



HAL
open science

L'implication des ixodidae dans les pathologies humaines et animales ; diagnostic-prise en charge et conseils à l'officine

Florian Ameil

► To cite this version:

Florian Ameil. L'implication des ixodidae dans les pathologies humaines et animales ; diagnostic-prise en charge et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04390663

HAL Id: dumas-04390663

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04390663v1>

Submitted on 12 Jan 2024

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 CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

ANNEE : 2023

N°

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 02 juin 2023

Par

Florian AMEIL

L'IMPLICATION DES IXODIDAE DANS LES PATHOLOGIES HUMAINES ET ANIMALES ; DIAGNOSTIC-PRISE EN CHARGE ET CONSEILS À L'OFFICINE

Directeur de thèse : **Mme CIVIALE Marie-Ange**

Jury :

Président : **Mme CIVIALE Marie-Ange**, Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme LIVRELLI Valérie** Professeur, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme LAFARGE Elodie Maître de conférences associé
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr PERRIN Pierre-Yves Docteur en pharmacie
Pharmacie de la Source à Volvic

Mme PERRIN-BARET Léa Docteur en pharmacie
Pharmacie de la Source à Volvic

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

ANNEE : 2023

N°

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 02 juin 2023

Par

Florian AMEIL

L'IMPLICATION DES IXODIDAE DANS LES PATHOLOGIES HUMAINES ET ANIMALES ; DIAGNOSTIC-PRISE EN CHARGE ET CONSEILS À L'OFFICINE

Directeur de thèse : **Mme CIVIALE Marie-Ange**

Jury :

Président : **Mme CIVIALE Marie-Ange**, Maître de conférences, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme LIVRELLI Valérie** Professeur, HDR
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme LAFARGE Elodie Maître de conférences associé
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr PERRIN Pierre-Yves Docteur en pharmacie
Pharmacie de la source à Volvic

Mme PERRIN-BARET Léa Docteur en pharmacie
Pharmacie de la source Volvic

REMERCIEMENTS

A Mme **CIVIALE Marie-Ange**,

Pour avoir accepté de présider ma thèse et d'être mon maître de thèse. Merci d'avoir pris le temps de lire et relire ma thèse, de m'avoir reçu à de nombreuses reprises mais également d'avoir instauré ce climat de confiance qui m'a été bénéfique. Je vous remercie d'avoir suivi mon parcours d'étudiant de ma première année de pharmacie (les premiers cours de l'option endocrinologie) jusqu'à sa conclusion et de m'avoir donné goût à ces études.

A Mme **LIVRELLI Valérie**,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir appris à aimer la parasitologie, la preuve en est aujourd'hui avec ce sujet de thèse. Je garderai une petite pensée pour les peluches de parasites lors de nos travaux pratiques qui nous auront bien fait rire mais bien aidées également.

A Mme **LAFARGE Elodie**,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci d'avoir « recueilli » en officine l'étudiant un peu perdu et en doute sur ses capacités. Merci de m'avoir redonné confiance en moi et d'avoir répondu à toutes mes questions. Vos enseignements m'ont été plus que bénéfiques, c'est notamment grâce à eux que j'en suis là aujourd'hui.

A Mme et Mr **PERRIN Léa et Pierre-Yves**,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Un ENORME merci. Vous avez forgé le pharmacien que je suis devenu. Merci d'avoir ouvert les portes de cette officine du bonheur et de m'avoir fait une place. Merci pour cette complicité qui s'est créé au fil du temps, pour ces moments de rires, pour ce soutien dans les moments difficiles, pour les personnes que vous êtes tout simplement. J'espère que votre petit Padawan aura honoré sa mission avec succès en attendant les poteaux de Koh-Lanta.

Un petit mot pour remercier toute **l'équipe de la pharmacie de la Source**,

Catherine (mon binôme homéopathique), Sylvie (notre pile électrique), Virginie (partenaire de sieste du midi), Sébastien (le pro de la diabéto), Valentin (#fraise des bois) mais également Mme Perrin Sylvie qui fut ma première maitre de stage. J'ai aimé travailler avec vous, apprendre à vos côtés et avoir pu partager des moments d'amitiés importants à mes yeux. J'espère qu'à défaut de faire tomber les boites de doliprane, je vous aurai fait rire et apporter mes connaissances.

A ma **Maman**, mon **Papa**, mon **frère Antoine** et les autres membres de ma famille,

Merci d'avoir toujours été présents pour moi et d'avoir tenu ce rôle de pilier pour m'éviter de tomber. Merci d'avoir soutenu mes projets professionnels, regardez, on ne finit pas si mal aujourd'hui. Merci d'avoir séché mes larmes, ôté mes doutes, et d'avoir accepté l'homme que je suis devenu sans jugement. Continuez de contribuer à mon bonheur et à me permettre d'avoir ce sourire. Ce point final de mes études est également pour vous, je vous aime.

A ma mamie, **Gisèle**,

Cela fait 2 ans déjà que tu n'es plus là... Tu as toujours su tout avant tout le monde. Une confidente, une parole d'or et un véritable coffre-fort, tu as compris depuis bien longtemps qui j'étais, tu as toujours misé et cru en moi. Je suis triste que tu ne sois pas là pour voir ton sourire mais je sais que tu me regardes du ciel. A jamais dans mon cœur, je suis le plus fier des petits fils, je t'aime fort.

Aux 4 fantastiques, **Aurélien, Fabian, Elisabeth**

Merci pour avoir été des amis en or. Je pense que l'on pourrait faire un livre pour résumer ces années d'études. Il y a eu tellement de fous rires, de joies, de bêtises, de danses (#Kuduro), et de prise de têtes parfois. Merci à **Mathilde** de s'être greffée à ce groupe. Jamais je n'oublierais les longues soirées, les parties de cartes, les burgers quizz, les Qui veut gagner des millions ?, les Blinds tests ou il faut bien le dire nous sommes de loin les plus forts avec Mathou. De votre côté, je pense que vous n'oublierez jamais mon niveau de géographie digne des plus grands derniers de la classe. En espérant ne jamais perdre ce groupe même si il faut aller 6 fois par an à la ville rose ou on trouve de chouettes activités (petit clin d'œil).

A the poster et les accompagnants **Aurélia Dé Wouff, Léa la fada, Dj marnat, JBoté et Mel**

Merci d'avoir rendu cette dernière année d'étude joyeuse et riche en émotions. On aura bien rigolé voir même pleurer de rire à la BU. Merci d'avoir noué cette complicité qui va perdurer, merci pour les surprises que vous avez pu me faire, pour les confidences faites et comprises depuis longtemps. Ne vous inquiétez pas Tik-Tok reviendra en attendant la cueillette des champignons. Aurélia merci d'être devenue si complice et de m'avoir poussé comme tu l'as fait dans le travail et l'épanouissement. Léa, regardes, on a bien fait de se soutenir, aujourd'hui on a finalement réussi et je suis tout aussi fier de toi. Dj marnat, je suis content d'avoir pu diminuer ton taux de stress avec mes bêtises et d'avoir trouvé une amie droite et digne de confiance. Christian plan-plan et Mel, hâte de vous retrouver et lever quelques coudes pour ne pas perdre notre niveau de compétition et garder notre nez rouge.

A **Yousra et Pauline**,

Merci d'avoir été sur ma route et de m'avoir apporté votre bonne humeur et tous ces moments de partage. Nos vacances resteront graver Paupau ou tu m'as fait oublier avec Auré un moment difficile. Besançon n'a qu'à bien se tenir, je reviendrai pour de nouvelles aventures. Ma youyou, pas de besoin de mots tu sais déjà tout.

A **Emma et Patrick**

Merci pour vos hébergements post soirées, pour cette bonne bouffe dont nous partageons la passion, pour le MadCow et le prochain qui se rapproche, pour ces moments sportifs, pour ces longues randonnées qui ne sont que le début d'une longue série d'ampoules à la clé. Moumoune restes comme tu es, merci d'avoir mis une claque à mes doutes et de m'avoir poussé à être moi-même.

A tous mes autres amis, **Elora** le petit diabolin, **Naura** ma petite naine et experte en chercheuse d'informations, papa **Matthias** et maman **Julie** et nos parties de Blanc Manger Coco, **Titi** et les big fiestas d'étés, **Sofiane** et ses conseils perso (TMTTC le coup du positif) , **Sarah** et son ambition de Pékin Express, **Max** mon dentiste préféré, ma révélation 2022, et toutes les autres personnes que j'ai pu oublier de mentionner.

Vous faites tous partie de ce que je suis devenu et ça ce n'est pas de la poudre de perlimpinpin !

Table des matières

Liste des tableaux.....	7
Liste des figures.....	8
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	12
1. Présentation des Ixodidae.....	14
1.1. Classification des Ixodidae.....	15
1.1.1. Embranchement, espèces, sous espèces.....	15
1.2. Caractéristiques morphologiques de la tique.....	18
1.2.1. Anatomie générale.....	18
1.2.2. Anatomie cutanée.....	20
1.2.3. Appareil digestif et nourricier.....	22
1.2.4. Appareil reproducteur.....	26
1.2.5. Appareil respiratoire, circulatoire et nerveux.....	26
1.3. Cycle de développement.....	29
1.3.1. Exophilie, endophilie, cryptophilie, pholéophilie.....	32
1.3.2. Cycle triphasique, diphasique, monophasique.....	33
1.4. Habitat évolutif.....	35
1.4.1. Facteurs biotiques.....	35
1.4.2. Facteurs abiotiques.....	37
1.4.3. Répartition géographique.....	38
1.5. Rôle vecteur de la tique.....	40
1.6. Interactions système immunitaire tique-hôte.....	43
1.6.1. Mécanismes de protection de l'hôte contre l'agression cutanée de la tique.....	43
1.6.1.1. Composition cutanée de l'hôte.....	43
1.6.1.2. L'immunité innée de l'hôte.....	45
1.6.1.3. L'immunité adaptative.....	46
1.6.1.4. Hémostase, coagulation et fibrinolyse.....	47
1.6.2. Arsenal de combat de la tique face aux barrières protectrices de l'hôte.....	50
1.6.2.1. Généralités du système immunitaire de la tique.....	50
1.6.2.2. Arsenal d'attaque et composés salivaires.....	51
2. Zoom sur certaines maladies transmises par les Ixodidae chez l'homme et l'animal rencontrées à l'officine.....	57
2.1. Maladies transmises à l'homme.....	58
2.1.1. Borréliose de Lyme.....	58
2.1.2. La rickettsiose : fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM ou MSF).....	65

2.1.3.	L'encéphalite à tique (TBE) ou méningo-encéphalite verno estivale (MET)	70
2.1.4.	La tularémie.....	75
2.1.5.	La fièvre Q.....	80
2.1.6.	L'anaplasmose granulocytaire humaine (HGA).....	84
2.1.7.	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	87
2.2.	Maladies transmises à l'animal	92
2.2.1.	La piroplasmose ou babésiose	92
2.2.1.1.	La babésiose chez les bovins	92
2.2.1.2.	La piroplasmose du chien	95
2.2.1.3.	La piroplasmose équine.....	101
2.2.2.	L'ehrlichiose canine	103
3.	Traitements, préventions et conseils du pharmacien d'officine	105
3.1.	Les traitements contre les pathologies à tiques chez l'homme.....	106
3.2.	Les traitements contre les pathologies animales.....	112
3.3.	La prévention et le conseil à l'officine.....	114
3.3.1.	Prévention individuelle.....	114
3.3.1.1.	Protection mécanique humaine	114
3.3.1.2.	Protection chimique humaine	115
3.3.1.3.	Protection animale	120
3.3.2.	Prévention collective	127
3.3.2.1.	L'environnement	127
3.3.2.2.	Les projets nationaux	127
3.4.	L'éducation du patient	131
3.5.	La prévention vaccinale.....	134
3.5.1.	Humaine	134
3.5.2.	Animale.....	136
	Conclusion	138
	Références bibliographiques.....	140
	Annexe.....	149
	Serment de Galien.....	152

