d'information déjà présents ou en cours de réalisation afin que la population puisse participer à la prévention de ces pathologies.

3.6.3) Axe 3 : Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades

On retrouve dans cet axe trois actions ayant surtout un impact sur les unités médicales :

- Élaborer un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour les maladies transmissibles par les tiques. Ceci permettra de mettre en place des règles de bonne pratique afin qu'il y ait une uniformité de diagnostic, de traitement et de suivi sur tout le territoire français.

Ceci permettra également de proposer des batteries de tests aux patients présentant des symptômes chroniques survenant après une piqûre de tique dans le cas où la borréliose de Lyme s'avère négative.
- Désigner des centres spécialisés de prise en charge dans les régions. La désignation de ces centres devrait intervenir vers la fin de l'année 2017.

- Évaluer l'opportunité d'inscrire la maladie de Lyme dans la liste des affections de longue durée (ALD).

La saisine de la HAS a été réalisée en 2016, la demande n'a pas encore été acceptée pour l'heure. Les patients souffrant d'une maladie de Lyme chronique peuvent néanmoins demander l'exonération au titre de l'ALD hors liste.

3.6.4) Axe 4 : Améliorer les tests diagnostics disponibles

Cet axe se focalise plus sur les méthodes de diagnostic des pathologies transmises par les tiques :

- Renforcer le contrôle qualité des laboratoires de biologie médicale et le contrôle de la qualité des notices des tests.

Cet axe avait déjà été développé en 2016 lorsque des recommandations ministérielles avaient été établies à la suite de contrôles qualité.

- Evaluer la performance des tests actuellement commercialisés. Cette mesure se place dans la continuité du rapport qui avait été émis par l'HCSP en 2014 (171) où seuls 13 réactifs des tests ELISA sur 33 et 9 réactifs sur 13 pour le Western Blot avaient une réaction satisfaisante aux recommandations en terme de sensibilité et spécificité.

Cette mesure va également réévaluer la place des tests rapides et de l'utilité d'un autotest.

3.6.5) Axe 5 : Mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques

Ce dernier axe est quant à lui axé sur l'évolution des techniques actuelles et l'élargissement des connaissances sur les maladies vectorielles à tiques.

- Développer de nouveaux outils de diagnostic post-exposition vectorielle s'appuyant sur les nouvelles technologies, y compris en s'inspirant des méthodes diagnostics vétérinaires.

Cette mesure visera à promouvoir des tests diagnostics nouvelle génération comme de la spectrométrie de masse ou le séquençage.

- Mener des études sur l'épidémiologie et la physiopathologie des maladies transmissibles par les tiques. Cette mesure met en place le projet « OHTICKS » qui permettra de diversifier les connaissances sur les pathologies transmises par les tiques ainsi que leurs modes de transmission. D'un point de vue scientifique, on espère découvrir de nouvelles maladies vectorisées par les tiques ainsi que les caractériser.
- Mettre en place une cohorte de recherche prospective de suivi des patients suspects de maladie de Lyme. Cette mesure permettra ainsi d'approfondir les connaissances sur la physiopathologie mais également d'anticiper les troubles arrivant avec la phase chronique.

Conclusion

Les tiques sont des vecteurs de nombreux pathogènes, dont celui responsable de la borréliose de Lyme, qui peuvent engendrer des maladies graves et handicapantes si elles ne sont pas prises en charge efficacement et rapidement. Cette maladie, de plus en plus médiatisée au détriment des autres pathologies transmises par les tiques, a de très nombreuses répercussions avec des manifestations diverses et complexes à diagnostiquer.

Mais cette pathologie n'est pas la seule à être transmise par les tiques, elles sont de plus en constante augmentation et malheureusement souvent méconnues par la population ainsi que par une partie du corps médical.