Liste des tableaux

Tableau I : Classification des tiques Ixodidae	16
Tableau II : Répartition taxonomique des tiques	17
Tableau III : Molécules salivaires ayant une action sur la vasodilatation	51
Tableau IV : Molécules salivaires ayant une action sur l'agrégation plaquettaire	51
Tableau V : Molécules salivaires ayant une action sur la coagulation et la fibrinolyse	52
Tableau VI : Molécules salivaires ayant une action sur le complément	52
Tableau VII : Molécules salivaires ayant une action immunitaire	53
Tableau VIII : Différentes serpines retrouvées chez plusieurs espèces de tiques	55
Tableau IX : Différentes cystatines retrouvées chez plusieurs espèces de tiques	55
Tableau X : Diagnostic différentiel de la maladie de Lyme	61
Tableau XI : Résumé des méthodes diagnostiques	81
Tableau XII : Algorithme de décision de diagnostic de la babébiose canine	99
Tableau XIII : Traitement de la forme cutanée de la maladie de Lyme	106
Tableau XIV : Traitement de la forme neurologique de la maladie de Lyme	107
Tableau XV : Traitement des autres formes de la maladie de Lyme	107
Tableau XVI : Traitement de FMB	108
Tableau XVII : Traitement des formes légères à sévères de la tularémie	109
Tableau XVIII : Traitement l'AGH	110
Tableau XIX : Traitement de la fièvre hémorragique Crimée Congo	110
Tableau XX : Traitement de la fièvre Q	111
Tableau XXI : Traitement de la piroplasmose canine	112
Tableau XXII : Traitement de la piroplasmose équine	113
Tableau XXIII : Traitement de l'ehrlichiose canine	113

Liste des figures

Figure 1 : Sillon adanal différenciant le genre Prostriata et Metastriata	19
Figure 2 : Morphologie générale des tiques molles (planches a et b) et dures (planches c et d exemple d' <i>Ixodes ricinus</i> en face dorsale et ventrale)	19
Figure 3 : Coupe de l'exosquelette d'une tique avec les différentes couches.....	20
Figure 4 : Photographie microscopique d'une patte de tique avec l'organe de Haller.....	21
Figure 5 : Zoom sur le capitulum d'une tique	23
Figure 6 : Représentation de l'évolution d'une femelle ixodidae en cours de gorgement en fonction du temps	25
Figure 7 : Schéma du positionnement de l'ouverture génitale d'une femelle	26
Figure 8 : Position schématique des yeux d'une tique dure	27
Figure 9 : Structure d'une tique dure	28
Figure 10 : Cycle de développement de la tique.....	30
Figure 11 : Les différents stades de développement d' <i>Ixodes scapularis</i> face dorsale/ventrale	30
Figure 12 : Les différents types de cycles de la tique en fonctions du nombre d'hôtes	33
Figure 13 : Illustration du cycle de vie d'une tique à 3 hôtes.....	34
Figure 14 : Répartition d' <i>Ixodes ricinus</i> et de <i>Dermacentor reticulatus</i> dans le bassin européen au cours de l'année 2023.....	39
Figure 15 : Relations entre climat, impact humain, modification environnementale sur l'écologie des tiques dans l'environnement.....	40
Figure 16 : Transmission par co-alimentation chez <i>Borrelia burgdorferi</i>	42
Figure 17 : Surveillance vectorielle de la tique entre 2017-2019 dans le bassin européen	42
Figure 18 : Représentation des cellules présentes dans le tissu cutané lors d'une infection par une tique	44
Figure 19 : Hémostase primaire et secondaire et système anticoagulant et fibrinolytique.....	49
Figure 20 : Exemple de l'effet global de la salive sur l'immunité innée et acquise d' <i>Ixodes</i>	54
Figure 21 : Points clés d'attaque des tiques dans la cascade de la coagulation.....	56
Figure 22 : Micrographie électronique à balayage en couleur de <i>Borrelia burgdorferi</i>	59
Figure 23 : Incidence de la borréliose de Lyme entre 2017-2021 en France métropolitaine par les réseaux sentinelles	60
Figure 24 : Visualisation d'un érythème migrant suppuré.....	62
Figure 25 : Lymphocytome borrélien dans la maladie de Lyme.....	63
Figure 26 : ACA du dos des mains	64
Figure 27 : Visualisation microscopique de <i>Rickettsia conorii</i>	65
Figure 28 : Répartition européenne de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> en Europe en Février 2023	66
Figure 29 : Prélèvement d'escarre cutané à l'aide de l'écouvillon	67
Figure 30 : Escarre multiples suite à une piqure de tique dans le cadre d'une FBM.....	68
Figure 31 : Eruption maculopapuleuse d'une FBM.....	69
Figure 32 : Structure viral du virus de l'encéphalite à tique (TBEV)	70
Figure 33 : Répartition des cas d'encéphalites à tiques par pays pour 100 000 habitants en 2019 dans l'union européenne.....	71
Figure 34 : Cycle de transmission du virus de l'encéphalite à tiques.....	72
Figure 35 : Résultat d'une neuro-imagerie dans une TBE sévère*.....	74
Figure 36 : Incidence des cas de tularémie par région en France en 2018 d'après Santé Publique France*	76

Figure 37 : Aspect des cultures sur gélose chocolat Polyvitex® (BIORAD®) après plus de 48h d'incubation à 37°C.....	77
Figure 38 : Distribution des différentes formes de tularémie en France entre 2002 et 2012.....	79
Figure 39 : Chancre de tularémie avec ulcère de la main et du pouce, adénopathie épitrochléenne, adénopathie au niveau du cou chez un enfant.....	79
Figure 40 : Image structurale de Coxiella burnetii au microscope électronique.....	80
Figure 41 : Radiographie pulmonaire et image par résonance magnétique d'un patient atteint de la fièvre Q.....	82
Figure 42 : Présentation clinique de l'infection à Coxiella burnetii sur 2434 patients aux sérologies positives.....	83
Figure 43 : Visualisation d'Anaplasma phagocytophilum dans les neutrophiles.....	84
Figure 44 : Ixodes scapularis attachée à un mollet et transmettant Anaplasma phagocytophilum .	86
Figure 45 : Cycle enzootique et épizootique du virus de la CCHF.....	87
Figure 46 : Répartition géographique de la CCHF par l'organisation mondiale de la santé.....	88
Figure 47 : Distribution du vecteur et de sérologies positives pour la CCHF en France.....	88
Figure 48 : Présence de Hyalomma marginatum impliqué dans la CCHF en France de 2016 à 2021	89
Figure 49 : Bras d'un patient atteint de la CCHF.....	90
Figure 50 : Evolution clinique et biologique de la CCHF.....	91
Figure 51 : Représentation du cycle de vie de Babesia*.....	96
Figure 52 : Répartition géographique du taux d'incidence de la babébiose canine en France en 2010 après enquête auprès des cliniques vétérinaires, et en 2011.....	97
Figure 53 : Distribution des espèces canines de Babesia en Europe.....	98
Figure 54 : Frottis sanguin avec visualisation de piroplasmes de Babesia canis à l'intérieur des globules rouges d'un chien.....	99
Figure 55 : Prévalence mondiale de Babesia caballi.....	101
Figure 56 : Image microscopique d'une morula d'Ehrlichia canis dans le cytoplasme d'un monocyte.....	104
Figure 57 : Signes cliniques chez un chien atteint d'ehrlichiose.....	104
Figure 58 : Schéma des zones de morsures préférentielles des tiques.....	115
Figure 59 : Répulsifs cutanés commercialisés en France.....	117
Figure 60 : Cartographie du bilan CITIQUE de 2017 à 2019 par l'INRAE.....	129
Figure 61 : Mise en place du projet DAPPEM*.....	130
Figure 62 : Technique d'extraction du tire-tique.....	132
Figure 63 : Exemple de brochure du CESPHEM.....	133

Liste des abréviations

- Ac = anticorps
- ACA = acrodermatite chronique atrophiante
- ADN = acide désoxyribonucléique
- ADNm = acide désoxyribonucléique mitochondrial
- ALAT = alanine amino transférase
- ARN = acide ribonucléique
- aPC = protéine C
- ARS = agence régional de santé
- ASAT = aspartate amino transférase
- AT = antithrombine circulante
- BAV = bloc auriculo-ventriculaire
- TRM = cellules T à mémoires résidentes
- CCHF = fièvre hémorragique de Crimée-Congo
- CDC = centre pour le contrôle et la prévention des maladies
- Cm = centimètre(s)
- CIVD = coagulation intravasculaire disséminée
- CRP = protéine C réactive
- CTH = cellules T humaines
- EDTA = éthylènediaminetétraacétique
- ELISA = Enzyme Likend ImmunoSorbent Assay
- FBM = fièvre boutonneuse méditerranéenne
- FA = femme allaitante
- FE = femme enceinte
- HGA = anaplasme granulocytaire humaine
- INRAE = institut nationale de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
- IFA = indirect fluorescence antibody
- IFI = immunofluorescence indirect
- IM = intramusculaire
- IV = intraveineux
- GRB = Les granulocytes basophiles
- GRE = Les granulocytes éosinophiles

- GRN = Les granulocytes neutrophiles
- G6PD = glucose 6 phosphate déshydrogénase
- IgE = immunoglobulines E
- IgG = immunoglobuline G
- IgM = immunoglobuline M
- IRM = imagerie par résonance magnétique
- LCR = liquide céphalo-rachidien
- LyB = lymphocytes B
- LyT = lymphocytes T
- MGG = May-Grünwald-Giemsa
- MALDI-TOF = Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight
- NK = natural killer
- OIE = organisation mondiale de la santé animale
- OspC = protéine C de surface externe O
- PAL = phosphatase alcaline
- PAI-1 = inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1
- PCR = Polymerase Chain Reaction
- PNN = polynucléaires neutrophiles
- PVS = supplément poly vitaminique
- RT-qPCR = Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction
- RT-PCR = Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
- SAT = transmission assistée par la salive
- TBE = encéphalite à tique
- TBEV = virus de l'encéphalite à tique
- TF = facteur tissulaire
- tPA = activateur tissulaire du plasminogène
- TV = transmission verticale
- TH = transmission horizontale
- TM = thrombomoduline
- vWF = facteur von Willebrand
- WB = Western Blot
- WVA = absorption active de vapeur d'eau atmosphérique

Introduction

Les multimédias multiplient les informations sur les tiques et les maladies qui leur sont imputées depuis ces dernières années, pourquoi ce fléau prend-il de l'ampleur ?

Les tiques sont pourtant présentes dans l'environnement depuis de très nombreux siècles. En effet, ces organismes font partie de pratiquement tous les écosystèmes du monde et sont parmi les plus anciens arthropodes, exploitant des hôtes vertébrés bien avant l'apparition de l'homme. Cependant, depuis le siècle dernier, on constate une augmentation importante de la présence des tiques dans l'environnement, mais aussi du nombre de cas de maladies à tiques chez l'homme et les animaux. L'impact, dû à leur capacité à transmettre un nombre très important d'agents infectieux, est devenu considérable, notamment en termes de coût socio-économique, de santé humaine et animale.

Présents dans quasiment toutes les régions du globe, certains genres sont plus fréquents dans les zones froides à tempérées, comme le genre *Ixodes* et *Dermacentor*, alors que d'autres sont plus centrés dans les zones chaudes ou intertropicales comme *Hyalomma* ou *Amblyomma*.

Les tiques sont des arthropodes telmophages, c'est-à-dire qu'ils effectuent une piqûre via leurs pièces piqueuses et dilacèrent les tissus produisant un hématome dans lequel ils vont se nourrir. Chaque tique passe par différents « stases » ou « stades » d'évolution comprenant 4 phases : œuf, larve, nymphe puis adulte. Chaque phase de développement nécessite un repas sanguin excepté le mâle adulte chez qui le repas est facultatif. Les phases de métamorphose ou mue sont dites les phases libres et les phases de repas sanguin sont dites les phases parasitaires. Toutes deux sont indispensables au développement de la tique dans son environnement.

Dans certains cas, les agents pathogènes transportés par les tiques peuvent engendrer des maladies chez l'homme comme l'animal de gravité plus ou moins importante mettant en jeu le pronostic vital. Même si la population connaît plus facilement la maladie de Lyme, elle est loin d'être la seule répertoriée. Cependant, toutes les tiques ne sont pas porteuses de maladies et chaque piqure/morsure n'aboutit pas forcément à des symptômes.

Dans cette thèse nous aborderons dans un premier temps l'aspect morphologique de la tique ainsi que sa classification dans la faune. Nous décrirons son cycle de développement et l'habitat dans lequel elle a le plus de chance de s'exprimer puis nous montrerons par quel biais la tique peut faire face au système immunitaire de l'homme et les compétences qu'elle met en avant pour transmettre un agent pathogène. Dans un second temps, nous nous intéresserons à différents pathologies que l'on

peut rencontrer suite à une piqure de tique chez l'homme mais aussi l'animal en décrivant l'agent responsable, la localisation géographique de la maladie mais également les signes cliniques et le diagnostic qui peut être fait. Enfin nous finirons cette thèse en donnant les principales lignes de traitements en vigueur aujourd'hui contre ces maladies mais aussi en exprimant le rôle prépondérant du pharmacien dans l'accompagnement du patient via l'éducation, les gestes à adopter et les attitudes à avoir en cas de piqures, la prévention vaccinale. Nous ferons également part de l'implication du pharmacien dans des projets d'une envergure plus importante.

1. Présentation des Ixodidae

1.1. Classification des Ixodidae

1.1.1. Embranchement, espèces, sous espèces

Les tiques sont des arthropodes connus depuis de nombreuses années et font partie intégrante des sujets de santé humaine et animale aujourd'hui (1). Les tiques dures seraient apparues à la fin du paléozoïque (-540 à -250 millions d'années), dans des zones présentant un climat chaud et humide, certainement en tant que parasites des reptiles (2). Appelées de façon plus commune tiques des bois ou tiques à pattes noires, on les retrouve à l'échelle mondiale de façon très nombreuse. Leur capacité d'adaptation est surprenante, s'attaquant à quasiment tous les êtres vertébrés vivants qui sont présents sur terre.

L'embranchement des arthropodes est divisé en deux sous embranchements :

- Les mandibulates (crustacés, insectes)
- Les chélicérates (arachnides).

Les tiques font partie du deuxième groupe qui ne possède pas d'antennes. Il existe deux familles principales de tiques dans le monde que l'on peut citer :

- Les tiques molles ou *Argasidae* comportant environ 200 espèces
- Les tiques dures ou *Ixodidae* comportant environ 700 espèces (1) (3) (4).

En Europe, les tiques dures qui peuvent vivre entre trois et quatre ans sont les plus représentées (5). Ce sont deux groupes frères dont on suppose aujourd'hui qu'ils aient évolué dans le même habitat et dont l'origine des tiques dures est précédente à celles des tiques molles d'environ 20 millions d'années. Vient s'ajouter à ces groupes une famille particulière, les *Nuttalliellidae* qui correspondent à un croisement entre tiques molles et dures et qui possèdent plus ou moins les traits de chacun. On y retrouve notamment l'espèce *Nuttalliella Namaqua* gardant les caractéristiques d'un fossile vivant des tiques et utilisant des hôtes aviaires et reptiliens, mais c'est une espèce très peu représentée dans le monde (Afrique australe dans le bassin de Karoo) et encore mal identifiée d'un point de vue géographique (6). Une famille supplémentaire récemment découverte peut être citée, ce sont les *Deinocrotonidae*, une famille de tiques fossilisées dans des gisements d'ambres vieux âgées d'approximativement 99 millions d'années et qui se nourrissaient déjà via le sang de dinosaures à plumes (7).

Au sein de cette thèse, nous nous intéressons aux tiques dures uniquement. On peut les diviser en groupes :

- Les Prostriata (sous famille *Ixodidae* genre *Ixodes*) comportant environ 250 espèces
- Les Metastriata (toutes les autres sous familles) comportant environ 450 espèces

Les tiques font partie du règne animal et du phylum des vertébrés car elles possèdent un exosquelette : (8)

- Leur embranchement est celui des arthropodes (Arthropoda) avec des pattes articulées
 - Leur sous embranchement est celui des Chelicerata
 - Leur classe est celle des Arachnida
 - Leur sous classe est celle des Acari
 - Leur ordre est celui des parasitiformes
 - Leurs sous ordre est celui des ixodida.

D'après *Camicas et al*, on peut en déduire une classification précise de la place des tiques dans le monde (*Tableau I*). Les *Nuttalliellidae* ont été initialement décrits comme un intermédiaire entre *Argasidae* et *Ixodidae* mais des progrès majeurs ont récemment été réalisés avec la découverte d'un nombre considérable de spécimens de sa seule espèce, *Nuttalliella namaqua*, en Afrique du Sud (6). Enfin, la famille fossile des *Deinocrotonidae* partage également des caractéristiques communes avec les *Ixodidae* et les *Argasidae*. Cette nouvelle famille a été placée comme lignée sœur des *Nuttalliellidae* (7).

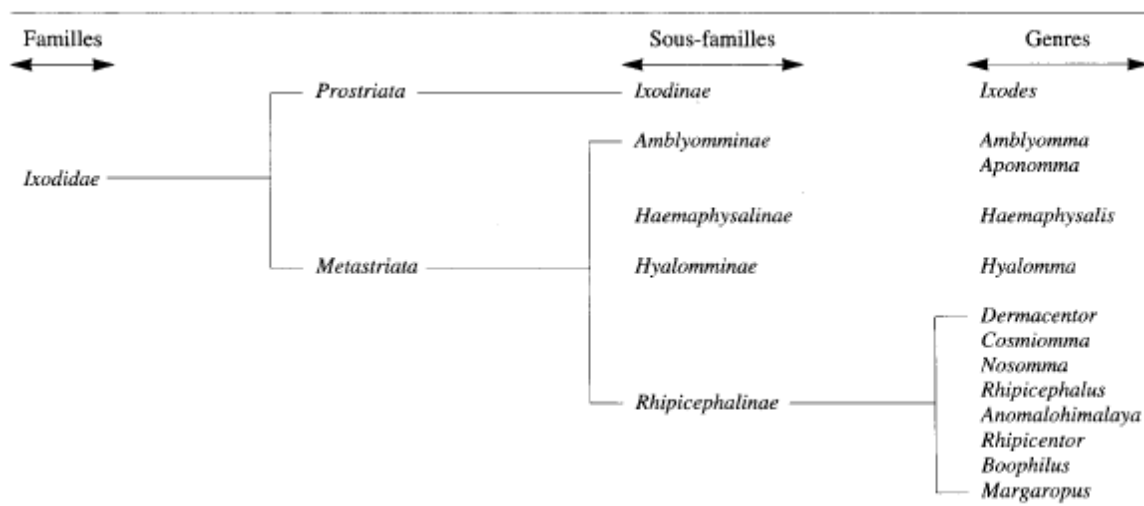


Tableau I : Classification des tiques Ixodidae (9)

Cette classification peut être complétée par le listing de toutes les espèces répertoriées de tiques vivantes dans le monde en 2002 en disposant d'anciennes listes qui contiennent les noms de toutes les espèces de tiques connues aux différents moments de leur compilation :

- *Neumann, 1911*
- *Keirans, 1992*
- *Camicas et al, 1998*
- Ainsi qu'une liste d'espèces publiée entre 1973 et 1997 (Keirans et Robbins,1999) (3).

Un autre listing, établi en 2009 permet notamment la correction de certaines espèces et prend en compte les travaux de *Burker et Morel* de 2004 en plus des groupes précédents (4). Ainsi, en se basant sur les décennies d'études d'une possible classification, on peut proposer le modèle du *tableau II*.

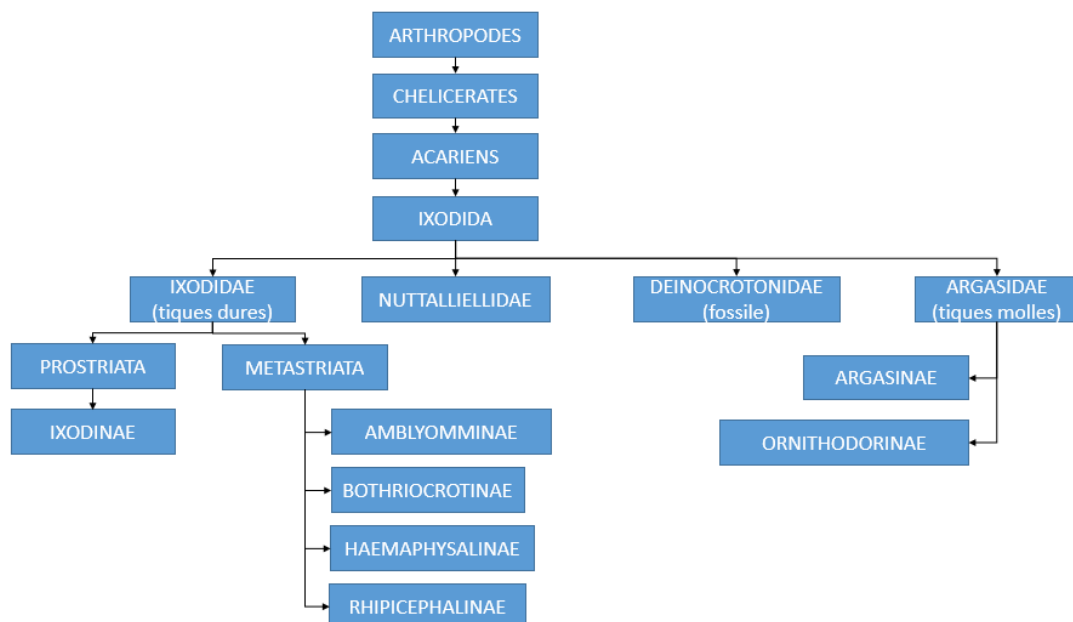


Tableau II : Répartition taxonomique des tiques (réalisation personnelle)

Dans cette illustration on peut voir :

- Les *Bothriocrotoninae* qui sont limités à la région australienne.
- Les *Amblyomminae* qui sont répandus en Amérique du Sud, en Afrique et en Australie, avec un plus petit nombre d'espèces en Asie du Sud et en Amérique du Nord.
- Les *Haemaphysalinae* qui sont très diversifiés en Asie du Sud-Est et en Afrique et assez rares (seulement trois espèces) dans le Nouveau Monde (Amérique).
- Les *Rhipicephalinae* qui sont concentrés en Afrique et en Asie du Sud (10).

Néanmoins, la taxonomie des tiques est en permanente évolution avec de nouvelles méthodes de séquençage à base d'acide ribonucléique (ARN) ou d'acide désoxyribonucléique mitochondrial (ADNm) en utilisant des séquences de génome publiées et des séquences mitochondriales dérivées de nouveaux transcriptomes (ensemble des molécules d'ARN messagers d'une cellule) qui permettent d'approfondir les connaissances sur les tiques (1).

1.2. Caractéristiques morphologiques de la tique

1.2.1. Anatomie générale

Les tiques dures ou Ixodidae ont un corps légèrement ovalaire variant entre 0.2 et 3 centimètres (Cm) (*figure 9*). Elles sont constituées de téguments durs totalement ou en partie sclérifiés (scutum ou bouclier rigide dorsal) avec un capitulum antérieur (tête en latin) à l'inverse des tiques molles (*figure2*).

Les trois stades morphologiques sont :

- La larve
- La nymphe
- La forme adulte mâle et femelle (11).

La forme adulte mâle possède un scutum sur l'intégralité de sa face dorsale ce qui limite l'expansion de son corps d'où le fait qu'il se nourrisse peu. De plus, on retrouve la présence d'un dysmorphisme sexuel, très marqué chez les *Ixodidae*, partiel chez les *Amblyommidae*.

Le sillon adanal (ou anal) permet de séparer le genre *ixodes* des autres (*figure 1*), il est :

- En forme de U inversé et entoure l'anus chez les *Ixodidae*
- En forme de verre à pied disposé de façon inférieur au pore anal chez les *Metastricata*

Chaque stade d'évolution comporte un seul repas sanguin, de plus longue durée chez les nymphes, larves et femelles adultes. Quant à la ponte, elle varie entre 50 et 20 000 œufs. Des techniques de morphométrie (analyse multidimensionnelle de mensurations/rapport distances) permettent de décrire les tiques de plus façon plus précise mais sont très peu utilisées.