Par exemple, l'encéphalite à tique est actuellement en expansion vers les terres les plus occidentales d'Europe suite à la dissémination de son vecteur. Elle arrive désormais dans l'est de la France mais elle est quasiment inconnue de la population. Néanmoins dans d'autres pays d'Europe tel que l'Autriche, cette pathologie est suffisamment importante pour que l'État mette en place des campagnes de vaccination fortement recommandées.

De plus d'autres maladies transmises par les tiques émergent au sein du territoire européen. On peut citer par exemple la fièvre hémorragique de Crimée-Congo dont un premier cas autochtone a été identifié en Espagne au cours de l'année 2016 alors qu'elle était jusque-là cantonnée aux Balkans et en Afrique.

De même, une nouvelle infection par *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* a également été détectée en 2014 dans plusieurs pays d'Europe.

Pour la majorité de ces pathologies, les vaccins n'existent pas et les traitements sont le plus souvent symptomatiques ou reposent sur une antibiothérapie qui peut être compromise par l'émergence de résistances.

Un travail de prévention est donc urgent et primordial. Celui-ci repose essentiellement sur une information et sur des gestes souvent simples qui peuvent être facilement relayés.

La mise en place du plan Lyme 2016 contribue ainsi à renforcer la surveillance ainsi que la prévention de ces pathologies. Le pharmacien d'officine a un rôle capital à jouer au sein de la collaboration inter-professionnelle et dans le cadre de la santé publique. Sa proximité avec la patientèle ainsi que sa disponibilité lui permettent ainsi de relayer des conseils comme le port de tenues adaptées, la pratique de l'examen corporel et le retrait de la tique avec un matériel adapté. Cela lui permet aussi de donner des informations au patient sur les symptômes nécessitant une consultation médicale. Enfin, le pharmacien avec ses connaissances sur le sujet peut ainsi, en tant que professionnel de santé, lutter contre les informations fausses ou inexactes transmises entre autre par internet.

A l'avenir, l'avènement d'un vaccin contre la tique elle-même avec le projet de la commission européenne ANTIDotE (Anti-Ticks vaccines to prevent tick-borne diseases in Europe) permettra sans doute de s'affranchir de ces mesures. Mais d'ici là, la mise en place de la prévention dont le pharmacien est un acteur principal reste la première façon d'éviter la transmission de ces pathologies.

Bibliographie

1. Claudine P-E. Les tiques : identification, biologie, importance médicale et vétérinaire. Lavoisier; 2007. 339 p.
2. Les tiques Ixodidae [Internet]. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: <http://lymeaware.free.fr/lyme/Websave/maladiesatiques/www.maladies-a-tiques.com/Les-tiques.htm>
3. Définition d'un vecteur [Internet]. Centre National d'Expertise sur les Vecteurs. [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.cnev.fr/index.php/definition-dun-vecteur>
4. Répartition géographique et rôle pathogène des tiques (acaréens : Argasidae et Ixodidae) en France - 05984.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_5/b_fdi_04-05/05984.pdf#search=%22rageau%20repartition%20geographique%20des%20tiques%22
5. Guiguen C, Degeilh B. Les tiques d'intérêt médical : rôle vecteur et diagnose de laboratoire. Rev Fr Lab. 1 déc 2001;2001(338):49-57.
6. Gern L, Rouvinez E, Toutoungi LN, Godfroid E. Transmission cycles of *Borrelia burgdorferi* sensu lato involving *Ixodes ricinus* and/or *I. hexagonus* ticks and the European hedgehog, *Erinaceus europaeus*, in suburban and urban areas in Switzerland. Folia Parasitol (Praha). 1997;44(4):309-14.
7. Camacho AT, Pallas E, Gestal JJ, Guitián FJ, Olmeda AS, Telford SR, et al. *Ixodes hexagonus* is the main candidate as vector of *Theileria annae* in northwest Spain. Vet Parasitol. 28 févr 2003;112(1-2):157-63.
8. plan_lyme_180117.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_180117.pdf
9. Buchwald, A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Hautatrophie [A case of diffuse idiopathic skin atrophy]. Vierteljahr F Derm. 1883;15:553-6.
10. Leven, L. Acrodermatitis chronica atrophicans (Herxheimer-Hartmann). Arch Derm Berl. 1903;65:247-254.
11. Afzelius, A. Erythema chronicum migrans. Acta Derm-Venereol Stockh. 1921;2:120-125.
12. Lipschütz, B. Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Erythema chronicum migrans. Arch Dermatol Syph. 1923;143:365-374.
13. Garin CH, Bujadoux C. Paralysie par les Tiques. J Med Lyon. 1922;71:765-7.
14. LENNHOFF C. Spirochaetes in aetiologically obscure diseases. Acta Derm Venereol. 1948;28(3):295-324.

15. HOLLSTROM E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14829185>
16. Steere AC, Hardin JA, Malawista SE. Lyme arthritis: a new clinical entity. *Hosp Pract.* avr 1978;13(4):143-58.
17. Burgdorfer W, Barbour A. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? - PubMed - NCBI [Internet]. 1982 [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7043737>
18. Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. *Yale J Biol Med.* août 1984;57(4):515-20.
19. Doby JM, Anderson JF, Couatarmanac'h A. Observation de spirochètes chez *Ixodes ricinus* en Bretagne. Note préliminaire. *Médecine Mal Infect.* 1 oct 1985;15(10):556-7.
20. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures - E89522.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2017]. Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf
21. Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F, Clerc C, Tranchant C, Grunenberger F, et al. Disease Expression of Lyme Borreliosis in Northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 mai 2001;20(4):225-30.
22. Cimmino MA. Relative frequency of Lyme borreliosis and of its clinical manifestations in Europe. European Community Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis. *Infection.* oct 1998;26(5):298-300.
23. Lipsker D. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. /data/revues/0399077X/00370007/07000546/ [Internet]. 26 sept 2007 [cité 13 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/65939>
24. Wang G, van Dam AP, Schwartz I, Dankert J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* oct 1999;12(4):633-53.
25. Mora P, Carta A. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Int J Med Sci.* 19 mars 2009;6(3):124-5.
26. Christova I, Komitova R. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis in Bulgaria. *Wien Klin Wochenschr.* 31 janv 2004;116(1-2):42-6.
27. Nygård K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 - 2004. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* oct 2005;10(10):235-8.
28. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol.* mai 1998;245(5):262-72.
29. Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervaix A, et al. Borréliose de Lyme - 1ère partie : Epidémiologie et diagnostic. *Rev Médicale Suisse.* 2006;2(60):919-24.

30. Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervaix A, et al. Borréliose de Lyme - 2ème partie : Clinique et traitement. *Rev Médicale Suisse*. 2006;2(60):925-8,930-4.
31. Recommandations Lyme SPLIF 2006 [Internet]. [cité 15 avr 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf
32. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*. juill 1983;99(1):22-6.
33. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ. Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J Infect Dis*. juin 1987;155(6):1322-5.
34. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis-- randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet Lond Engl*. 28 mai 1988;1(8596):1191-4.
35. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. juin 1994;37(6):878-88.
36. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of *Borrelia* arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(3):339-47.
37. Aberer E, Breier F, Stanek G, Schmidt B. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection*. févr 1996;24(1):85-7.
38. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 1 mai 2013;9(5):1163-71.
39. Schneider H. Über epidemische akute "Meningitis serosa". *Wien Klin Wochenschr*. 1931;44:350-2.
40. Zilber L. Spring-summer tick-borne encephalitis. *Arkhiv Biol Nauk*. 1959;56:255-61.
41. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*. août 2009;90(Pt 8):1781-94.
42. Mavtchoutko V, Vene S, Haglund M, Forsgren M, Duks A, Kalnina V, et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Latvia. *J Med Virol*. févr 2000;60(2):216-22.
43. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*. janv 1999;80 (Pt 1):179-85.
44. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 1999;28(4):882-90.
45. Gresíková M, Kaluzová M. Biology of tick-borne encephalitis virus. *Acta Virol*. avr 1997;41(2):115-24.