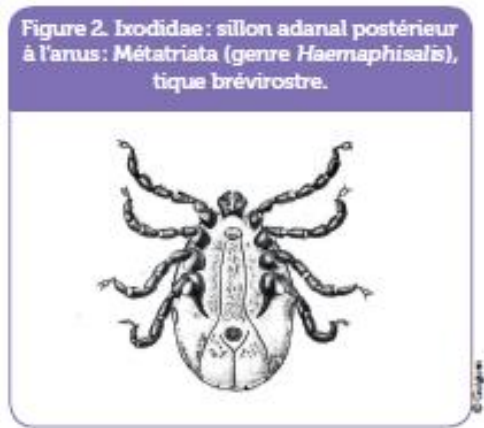


Figure 1 : Sillon adanal différenciant le genre *Prostriata* et *Metastriata* (12)

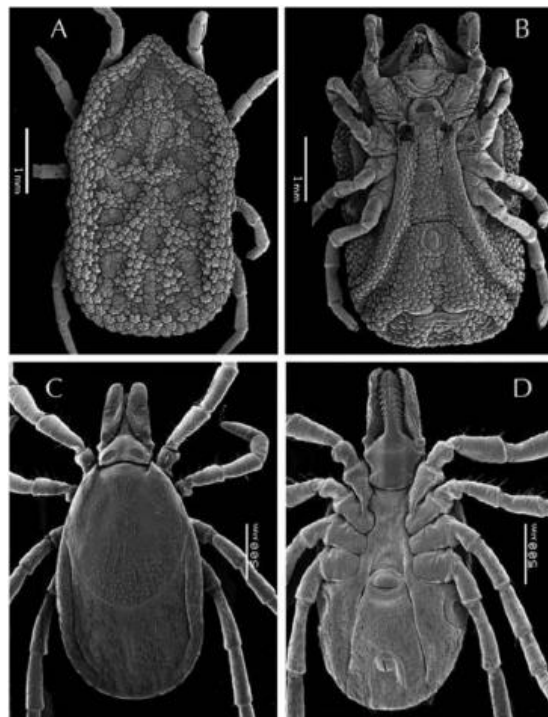


Figure 2 : Morphologie générale des tiques molles (planches a et b) et dures (planches c et d exemple d'*ixodes ricinus* en face dorsale et ventrale) (13)

1.2.2. Anatomie cutanée

L'exosquelette d'une tique dure (*figure 3*) est appelé cuticule. Sa fonction primaire consiste à protéger les organes internes mais sert aussi de soutien à la déambulation. Il permet également de contrôler l'apport hydrique et d'éviter la dessiccation (système d'élimination de l'eau du corps du parasite de manière poussée conduisant à une sécheresse quasi complète du corps) de la tique qui lui serait fatal. De l'externe vers l'interne on peut dissocier :

- Les pores
- L'épicuticule
- L'exocuticule
- L'endocuticule
- L'épiderme.

L'épicuticule est constituée de sclérotine (protéine) qui est imperméable à l'eau. L'exocuticule, qui donne une couleur plus ou moins brune-marron suivant les tiques, contient des protéines, de la mélanine et de la chitine. Enfin l'endocuticule se compose de protéines.

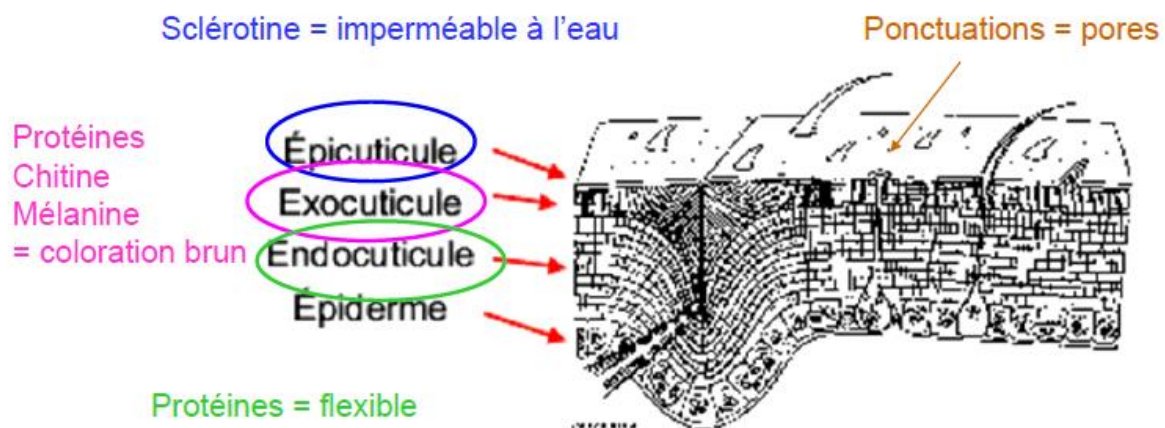


Figure 3 : Coupe de l'exosquelette d'une tique avec les différentes couches (14)

Les pattes :

Les pattes d'une tique sont articulées avec deux griffes à leurs extrémités. Chaque patte est composée de 6 articles avec à son extrémité un tarse ainsi qu'une pulville assimilée à une ventouse permettant à la tique de grimper sur tout type de support. La tique possède un organe sensoriel de Haller, structure sensorielle complexe sur la pàte antérieure qui lui est propre dans le monde (*figure 4*). Il se compose d'une capsule postérieure et d'une fosse antérieure dont les tiques à l'affût se servent comme d'une paire d'antennes. L'organe de Haller, sensible au degré d'hygrométrie et aux phéromones (substance émise par les hôtes), permet de détecter le dioxyde de carbone, les odeurs, la chaleur et les métabolites émis par un hôte (15). Ses pattes antérieures, étendues en avant en position écartées, lui permettent de détecter son hôte grâce à cet organe plein de capteurs olfactifs et sensibles à la température. Elle va ensuite s'accrocher à son hôte grâce aux griffes et aux pelotes adhésives situées à l'extrémité de ses pattes, et rechercher un endroit favorable (protégé et bien irrigué) avant de s'y fixer solidement en enfonçant dans la peau son rostre couvert de dents à la façon d'un harpon.

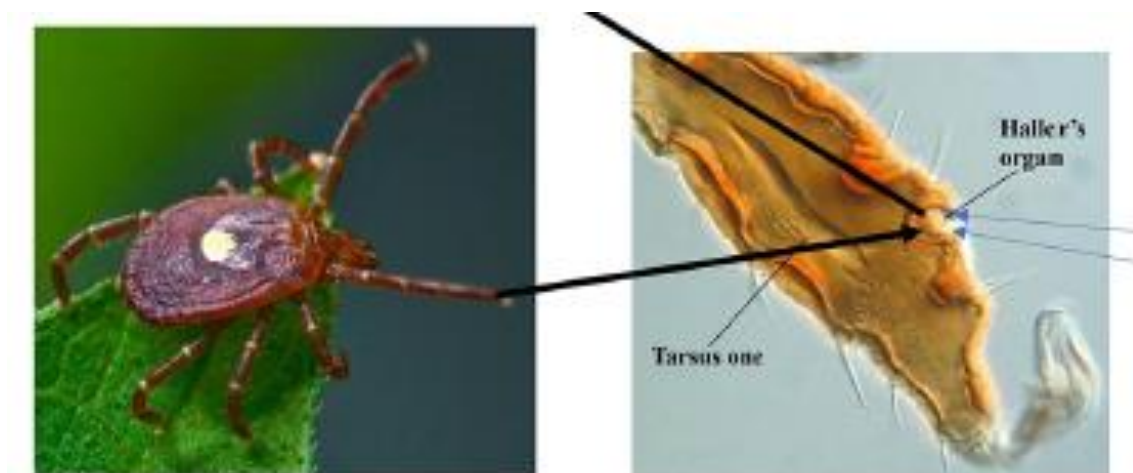


Figure 4 : Photographie microscopique d'une patte de tique avec l'organe de Haller (15)

1.2.3. Appareil digestif et nourricier

Les tiques sont de gros acariens parasitiformes caractérisés par une pièce buccale spécialisée dans l'alimentation sanguine (16). Le gnathosome constitue la partie antérieure du corps de la tique. Il comprend le capitulum (*figure 5*) qui forme la pièce buccale sur laquelle s'insèrent les pièces piqueuses dont :

- Le rostre prolongé par l'hypostome qui porte des denticules dirigées vers l'arrière, utilisé pour l'ancrage cutané avec sa forme d'hameçon.
- Deux chélicères (organes pairs, dorsaux, en lames et mobiles) qui ont la faculté de percer et de dilacérer. L'ensemble constitue une sorte de doigt articulé mû par des muscles permettant la rétraction des chélicères dans une gaine.
- Les pédipalpes (palpes maxillaires), organes sensoriels de la tique, engainent l'hypostome aux nombres de 4 articles plus ou moins articulés.

L'idiosome constitue le reste du corps avec :

- Le podosome sur lequel s'ancre 4 paires de pattes articulées. Chaque patte est composée de 6 articles qui sont :
 - Le coxa (présentant plus ou moins des épines)
 - Le trochanter
 - La patella
 - Le tibia
 - A l'extrémité un tarse, ainsi qu'une pulvile se terminant par deux griffes.
- Une face dorsale constituée par le scutum sclérifié de couleur brun-rougeâtre plus ou moins découpé de festons à son bord le plus postérieur. Il est plus volumineux chez le mâle englobant majoritairement toute la face dorsale mais plus réduit chez la femelle afin de lui permettre de réaliser un gorgement important.
- l'opisthosome qui forme l'abdomen de la tique (17).

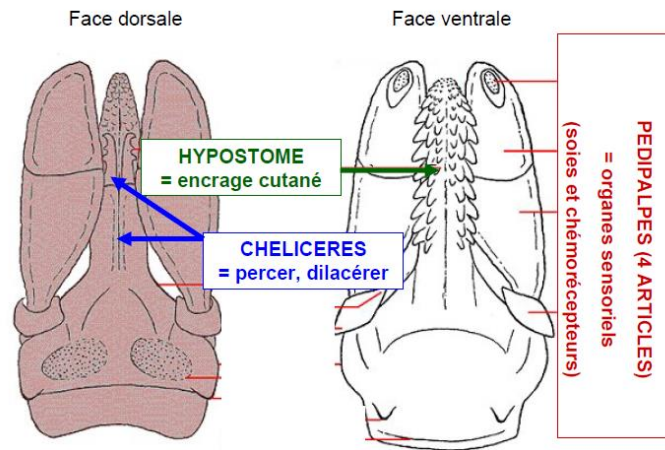


Figure 5 : Zoom sur le capitulum d'une tique (14)

L'appareil digestif de l'entrée vers la sortie est formé par :

- Un pharynx dit aspirant puis un œsophage. Il n'existe ni de canal salivaire ni de canal alimentaire individualisé, le sang de l'hôte et la salive de la tique sont alternativement aspirés pour l'un et émise pour l'autre par un canal commun.
- Un estomac avec plusieurs caecums (antérieur, postérieur et central) qui grossissent lors du repas sanguin pour occuper tous les espaces libres dans la cavité hémocoelienne. Le repas sanguin s'effectue dans un foyer de lyse constitué d'un tissu nécrosé, hémorragique, autour duquel une zone œdémateuse apparaît avec des structures cellulaires qui ne sont plus discernables. La tique prélève le sang à partir de ce foyer.
- Un intestin, un sac rectal constitué de deux valves lui-même relié à l'anus.

Le système excréteur est composé de tubes de Malpighi. Ces canaux, reliés au sac rectal, recueillent les produits du catabolisme circulant dans l'hémolymphe. Ces déchets sont ensuite évacués par l'anus. Les glandes salivaires réalisent la sortie d'eau et de sels minéraux au cours du repas sanguin. (12) (18)

Les glandes salivaires

Composées d'acinis disposés en grappe, elles ont une importance capitale chez une tique. En plus de composer une grande partie de son corps, elles ont une fonction :

- D'osmorégulation et d'équilibre ionique
- De sécrétions hygroscopiques autour des pièces buccales facilitant l'absorption de l'humidité ambiante (vapeur d'eau de l'air non humidifié)
- De transfère du spermatophore du mâle vers la femelle
- De récepteurs hormonaux lors de la mue.

Leur fonction primaire reste la sécrétion de salive qui favorise la digestion, inhibe les récepteurs impliqués dans l'hémostase, inhibe l'immunité de l'hôte lors de la fixation du parasite mais elles possèdent également une action toxique via des cellules « venimeuses » entraînant le gonflement et la rougeur de la zone piquée.

Les glandes salivaires sont constituées :

- D'une région antérieure d'acinis granulaires de type 1 (généralement agranuleuse et principalement impliquée dans l'osmo-régulation) attachée directement au conduit principal.
- Des acinis granulaires de type 2,3 (4 chez le mâle) sont disposés plus caudalement en lobule reliés par des canaux intralobulaires et interlobulaires au canal salivaire principal.
- Les acinis caudaux augmentent considérablement de taille pendant l'alimentation et sont impliqués dans la production et la sécrétion de composants bioactifs salivaires et de lipides avec diverses propriétés pharmacologiques.