46. Kohl I, Kozuch O, Elecková E, Labuda M, Zaludko J. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol.* août 1996;12(4):373-5.
47. Outbreak of tick-borne encephalitis, presumably milk-borne. *Releve Epidemiol Hebd.* 13 mai 1994;69(19):140-1.
48. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *J Intern Med.* mars 1989;225(3):173-7.
49. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain J Neurol.* nov 1999;122 (Pt 11):2067-78.
50. Wallace MR, Hale BR, Utz GC, Olson PE, Earhart KC, Thornton SA, et al. Endemic infectious diseases of Afghanistan. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2002;34(Suppl 5):S171-207.
51. Déclaration de deux cas humains de fièvre hémorragique de Crimée-Congo en Espagne - point de situation 2016-01 au 05 septembre 2016 | Centre de ressources épidémiosurveillance [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.plateforme-esa.fr/article/declaration-de-deux-cas-humains-de-fievre-hemorragique-de-crimee-congo-en-espagne-point-de>
52. Anagnostou V, Papa A. Evolution of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus. *Infect Genet Evol.* sept 2009;9(5):948-54.
53. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch Iran Med.* avr 2007;10(2):204-14.
54. Lacy MD, Smego RA. Viral hemorrhagic fevers. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;12:21-53.
55. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis.* juin 1989;11 Suppl 4:S794-800.
56. Swanepoel R, Shepherd AJ, Leman PA, Shepherd SP, McGillivray GM, Erasmus MJ, et al. Epidemiologic and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am J Trop Med Hyg.* janv 1987;36(1):120-32.
57. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol.* avr 2005;54(Pt 4):385-9.
58. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol.* 22 mai 1979;15(4):307-417.
59. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* oct 2013;100(1):159-89.

60. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2003;36(12):1613-8.
61. Drancourt M, Raoult D. La fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le Sud-est de la France. *BEH.* 1988;34:133-4.
62. Conor A, Bruch A. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot.* 1910; (8):492-6.
63. Olmer D. Sur une infection épidémique, avec exanthème de nature indéterminée. *Mars Med.* 1925;(22):1291-3.
64. Durand P, Conseil E. Transmission expérimentale de la fièvre boutonneuse par *Rhipicephalus sanguineus*. *C R Acad Sci.* 1930;(190):1244.
65. Brumpt E. Longévité du virus de la fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii*, n. sp.) chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*. *C R Soc Biol.* 1932;110:1119-202.
66. Zhu Y, Fournier P-E, Ereemeeva M, Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol.* 14 mars 2005;5:11.
67. Zemtsova G, Killmaster LF, Mumcuoglu KY, Levin ML. Co-feeding as a route for transmission of *Rickettsia conorii israelensis* between *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Exp Appl Acarol.* déc 2010;52(4):383-92.
68. Colomba C, Saporito L, Polara VF, Rubino R, Titone L. Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. *BMC Infect Dis.* 22 mars 2006;6:60.
69. de Sousa R, Nóbrega SD, Bacellar F, Torgal J. Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2003;990:285-94.
70. Mouffok N, Benabdellah A, Richet H, Rolain JM, Razik F, Belamadani D, et al. Reemergence of rickettsiosis in Oran, Algeria. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2006;1078:180-4.
71. A case of uveitis due to *Rickettsia conorii* infection in Southeastern France [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X15300455>
72. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet Lond Engl.* 12 juill 1997;350(9071):112-3.
73. Rehacek J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. *Acta Sci Nat Brno.* 1984;18:1-50.
74. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy--a new rickettsial disease? *Lancet Lond Engl.* 4 oct 1997;350(9083):1006.
75. Oteo J, Ibarra V, Blanco J. Eritema, necrosis y linfadenopatía Una nueva enfermedad (Debonel) transmitida por *Dermacentor marginatus* Sulzer. *Zubía Monográfico.* 2000;12:49-58.

76. Angelakis E, Billeter SA, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for Tick-borne Bartonellosis. *Emerg Infect Dis.* mars 2010;16(3):385-91.
77. Edouard S, Gonin K, Turc Y, Angelakis E, Socolovschi C, Raoult D. Eschar and neck lymphadenopathy caused by *Francisella tularensis* after a tick bite: a case report. *J Med Case Reports.* 19 mars 2011;5:108.
78. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, Beytout J, Brouqui P, Fournier P-E. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2002;34(10):1331-6.
79. Guerrero A, Gimeno F, Colomina J, Molina M, Oteo JA, Cuenca M. Low incidence of tick-borne rickettsiosis in a Spanish Mediterranean area. *Ann N Acad Sci.* 2006;1078:200-2.
80. Ibarra V, Oteo JA, Portillo A, Santibáñez S, Blanco JR, Metola L, et al. *Rickettsia slovaca* infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2006;1078:206-14.
81. Al PP et. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in Tick-borne Rickettsioses - Volume 15, Number 7 —July 2009 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. [cité 22 avr 2017]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/7/08-1449_article
82. Ibarra V, Blanco JR, Portillo A, Santibáñez S, Metola L, Oteo JA. Effect of antibiotic treatment in patients with DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci.* déc 2005;1063:257-8.
83. Yu X, Jin Y, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D. Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. *J Clin Microbiol.* janv 1993;31(1):83-8.
84. Raoult D, Brouqui P, Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis. *Lancet Lond Engl.* 10 août 1996;348(9024):412.
85. Fournier P-E, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D. Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2005;40(10):1435-44.
86. Fournier P-E, Zhu Y, Yu X, Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia sibirica* and an emended description of *Rickettsia sibirica*. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2006;1078:597-606.
87. Psaroulaki A, Germanakis A, Gikas A, Scoulica E, Tselentis Y. Simultaneous Detection of “*Rickettsia mongolotimonae*” in a Patient and in a Tick in Greece. *J Clin Microbiol.* 7 janv 2005;43(7):3558-9.
88. de Sousa R, Barata C, Vitorino L, Santos-Silva M, Carrapato C, Torgal J, et al. *Rickettsia sibirica* Isolation from a Patient and Detection in Ticks, Portugal. *Emerg Infect Dis.* juill 2006;12(7):1103-8.
89. Parola P, Inokuma H, Camicas JL, Brouqui P, Raoult D. Detection and identification of spotted fever group *Rickettsiae* and *Ehrlichiae* in African ticks. *Emerg Infect Dis.* déc 2001;7(6):1014-7.
90. Gilot B, Pautou G. L'évolution des populations de tiques (*Ixodidae* et *Argasidae*) en relation avec l'artificialisation des milieux dans les Alpes françaises. *Acta Trop.* 1982;39:337-54.