Les glandes salivaires permettent aux tiques qui se nourrissent de concentrer les nutriments sanguins en renvoyant l'excès d'eau et d'ions via la salive à l'hôte (lorsque les tissus de l'hôte ingérés et la salive de la tique s'écoulent dans des directions alternées à travers le canal buccal commun). La régulation du développement, de la dégénérescence et de la sécrétion de liquide des glandes salivaires est sous contrôle neuro hormonal. Au plus fort du processus d'alimentation, les glandes peuvent atteindre jusqu'à 25 fois leur taille. Après le gorgement, les glandes salivaires relâchent une grande partie de l'eau préalablement absorbée, c'est la transsudation postprandiale, par réinjection dans la plaie de l'hôte ; puis les glandes dégènèrent via un processus d'apoptose (19).

L'étape du gorgement

Il constitue l'action primordiale chez la tique et nécessite une organisation particulière qui s'effectue en différentes étapes qui sont :

- Trouver l'hôte et s'agripper. Sur les bovins, les formes immatures de tiques vont se localiser préférentiellement au niveau des lèvres, narines, paupières, mamelles et sur les membres, néanmoins ces formes sont difficilement décelables sur les bovins. Sur les ongulés, les espèces adultes à rostre court (*Rhipicephalus spp*, *Dermacentor spp*, *Haemaphysalis spp*) se fixent dans des zones à peau fine comme la tête, aux marges de l'anus et de la queue. Les espèces à rostre plus long ont des possibilités plus nombreuses et peuvent ainsi se fixer dans des zones où la peau est plus épaisse (ventre, aine, mamelle, testicule, périnée). Les femelles sont souvent observées fixées et agglutinées en grappe. Les mâles sont plus mobiles et ne se fixent que temporairement (1). Trouver le site le plus favorable dépend de la capacité de pénétration de

l'hypostome, des défenses physiques de l'hôte, de la compétition au site d'agrégation entre tiques.

- Effectuer une dilacération de l'épiderme via les chélicères, action qui est indolore pour l'hôte.
- Ouvrir l'hypostome buccal de la tique afin de digérer les tissus de l'hôte via la salive.
- Remplir la cavité dermique de sang et d'exsudats tissulaires pour ensuite aspirer le contenu.

Le temps de gorgement chez une tique dure est de manière générale assez long, entre 3 jours et deux semaines (*figure 6*), alors que celui d'une tique molle se réalise en quelques heures voir quelques minutes et les femelles peuvent ingérer plus de sang que 100 fois leur poids corporel initial. L'allongement du temps de gorgement permet une augmentation de la quantité de sang ingéré, une augmentation de l'interaction tique-hôte et favorise la transmission de pathogène. La résistance acquise à l'alimentation des tiques se traduit par un engorgement réduit, une mue perturbée et une production d'ovules réduite entraînant la mort de la tique. (20)

Lors de l'insertion des pièces buccales de la tique dans la peau de l'hôte, des protéines cimentiques (ou ciment) comblent l'espace entre ses pièces et la peau de l'hôte. Le ciment se solidifie et parfait la fixation de la tique permettant d'améliorer l'alimentation sanguine et de prévenir la perte de liquide. Cette sécrétion est plus abondante chez les tiques métrastriées avec des pièces buccales courtes par rapport aux tiques prostriées avec des pièces buccales plus grandes (21). La fin du gorgement est beaucoup plus rapide que le début, c'est notamment à ce moment que l'inoculation d'agents pathogènes est la plus massive (17). A la fin du gorgement de la tique, la composition de la salive se modifie afin de dégrader le ciment, permettant ainsi à la tique de se décrocher de l'hôte.



Figure 6 : Représentation de l'évolution d'une femelle *ixodidae* en cours de gorgement en fonction du temps (22)

1.2.4. Appareil reproducteur

Le mâle possède deux testicules qui sont en positions latérale. Le testicule est poursuivi par un canal déférent, une vésicule séminale et enfin un canal éjaculateur.

La femelle possède un ovaire en forme de chapelet en position postérieure poursuivi par deux oviductes, des glandes génitales accessoires et un vagin qui débouche sur le pore génital en position ventrale (*figure 7*). Le réceptacle séminale permet le recueil de l'éjaculat masculin (spermatophore) lors de la fécondation. Le gonopore présent chez les deux sexes a une forme et une position qui peut varier.

Les deux tiques se rencontrent directement sur l'hôte ou à l'état libre. Ils s'accouplent ventre à ventre après gorgement obligatoire. Les œufs sont ensuite recueillis par l'organe de Géné (dont l'abouchement est représenté par deux aires poreuses) chez la femelle pour ensuite être recouvert de substances anti-oxydantes ressemblant à une cire formée de lipides qui va permettre la protection et l'évolution de ces œufs. (23)

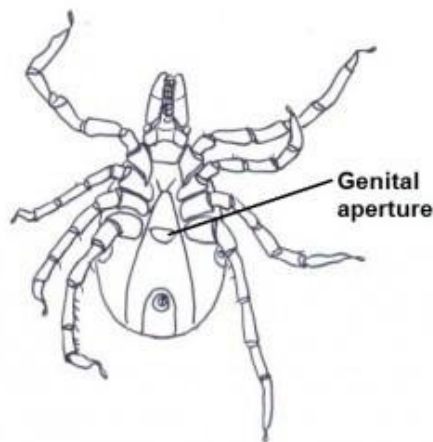


Figure 7 : Schéma du positionnement de l'ouverture génitale d'une femelle (24)

1.2.5. Appareil respiratoire, circulatoire et nerveux

L'appareil respiratoire est formé d'une trachée avec une paire de stigmates qui constitue les spiracles (orifice de sortie).

L'appareil circulatoire est formé d'un cœur pulsatile comme l'homme, mais en position dorsale. Prolongé par une aorte, il permet la circulation de l'hémolymphe dans tout l'hémocoèle, vaste cavité interne à l'enveloppe corporelle dans laquelle les organes baignent dans le sang. L'hémolymphe permet ainsi un soutien des organes, constitue une réserve hydrique importante, transporte différentes hormones et métabolites et contrôle la pression osmotique (17).

Le système nerveux est antérieur au cœur. Il se compose :

- D'un synganglion divisé par :
 - Une partie pré-œsophagienne avec les ganglions des chélicères, des palpes, des yeux et des glandes salivaires.
 - Une partie post œsophagienne pour les ganglions des pattes.

Le système nerveux se dote d'un nerf œsophagien, stomacal, de nerfs latéraux de l'organe de Haller, de nerfs périphériques contrôlant les muscles et les organes sensoriels. Les organes sensoriels sont constitués par des chémorécepteurs et des mécanorécepteurs :

- Les chémorécepteurs au niveau du tarse et des palpes sensibles aux allomones dans le cas d'une réaction de défense, aux kairomones permettant la recherche d'un hôte, aux phéromones sexuelles/ de survie/ d'attraction, d'agrégation, de fixation à l'hôte (15).
- Les mécanorécepteurs sur la soie des palpes sont importants dans la recherche de l'hôte mais également dans l'olfaction et le goût.

Pour finir, les yeux peuvent varier d'un genre à l'autre. Ils sont présents, absents, légèrement ou nettement convexes et leur position peut également varier (*figure 8*). Généralement, on les retrouve surtout chez les Metastratiata à l'inverse des Prostratiata. Cependant, ils ne permettent pas une perception très précise de l'environnement et leur rôle est donc très limité voire inexistant.

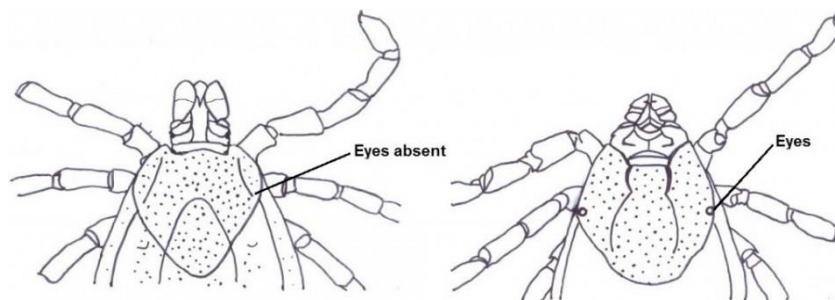


Figure 8 : Position schématique des yeux d'une tique dure (24)

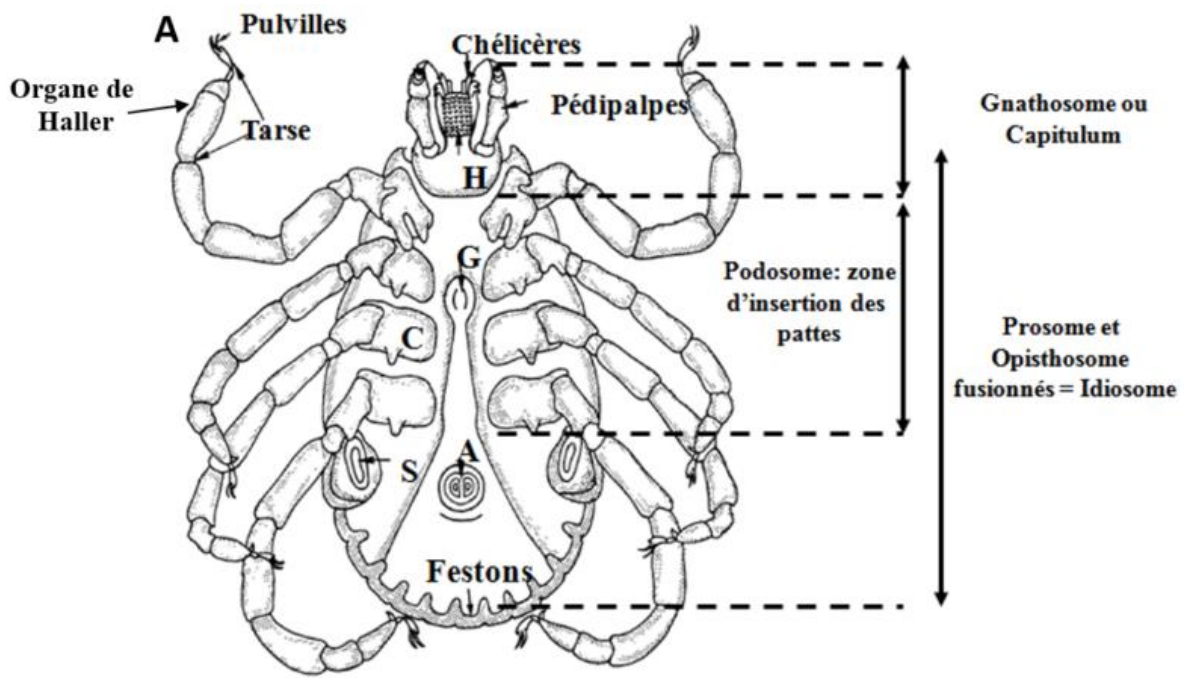


Figure 9 : Structure d'une tique dure (25)

En A on retrouve l'anus, en C le Coxa, en G le pore génital, en H la base capitulaire et en S le stigmate respiratoire

1.3. Cycle de développement

La tique dure passe par 4 stases d'évolution. Les termes « stase » et « stade » sont synonymes. En acarologie, chaque étape de développement d'une tique (œuf, larve, nymphe ou adulte) est dénommée « stase » et le mot « stade » fait référence à des mues successives sans métamorphose. N'effectuant qu'un seul repas sanguin (phase parasitaire) à chaque stase avant retourner à la phase libre pour se métamorphoser en une forme évoluée, on ne peut dissocier ces deux termes (*figure 10 et figure 11*).

L'embryogénèse dure environ 20 à 50-60 jours. Il en résulte une larve :

- Mesurant environ 1 millimètre
- Claire, molle, gonflée avec trois paires de pattes (hexapodes)

Elle s'aplatit en quelques jours à cause de la perte d'eau, sa cuticule durcit et s'assombrit, le tube digestif se met rapidement en quête d'un premier repas. Elle va s'alimenter pendant 3 à 12 jours en fonction de l'espèce, se détache ensuite de l'hôte et tombe au sol pour préparer sa métamorphose qui dure entre 2 et 8 semaines selon les conditions du climat et l'espèce de tique (*figure 13*).

De cette métamorphose émerge une nymphe :

- Qui mesure 2 à 4 millimètres
- Qui possède 4 paires de pattes (octopodes)
- Elle ne possède pas d'appareil génital à l'inverse de l'adulte (26)

Elle adopte le même comportement que la larve c'est à dire dans l'attente passive d'un hôte. Elle effectue un repas sanguin de 3 à 8 jours et réalise ensuite sa mue plus longue entre 5 et 25 semaines. Il en résulte un adulte qui va faire le plus gros repas sanguin et le plus long (8 à 12 jours).