91. Edouard S, Parola P, Socolovschi C, Davoust B, La Scola B, Raoult D. Clustered Cases of *Rickettsia sibirica mongolitimonae* Infection, France. *Emerg Infect Dis.* févr 2013;19(2):337-8.
92. Gilot B, Laforge ML, Pichot J, Raoult D. Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus* complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. *Eur J Epidemiol.* déc 1990;6(4):357-62.
93. Aguirrebengoa K, Portillo A, Santibáñez S, Marín JJ, Montejo M, Oteo JA. Human *Rickettsia sibirica mongolitimonae* Infection, Spain. *Emerg Infect Dis.* mars 2008;14(3):528-9.
94. Pretorius A-M, Birtles RJ. *Rickettsia mongolotimonae* Infection in South Africa. *Emerg Infect Dis.* janv 2004;10(1):125-6.
95. Caron J, Rolain J-M, Mura F, Guillot B, Raoult D, Bessis D. *Rickettsia sibirica* subsp. *mongolitimonae* Infection and Retinal Vasculitis. *Emerg Infect Dis.* avr 2008;14(4):683-4.
96. Foissac M, Socolovschi C, Raoult D. « Lymphangitis-associated rickettsiosis » due à *Rickettsia sibirica mongolitimonae*. *Datarevues*01519638v140i8-9S0151963813007771 [Internet]. 11 sept 2013 [cité 22 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/833149>
97. Socolovschi C, Barbarot S, Lefebvre M, Parola P, Raoult D. *Rickettsia sibirica mongolitimonae* in Traveler from Egypt. *Emerg Infect Dis.* sept 2010;16(9):1495-6.
98. Ibarra V, Portillo A, Palomar AM, Sanz MM, Metola L, Blanco JR, et al. Septic shock in a patient infected with *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2012;18(8):E283-285.
99. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, Eckman MR, Van Etta LL, Walker DH. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? *JAMA.* 20 juill 1994;272(3):212-8.
100. Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA, Strle F, Brouqui P, Roux V, et al. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol.* juin 1997;35(6):1556-9.
101. Gordon WS, Brownlee A, Wilson DR, Macleod J. Tick-Borne Fever. *J Comp Pathol Ther.* 1 janv 1932;45:301-7.
102. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and « HGE agent » as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol.* nov 2001;51(Pt 6):2145-65.
103. Fingerle V, Goodman JL, Johnson RC, Kurti TJ, Munderloh UG, Wilske B. Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups. *J Clin Microbiol.* déc 1997;35(12):3244-7.
104. Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol.* mars 1994;32(3):589-95.

105. Levin ML, des Vignes F, Fish D. Disparity in the natural cycles of *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(2):204-8.
106. Bown KJ, Begon M, Bennett M, Birtles RJ, Burthe S, Lambin X, et al. Sympatric *Ixodes trianguliceps* and *Ixodes ricinus* ticks feeding on field voles (*Microtus agrestis*): potential for increased risk of *Anaplasma phagocytophilum* in the United Kingdom? *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* 2006;6(4):404-10.
107. Behr M. Hedgehog Zoonoses. *Emerg Infect Dis.* juill 2005;11(7):1146.
108. Skuballa J, Oehme R, Hartelt K, Petney T, Bücher T, Kimmig P, et al. European Hedgehogs as Hosts for *Borrelia* spp., Germany. *Emerg Infect Dis.* juin 2007;13(6):952-3.
109. Dumler JS. Is human granulocytic ehrlichiosis a new Lyme disease? Review and comparison of clinical, laboratory, epidemiological, and some biological features. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juill 1997;25 Suppl 1:S43-47.
110. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2000;31(2):554-60.
111. Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 1995;20(5):1102-10.
112. Klein MB, Nelson CM, Goodman JL. Antibiotic susceptibility of the newly cultivated agent of human granulocytic ehrlichiosis: promising activity of quinolones and rifamycins. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1997;41(1):76-9.
113. Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R, Granström M. A population-based seroepidemiologic study of human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis on the west coast of Sweden. *J Infect Dis.* mars 1997;175(3):720-2.
114. Edlow JA. Perinatal transmission of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med.* 24 déc 1998;339(26):1942-3.
115. Babes V. Sur l'hémoglobininurie bactérienne du boeuf. *Compt Rend Acad Sci Ser III Sci Vie.* 1888;(107):692-4.
116. Smith T, Kilborne FL. Investigations into the nature, causation, and prevention of Texas or southern cattle fever [Internet]. Washington, D.C. : U.S. Dept. of Agriculture, Bureau of Animal Industry; 1893 [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <http://archive.org/details/bullbai001>
117. Skrabalo Z, Deanovic Z. Piroplasmosis in man; report of a case. *Doc Med Geogr Trop.* mars 1957;9(1):11-6.
118. Ticks and Tick-borne Diseases [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.journals.elsevier.com/ticks-and-tick-borne-diseases>
119. Kakoma I, Mehlhorn H. Babesia of domestic animals. In: Kreier JP, éditeur. *Parasitic protozoa.* 2nd ed. 1993. p. 141-216.
120. Ruebush TK, Piesman J, Collins WE, Spielman A, Warren M. Tick transmission of *Babesia microti* to rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Am J Trop Med Hyg.* mai 1981;30(3):555-9.