Entre la femelle et le mâle, seule la femelle, qui réalise la ponte par la suite, effectue un véritable gorgement. L'accouplement entre les deux sexes entraîne une mort rapide du mâle post fécondation. La femelle finit toujours son repas sanguin après la fécondation et peut pondre entre 1000 et 20 000 œufs suivant l'espèce. Elle meurt par la suite car cette ponte a déformé complètement son anatomie (17).

En cas de condition non favorable à son développement (climat, absence d'hôtes notamment) la tique se met en diapause comportementale (état caractérisé par un métabolisme ralenti et un développement réduit) différente de la diapause morphogénétique qui correspond au temps nécessaire à l'embryogénèse et aux métamorphoses en nymphes et adultes.

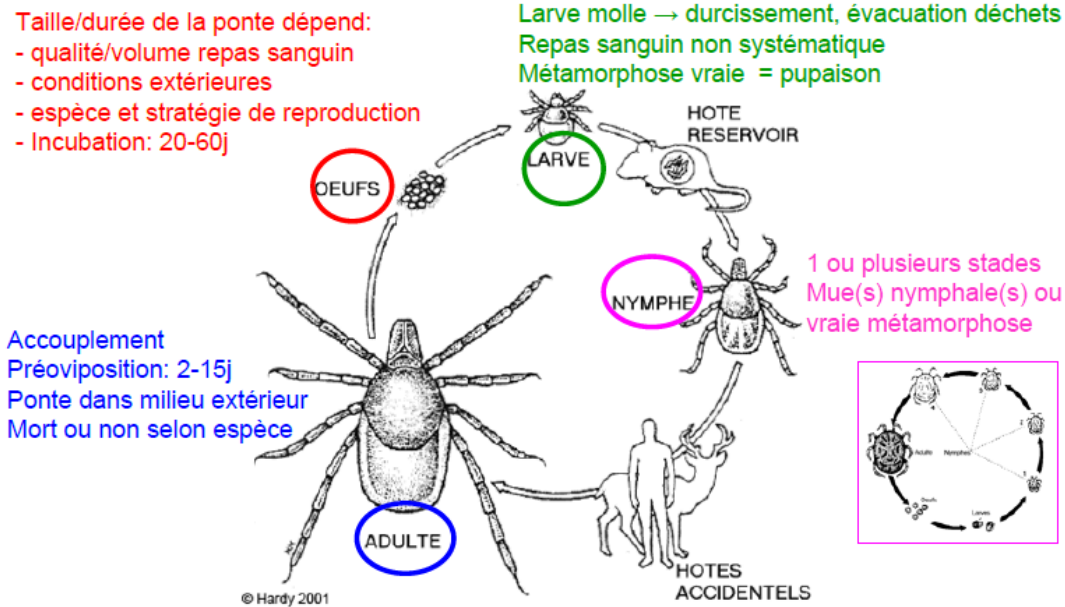


Figure 10 : Cycle de développement de la tique (14)

Chez les tiques, la durée d'un cycle est extrêmement longue du fait de la lenteur de leur métabolisme, de leur métamorphose car durant les premières stases elles sont en recherche passive de nourriture. Les conditions climatiques possèdent un rôle également, par exemple en zone tropicale ou tempérée, ce sont les saisons qui rythment l'évolution de la tique entre saison sèche et saison hivernale.

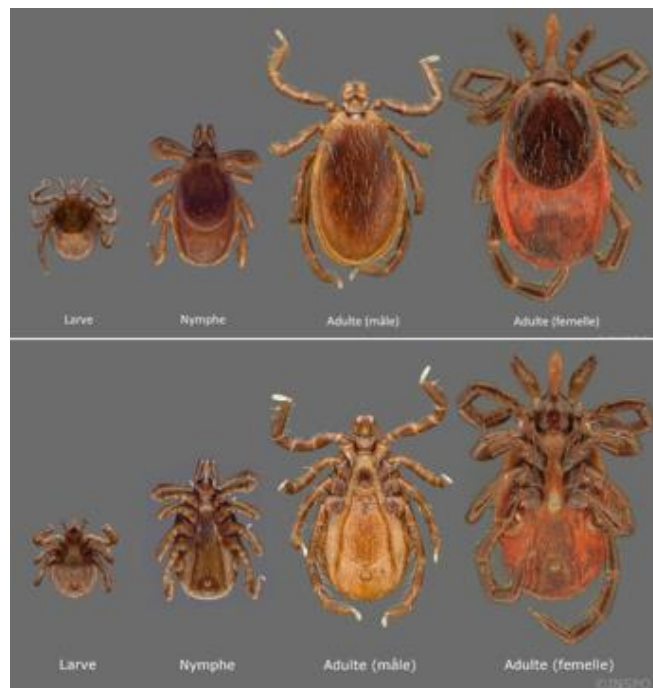


Figure 11 : Les différents stades de développement d'*Ixodes scapularis* face dorsale/ ventrale (22)

La stratégie active d'une tique

Elle nécessite la recherche de l'hôte dans des endroits et à des moments où celui-ci montre des signes de sa présence. La détection du passage d'un hôte fait intervenir différents facteurs captés par la tique comme le changement de luminosité, le dégagement de chaleur et de CO₂ par l'animal.

La réception par la tique de stimuli sensoriels sont : (27)

- Les stimuli visuels via les ocelles situés sur la face dorsale des pattes (pas toujours présents).
- Les stimuli sonores par production de sons associés à des mouvements et à des communications chez les hôtes vertébrés (perception et différenciation de fréquences sonores).
- Les stimuli olfactifs perçus par l'organe de Haller.
- Les stimuli chimiques :
 - Les phéromones qui permettent de communiquer entre les différentes tiques d'une même espèce.
 - Les allomones, il s'agit d'un message émis dont le bénéficiaire sera l'animal émetteur.
 - Les kairomones, messenger dont le bénéficiaire sera l'animal receveur.

Nutrition :

Les tiques se nourrissent sur de petits mammifères comme :

- Les rongeurs (souris, campagnols, mulot)
- Les lagomorphes (lapins, lièvre)
- Des insectivores comme la musaraigne
- Des carnivores comme le chien, le chat, le renard
- Des cervidés avec le chevreuil (*capreolus capreolus*) ou le cerf
- Des oiseaux migrateurs

Mais les animaux peuvent aussi être des prédateurs pour les tiques, on cite la musaraigne ou les poules. Parmi les vertébrés, certains oiseaux notamment les petits passereaux ou les pique-bœufs (*Buphagus*) prélèvent directement les tiques sur les grands mammifères, en Afrique subsaharienne et certaines guêpes (*Hymenoptera Encyrtidae*) (18).

Les différentes espèces de tiques choisissent le lieu de fixation sur l'hôte. Par exemple les espèces de *Dermacentor* se fixent préférentiellement sur la tête et le cou, en revanche *Ixodes ricinus* se fixe sur l'ensemble du corps, et semble privilégier les zones où la peau est souple et fine c'est-à-dire les plis du

genou et des bras, les aisselles, les organes génitaux, la base du cou. Sur les animaux, la tique se fixe généralement sur les zones glabres comme la tête, les pavillons auriculaires, le cou ou le dos, la face ventrale de l'abdomen ou encore les marges de l'anus et la queue.

1.3.1. Exophilie, endophilie, cryptophilie, pholéophilie

Les Ixodidae peuvent-être endophiles, exophiles, cryptophiles ou pholéophiles. Ce mode de vie influence leur répartition et leur développement.

Endophilie :

Ces espèces vivent à proximité d'une source de sang appropriée et leur développement n'est que très peu influencé par les conditions météorologiques à l'extérieur du terrier dans lequel elles vivent car après chaque repas sanguin la tique, peu importe son stade de développement, tombe dans le nid ou le terrier et réalise sa mue dans un environnement protégé.

Exophilie :

Ces espèces vivent dans des biotopes ouverts tel que les prairies, forêts, savanes ou steppes et sont donc bien plus vulnérables aux variables météorologiques (13).

Cryptophilie :

Ce terme signifie que le parasite utilise un biotope ouvert mais limité tel qu'une haie ou un talus abrité par exemple.

Pholéophilie :

Ces espèces utilisent de très petites cavités comme des failles dans la roche ou encore l'écorce des arbres.

Dans tous les cas, une tique ne peut survivre que dans un habitat qui présente un microclimat ou micro-environnement favorable à son développement et à sa survie. Sans aucun doute, la dispersion à longue distance des tiques dépend de leurs hôtes. Parmi les acariens parasitiformes, les tiques se sont adaptées à plusieurs reprises pour se nourrir sur de grands mammifères, qui sont plus susceptibles de se déplacer sur de grandes distances.

1.3.2. Cycle triphasique, diphasique, monophasique

La plupart des espèces possèdent un cycle triphasique c'est-à-dire qu'elles effectuent chaque repas sanguin sur un hôte différent (trois repas sur trois hôtes différents comme *Ixodes ricinus*). Seules quelques espèces ne quittent pas toujours l'hôte après le premier repas et effectuent alors un repas larvaire et nymphal sur le même hôte et un repas adulte sur un autre hôte, c'est un cycle appelé diphasique (dixène ou ditrope comme *Dermacentor* et *Hyalomma*). Enfin, certaines espèces très rares comme le genre *Boophilus* effectuent leurs trois repas sur le même animal, c'est un cycle alors monophasique mais très peu répertorié (figure 12). (12)

Une tique dure de type monoxène (ou monotrope) peut être transportée efficacement sur de très longues distances puisqu'elle effectue l'intégralité de sa phase parasitaire sur un seul et même hôte (exemple de *Rhipicephalus sanguineus* du chien). Sa dispersion sera toutefois dépendante des mouvements d'une unique espèce d'hôte. Cette contrainte disparaît pour les tiques trixènes (télotropes) qui sont, elles, dispersées par différentes espèces d'hôtes plus ou moins mobiles.

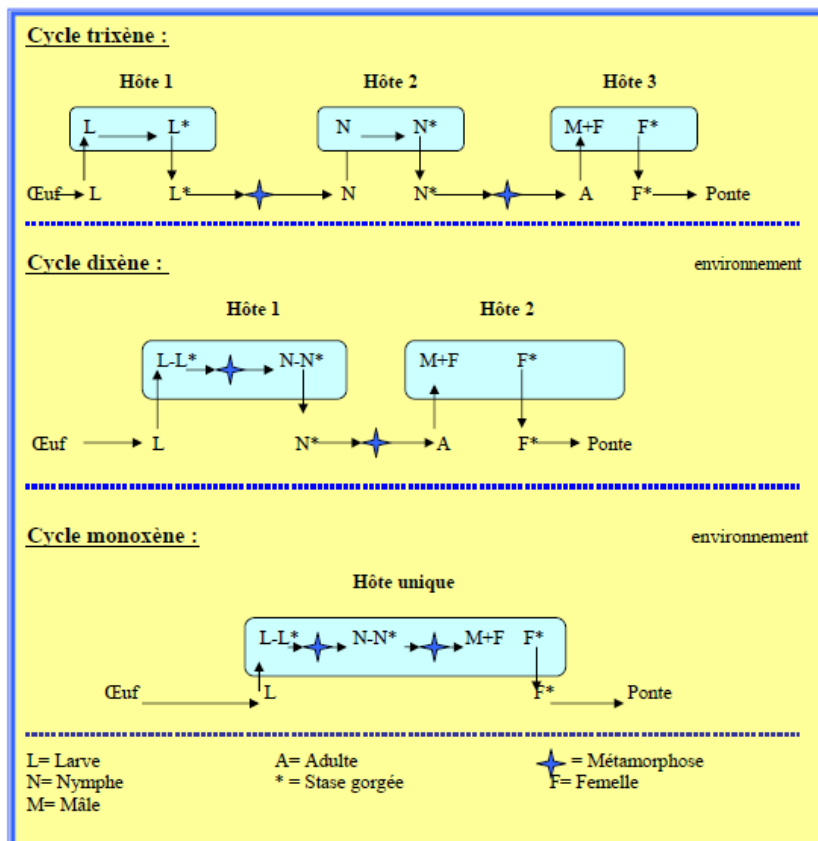


Figure 12 : Les différents types de cycles de la tique en fonctions du nombre d'hôtes (9)