121. Ribeiro JM. Role of saliva in blood-feeding by arthropods. *Annu Rev Entomol.* 1987;32:463-78.
122. Rudzinska MA, Trager W, Lewengrub SJ, Gubert E. An electron microscopic study of *Babesia microti* invading erythrocytes. *Cell Tissue Res.* 28 juin 1976;169(3):323-34.
123. Prevention C-C for DC and. CDC - Babesiosis - Biology [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/biology.html>
124. Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, Carcy B, Schetters TP. Human babesiosis. *Ann Trop Med Parasitol.* juin 1998;92(4):489-501.
125. Homer MJ, Aguilar-Delfin I, Telford SR, Krause PJ, Persing DH. Babesiosis. *Clin Microbiol Rev.* juill 2000;13(3):451-69.
126. Gupta P, Hurley RW, Helseth PH, Goodman JL, Hammerschmidt DE. Pancytopenia due to hemophagocytic syndrome as the presenting manifestation of babesiosis. *Am J Hematol.* sept 1995;50(1):60-2.
127. Meldrum SC, Birkhead GS, White DJ, Benach JL, Morse DL. Human babesiosis in New York State: an epidemiological description of 136 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 1992;15(6):1019-23.
128. Pruthi RK, Marshall WF, Wiltsie JC, Persing DH. Human babesiosis. *Mayo Clin Proc.* sept 1995;70(9):853-62.
129. Meer-Scherrer L, Adelson M, Mordechai E, Lottaz B, Tilton R. *Babesia microti* infection in Europe. *Curr Microbiol.* juin 2004;48(6):435-7.
130. Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Severe babesiosis in Long Island: review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2001;32(8):1117-25.
131. Marley SE, Eberhard ML, Steurer FJ, Ellis WL, McGreevy PB, Ruebush TK. Evaluation of selected antiprotozoal drugs in the *Babesia microti*-hamster model. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1997;41(1):91-4.
132. Weiss LM. Babesiosis in humans: a treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* août 2002;3(8):1109-15.
133. Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, Gadbow J, Burke G, Telford SR, et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med.* 16 nov 2000;343(20):1454-8.
134. Powell VI, Grima K. Exchange transfusion for malaria and *Babesia* infection. *Transfus Med Rev.* juill 2002;16(3):239-50.
135. Brasseur P, Lecouplet S, Kapel N, Favennec L, Ballet JJ. Quinine in the treatment of *Babesia divergens* infections in humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 oct 1996;15(10):840-1.