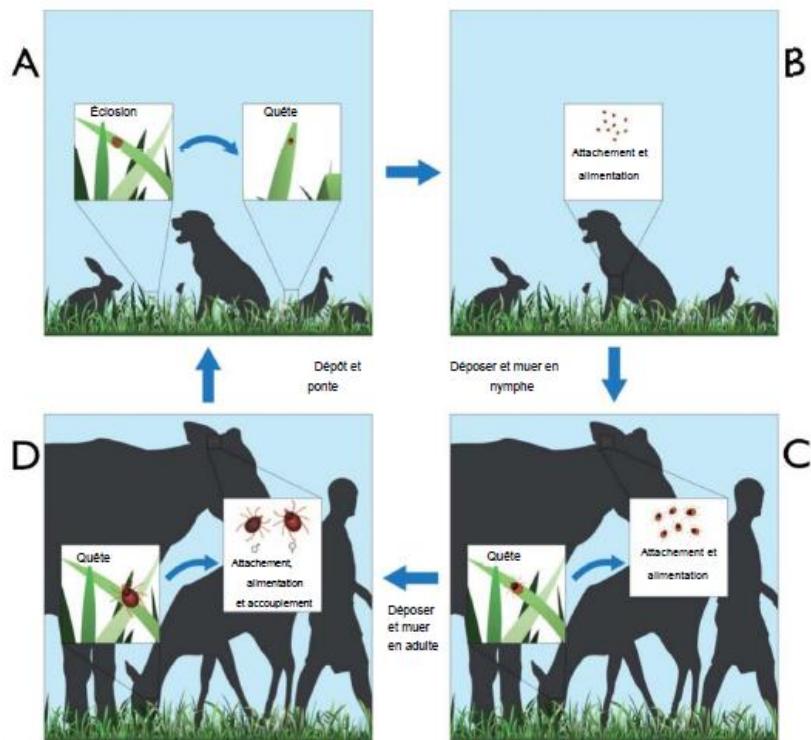


Figure 13 : Illustration du cycle de vie d'une tique à 3 hôtes (13)

A : Les larves éclosent des œufs et recherchent un hôte dans la végétation. B : Après s'être fixées et alimentées elles se laissent tomber sur le sol pour réaliser la mue, processus régulé par la température et la disponibilité d'eau. C et D : Le stade d'évolution suivant qui est la nymphe se met en quête d'un nouvel hôte et se nourrit puis une fois engorgée elle tombe et mue à nouveau pour donner le stade adulte mâle ou femelle qui s'attache, s'alimente et s'accouple pour pondre par la suite les œufs et clôturer le cycle de développement. Le cycle dure généralement quelques mois mais peut s'allonger sur plusieurs années en fonction des conditions climatiques et d'autres variables impactant directement la survie de la tique. Au final, les phases parasitaires sont relativement courtes et la tique passe la majorité de son temps (environ 95 %) en phase libre dans l'environnement.

1.4. Habitat évolutif

Une partie importante de la biologie des tiques est leur longévité. Au cours des dernières décennies, on remarque une forte augmentation de la présence de tiques dans l'environnement causé par le réchauffement climatique, l'anthropisation (modification d'un milieu naturel par l'action de l'homme, plus vastement appelé une artificialisation), la désertification rurale, la déforestation et reforestation, l'introduction de nouvelles espèces animales et végétales, la variation de la prolifération de prédateurs mais, aussi l'augmentation du bétail de corpulence importante (*figure 15*).

Les changements dans la distribution et l'abondance des tiques, ainsi que l'émergence, la résurgence et la propagation géographique des infections transmises par les tiques, sont influencés par la démographie des tiques et des agents pathogènes transmis par ces dernières. Le comportement humain, la chasse (avec la hausse du gros bétail), l'aménagement du territoire, la sylviculture (action sur le développement, la gestion et la mise en valeur d'une forêt ou d'un boisement pour en obtenir un bénéfice économique et certains services profitables à la société) et l'utilisation des terres a également modifié leur habitat. On aura plus de chance de retrouver de nombreuses tiques dans une parcelle avec un micro climat répondant aux exigences météorologique et d'hôtes réservoirs. On observe cette tendance en France, en Europe et dans le monde entier (28).

Dans les régions tempérées on peut remarquer une activité bimodale avec un pic au printemps et un en automne, période où la température est clémente et la pluviométrie abondante. Dans des régions au climat plus extrême, on observe une activité unimodale avec un pic unique au printemps pour les espèces présentes dans les pays nordiques, et au contraire une activité maximale en hiver pour les espèces méditerranéennes évitant ainsi les périodes de sécheresse de l'été.

1.4.1. Facteurs biotiques

L'influence de la température :

Le réchauffement des températures mondiales influence l'aire de répartition géographique et l'expansion de la population des tiques et donc leur schéma de distribution des infections transmises. L'augmentation de la température (15-20 degrés est optimal pour le développement) permet aux tiques d'augmenter leur concentration dans des pôles plus au nord et à des altitudes plus élevées (1500 mètres (m)) car ces dernières sont sensibles à cette hausse et au taux d'humidité.

L'adoucissement mondial des températures fait fluctuer de manière précoce l'arrivée des tiques dans la phase active de recherche d'hôte. Tout changement climatique est donc susceptible d'avantager ou de désavantager les zones de maladies transmissibles par les tiques.

Pour exemple :

- *Ixodes ricinus* voit son aire de répartition augmenter en Suède et en Russie à cause d'hivers plus doux.
- *Ixodes scapularis* a une aire de répartition qui s'est considérablement étendue dans le Midwest des États-Unis au cours des dernières années.
- L'augmentation de l'émergence de la maladie de Lyme s'est accrue dans l'est et le centre du Canada depuis 2004 (29).
- On peut aussi citer *Dermacentor reticulatus* dont le nombre a augmenté en Allemagne, au Pays-Bas ou en Pologne alors que les températures de ces pays n'étaient pas considérées comme appropriées pour cette tique vectrice.
- En revanche, il a été prouvé que les stades « nymphale » et « larvaire » possèdent une tolérance au froid beaucoup moins accrue que les stades adultes, leur mue s'effectue préférentiellement dans des régions avec un climat tempéré plus que dans de régions avec un climat froid. (28)

De nombreuses tiques vivent plusieurs années, bien que les périodes d'alimentation soient généralement courtes et durent au maximum 15 à 20 jours. Par conséquent, la majeure partie de la vie d'une tique se déroule dans l'environnement loin de ses hôtes. Dans leur habitat, la principale préoccupation des tiques est de trouver un hôte tout en évitant la déshydratation. Une fois qu'une espèce de tique est introduite dans une région ou dans un milieu naturel, elle ne peut persister et survivre que si les conditions climatiques répondent à ses exigences et que le nombre d'hôtes est suffisamment important. Si aucune autre espèce n'est déjà omniprésente, elle a alors la capacité de coloniser tout le territoire. (30) (29) (31)

Le processus de quête d'une tique dépend ainsi des combinaisons du climat, de la photopériode (heures de lumière et d'obscurité dans une journée) mais également du panorama que la tique possède à la cime de la végétation (32). La photopériode peut retarder comme accélérer la mue, ce qui augmente donc les chances de survie de cet ectoparasite (13).

Hygrométrie :

Au cours de la quête d'une tique généralement entre mars et début novembre, un environnement avec une humidité de 80-85% minimum est nécessaire à sa survie. Elle peut perdre de l'eau qu'elle récupère via des mouvements ascendants et descendants sur la végétation. Cela lui permet de réabsorber de la vapeur d'eau que l'on trouve dans l'atmosphère, au niveau des feuilles mortes, de l'herbe, des brindilles et d'éviter la dessiccation. Après absorption active de vapeur d'eau atmosphérique (WVA) sans forcément boire directement, elle remonte à la cime de la végétation afin de réaliser une quête en guise d'un hôte. Elle tend ses deux pattes antérieures et dès qu'elle perçoit l'arrivée d'un hôte elle s'y agrippe (18). Ce processus régule ses réserves énergétiques et sa teneur en eau, sans quoi son taux de mortalité serait beaucoup plus important (33). En automne et en hiver, les tiques peuvent commencer à chercher un hôte dans la végétation quelques jours plus tôt si les températures sont moins fraîches. Cela a été signalé dans des régions d'Allemagne lors d'un hiver particulièrement chaud de 2006 (presque 4°C au-dessus des normales saisonnières) avec l'espèce *Ixodes ricinus* qu'on pouvait capturer tout au long de l'hiver (34).

1.4.2. Facteurs abiotiques

La végétation :

Elle va conditionner la hauteur des supports sur lesquels les tiques vont se poster à l'affût, agissant ainsi sur leur accessibilité aux hôtes. La densité de la végétation, plus que la composition floristique, est importante pour maintenir un microclimat humide favorable. Une litière végétale épaisse (feuilles mortes, mousses, etc.) permet un bon maintien de l'humidité dans les couches basses de la végétation, favorable aux fortes densités de certaines tiques (8).

Les hôtes :

De par les très faibles capacités de déplacement actif de la tique, la réussite de la rencontre entre la tique et son hôte est fortement déterminée par la densité des hôtes. Lorsque les tiques sont étroitement spécifiques d'un type d'hôte, l'influence de la densité d'hôtes sur la dynamique des populations de la tique est évidente. Les hôtes ont un impact essentiel sur la dissémination des tiques. Alors que les micromammifères se déplacent assez peu, les chevreuils se déplacent sur de bien plus grandes distances, tandis que les oiseaux peuvent disperser certaines tiques sur des distances encore plus grandes, parfois même au-delà des obstacles naturels (fleuves, mers, montagnes).

La hausse incontestable du nombre d'animaux domestiques tel que le chien a également permis une circulation accrue de la tique au sein de la population humaine. Les hôtes vont ainsi moduler la dispersion des tiques à différentes échelles et le maintien des populations de tiques et des agents infectieux.

Pour exemple :

- *Amblyomma americanum* est une tique nord-américaine dont l'importance croissante de sa répartition géographique a été détectée dans les états du centre de l'Amérique et de la Nouvelle Angleterre notamment à cause de la résurgence du cerf de Virginie, un hôte important pour les larves, les nymphes et les adultes de cette espèce de tique.
- Certains oiseaux peuvent également transporter une tique vectrice : comme *Hyalomma marginatum* qui entraîne la fièvre hémorragique de Crimée Congo que l'on peut retrouver notamment en Espagne, France ou Italie maintenant (35).
- Le reboisement d'arbres tel que le chêne, l'épicéa ou le hêtre a entraîné une explosion des populations de cerfs et de sangliers en Europe qui présentent une forte prévalence pour l'encéphalite à tiques (TBE) et offrent ainsi une excellente zone d'alimentation sanguine pour les espèces de tiques responsables de cette maladie.
- Le transport animalier a en partie permis l'envahissement de pathogènes portés par les tiques dans des régions où ils étaient inexistantes auparavant. C'est le cas de l'anaplasmose et de la babébiose (36).