136. E. H. Derrick, "Q' Fever, a New Fever Entity: Clinical Features, Diagnosis and Laboratory Investigation," *Medical Journal of Australia*, Vol. 2, 1937, pp. 281-229. - References - Scientific Research Publish [Internet]. [cité 4 avr 2017]. Disponible sur: [http://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=890314](http://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=890314)
137. Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on the virus of « Q » fever. *Rev Infect Dis*. août 1983;5(4):800-8.
138. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev*. oct 1999;12(4):518-53.
139. Cox H. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. *Public Health Rep*. 1938;53(III. Description of organism and cultivation experiments):2270-6.
140. Davis G, Cox H. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. *Public Health Rep*. 1938;54(Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals, and filtration experiments):2219-25.
141. Philip C. Comments on the name of the Q fever organism. *Public Health Rep*. 1948;63:58-9.
142. Giroud P, Capponi M. La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet. Editions médicales. Paris: Flammarion; 1966.
143. Capot P. Contribution à l'épidémiologie de la fièvre Q en Guyane. [Lyon]: Médecine vétérinaire; 2002.
144. Stein A, Saunders NA, Taylor AG, Raoult D. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett*. 1 nov 1993;113(3):339-44.
145. Melnicáková J, Lukáčová M, Howe D, Heinzen RA, Barák I. Identification of *Coxiella burnetii* RpoS-dependent promoters. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2003;990:591-5.
146. McCaul TF, Banerjee-Bhatnagar N, Williams JC. Antigenic differences between *Coxiella burnetii* cells revealed by postembedding immunoelectron microscopy and immunoblotting. *Infect Immun*. sept 1991;59(9):3243-53.
147. RODOLAKIS, A., AUBERT, M., ARRICAU-BOUVERY, N., et al. Fièvre Q : rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. Rapport, AFSSA (non publié), 2004. - Recherche Google.
148. Ristic M, Woldehiwet Z. *Rickettsial and chlamydial diseases of domestic animals* [Internet]. 1st ed. Oxford ; New York : Pergamon Press; 1993 [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: <http://trove.nla.gov.au/version/27170584>
149. Moffat MAJ 1990, « Zoonotic implications of Q fever and chlamydial infections in animals and man » - Recherche Google.
150. Research paper (PDF): La fièvre Q en Guyane française : actualités et recherche d'un réservoir animal. ResearchGate.

151. Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X08002412>
152. Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. oct 1999;12(4):518-53.
153. Raoult D, Marrie T. Q Fever. Clin Infect Dis. 1995;20(3):489-95.
154. Levy PY, Thuny F, Habib G, Bonnet JL, Djiane P, Raoult D. Diagnosis of Coxiella burnetii pericarditis using a systematic prescription kit in case of pericardial effusion. Ann N Y Acad Sci. oct 2006;1078:248-51.
155. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. Arch Intern Med. 25 mars 2002;162(6):701-4.
156. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis. avr 2005;5(4):219-26.
157. Raoult D, Bollini G, Gallais H. Osteoarticular infection due to Coxiella burnetii. J Infect Dis. juin 1989;159(6):1159-60.
158. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 août 2001;33(3):312-6.
159. FIÈVRE Q [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCFi%C3%A8vreQ?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCFi%C3%A8vreQ?OpenDocument)
160. Telecharger.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20130524_fievreQreprisecharge.pdf
161. PROTECTION_CONTRE_LES_PIQURES_DE_MOUSTIQUES_ET_DE_TIQUES.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: https://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/fiches_recommandations/PROTECTION_CONTRE_LES_PIQURES_DE_MOUSTIQUES_ET_DE_TIQUES.pdf
162. Prévention des maladies à tiques [Internet]. [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: <http://lymeaware.free.fr/lyme/Websave/maladiesatiques/www.maladies-a-tiques.com/Prevention.htm>
163. Les autotests MyTest - Lyme [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/lyme.html>
164. Franchomme P, Jollois R, Pénnoël D. L'aromathérapie exactement : encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles : fondements, démonstration, illustration et applications d'une science médicale naturelle. R. Jollois; 2001. 446 p.
165. Comstedt P, Hanner M, Schüler W, Meinke A, Lundberg U. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. PLOS ONE. 19 nov 2014;9(11):e113294.

166. Essai vaccinal les différentes étapes | recherche vaccinale | Crips Ile-de-France [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.lecrips-idf.net/informer/dossier-thematique/dossier-VIH-vaccin/VIH-vaccin-essai.htm>
167. Merino O, Alberdi P, Pérez de la Lastra JM, de la Fuente J. Tick vaccines and the control of tick-borne pathogens. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 9 juill 2013 [cité 10 mai 2017];3. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705209/>
168. tiques_brochure.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tiques_brochure.pdf
169. tiques_poster.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tiques_poster.pdf
170. maladie_de_lyme_depliant_gp.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/maladie_de_lyme_depliant_gp.pdf
171. HCSP. Borréliose de Lyme. État des connaissances [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 mars [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=464>

VU, LE PRÉSIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux options émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.