1.4.3. Répartition géographique

Si l'on prend les espèces les plus présentes en France, leur répartition se fait de telle manière (figure 14) :

- *Ixodes ricinus* est une espèce des forêts dans les régions tempérées et froides, on la retrouve dans les forêts giboyeuses (riche en gibier) et certaines zones bocagères (champs cultivés et prés enclos par des levées de terre ou talus portant des haies, taillis, alignements plus ou moins continus d'arbres et arbustes sauvages ou fruitiers).
- *Dermacentor reticulatus* habite dans les herbes hautes des prairies, lisières de forêt et terrains vagues.
- *Rhipicephalus sanguineus* est une espèce cosmopolite principalement retrouvée dans les chenils et donc porté par les chiens, mais également chez les sans-abri accompagnés d'un animal de compagnie. (12)

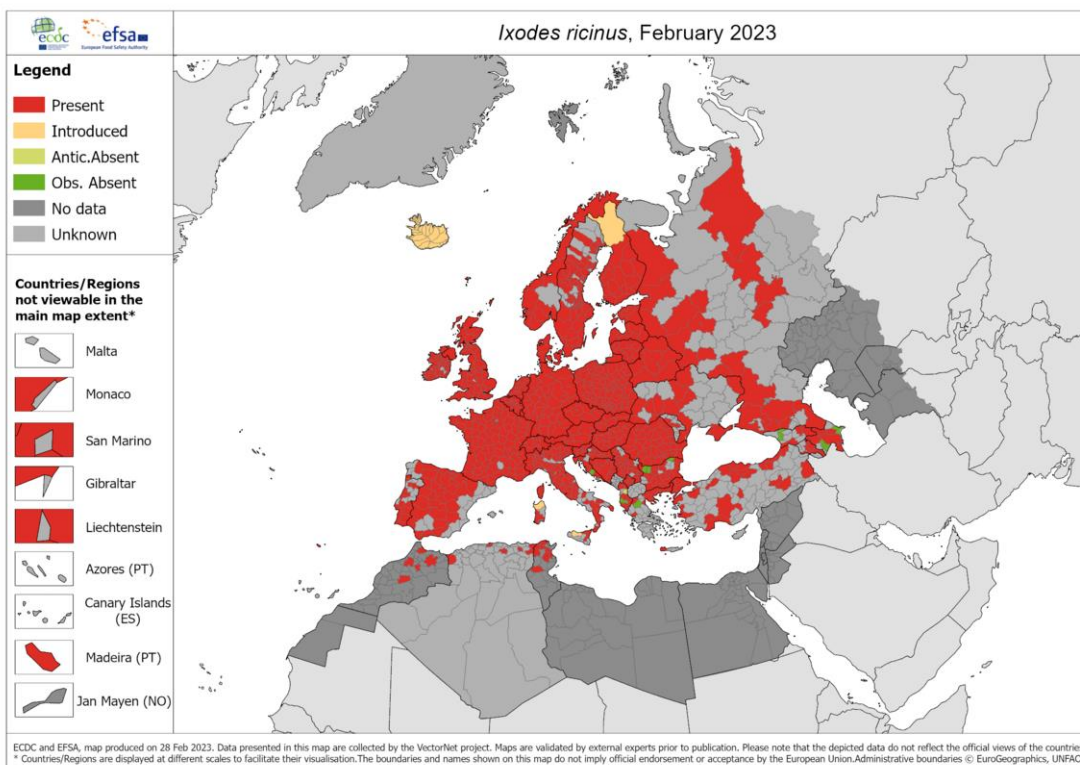
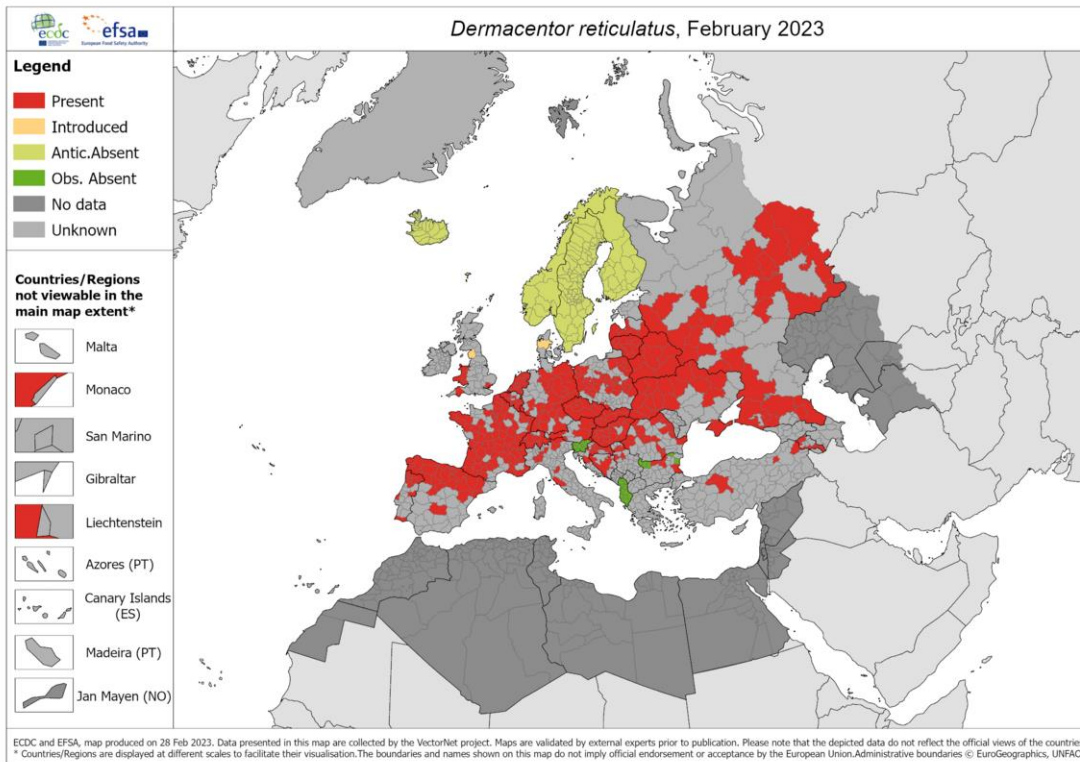


Figure 14 : Répartition d'*ixodes ricinus* et de *Dermaecentor reticulatus* dans le bassin européen au cours de l'année 2023 (37) (38)

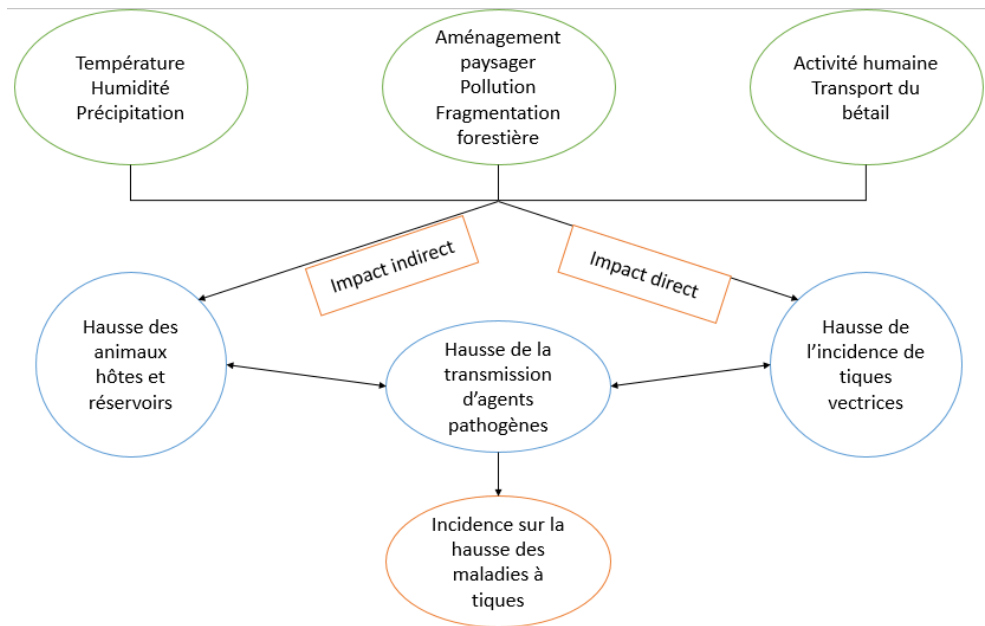


Figure 15 : Relations entre climat, impact humain, modification environnementale sur l'écologie des tiques dans l'environnement (réalisation personnelle)

1.5. Rôle vecteur de la tique (13)

Les maladies zoonotiques ont un impact très néfaste sur la santé humaine et animale, et sont en constante augmentation. Elles se caractérisent par des infections partagées entre l'homme, l'animal et la nature. Leurs apparitions remontent à de longues dates lors de l'activité agricole et du contact avec le monde animalier. Les tiques font parties des arthropodes qui transmettent la gamme la plus diversifiée d'agents infectieux et dont le rôle vecteur est l'un des plus importants. Un vecteur se définit comme un arthropode hématophage capable de transmettre de manière mécanique ou biologique un agent infectieux d'un vertébré à un autre (18).

La tique représente l'un des vecteurs les plus importants d'agents infectieux en médecine humaine et vétérinaire (figure 17). En effet ce sont les deuxièmes vecteurs de maladies chez l'homme et le premier chez l'animal (39). Elle peut transmettre un panel d'infection virale, bactérienne et parasitaire. Au niveau bactérien, la transmission de spirochètes (bactéries de forme hélicoïdale à Gram négatif) peut entraîner des pathologies comme la borréliose de Lyme et les fièvres de Rickettsia, Anaplasma, Ehrlichia. De nombreux arbovirus, également susceptibles d'être transmis, sont responsables de maladies comme l'encéphalite à tique, la fièvre hémorragique Crimée Congo. Certains helminthes tissulaires du groupe des filaires ou des protistes (micro-organisme eucaryote à

organisation cellulaire dite simple) peuvent entraîner des infections parasitaires. Pour que la transmission d'un agent pathogène persiste dans l'environnement, il doit être acquis auprès d'un hôte infecté puis se transmettre au nouvel hôte. La survie de la tique lors de sa mue et la diversité des hôtes présents ont donc un impact direct sur le taux de transmission de l'agent pathogène (40). Le manque d'un nombre suffisant d'hôtes ou même l'absence d'un hôte clé dans une zone particulière peut empêcher l'apparition d'une espèce de tique même si les conditions météorologiques sont adéquates.

Lorsque des hôtes sont piqués par des tiques vectrices infectées, ils peuvent être exposés à des agents pathogènes et devenir porteurs ou non porteurs de l'agent infectieux. S'ils sont non porteurs, ils n'affectent pas les prochaines tiques qui viendront effectuer leur gorgement. En revanche, un hôte porteur peut-être, soit non infectieux, soit infectieux et est caractérisé comme hôte réservoir. Il peut alors transmettre les différents agents pathogènes à la tique. L'infectiosité de l'hôte fait référence à l'efficacité avec laquelle il transmet une infection à la tique lors du gorgement. Plus elle est élevée, plus le risque de transmission d'agent pathogène est important. À son tour, la tique devient porteuse de l'agent pathogène. Elle peut soit devenir non vectrice ou vectrice. En cas de rôle vecteur, son pouvoir de contagion au prochain hôte dépend également de son infectiosité.

Les agents infectieux sont inoculés lors du repas sanguin via la salive. Il existe deux types de transmission des agents pathogènes :

- La transmission verticale (TV)
- La transmission horizontale (TH)

Lors d'une TV, la tique peut rester infectée du stade larvaire jusqu'au stade mature adulte mâle ou femelle, on parle de transmission transtadiale (9). La transmission transovarienne s'effectue d'une génération à l'autre lors de la ponte par les femelles. La transmission transsexuelle s'effectue elle lors de l'accouplement du mâle à la femelle (phénomène très peu observé et beaucoup plus rare).

Lors d'une TH, la transmission de pathogène s'effectue de tiques à hôte, les tiques peuvent transmettre les germes par régurgitation, déjection ou via la salive et écrasement. Lors de repas groupés de différentes tiques, une tique infectée peut transmettre l'agent infectieux à une tique non infectée, c'est la transmission par co-alimentation (*figure 16*). (12) (41)

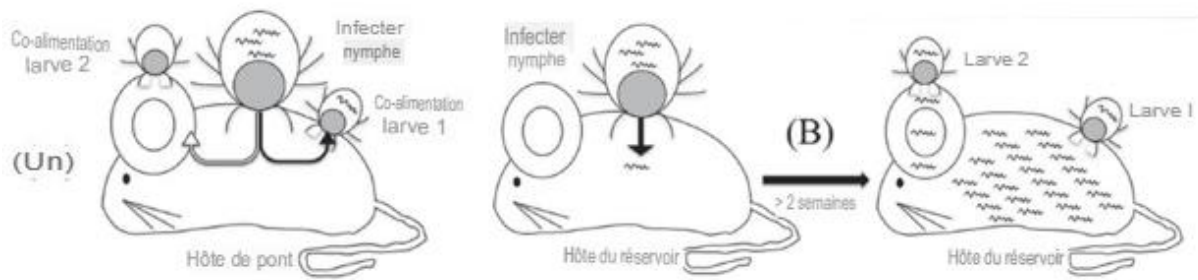


Figure 16 : Transmission par co-alimentation chez *Borrelia burgdorferi* (41)

Le premier schéma montre la transmission d'agents pathogènes d'une nymphe infectée à la larve, tandis que le second schéma montre la transmission systémique des spirochètes de l'hôte à la larve. Cela nécessite environ deux semaines pour que les spirochètes se disséminent dans tous les tissus afin que la larve s'infecte lors de son repas. Pour une transmission par co-alimentation les différents stades de tiques doivent être très proches sur l'hôte réservoir et synchrones lors de leur repas sanguin. De ce fait, l'hôte est utilisé comme un pont transitoire pour faciliter l'échange d'agents infectieux de manière beaucoup plus rapide. Ce mode de transmission est plus important de nymphe à larve que de nymphe à nymphe. Ce phénomène est essentiellement décrit dans le cadre du virus de l'encéphalite à tique (8).

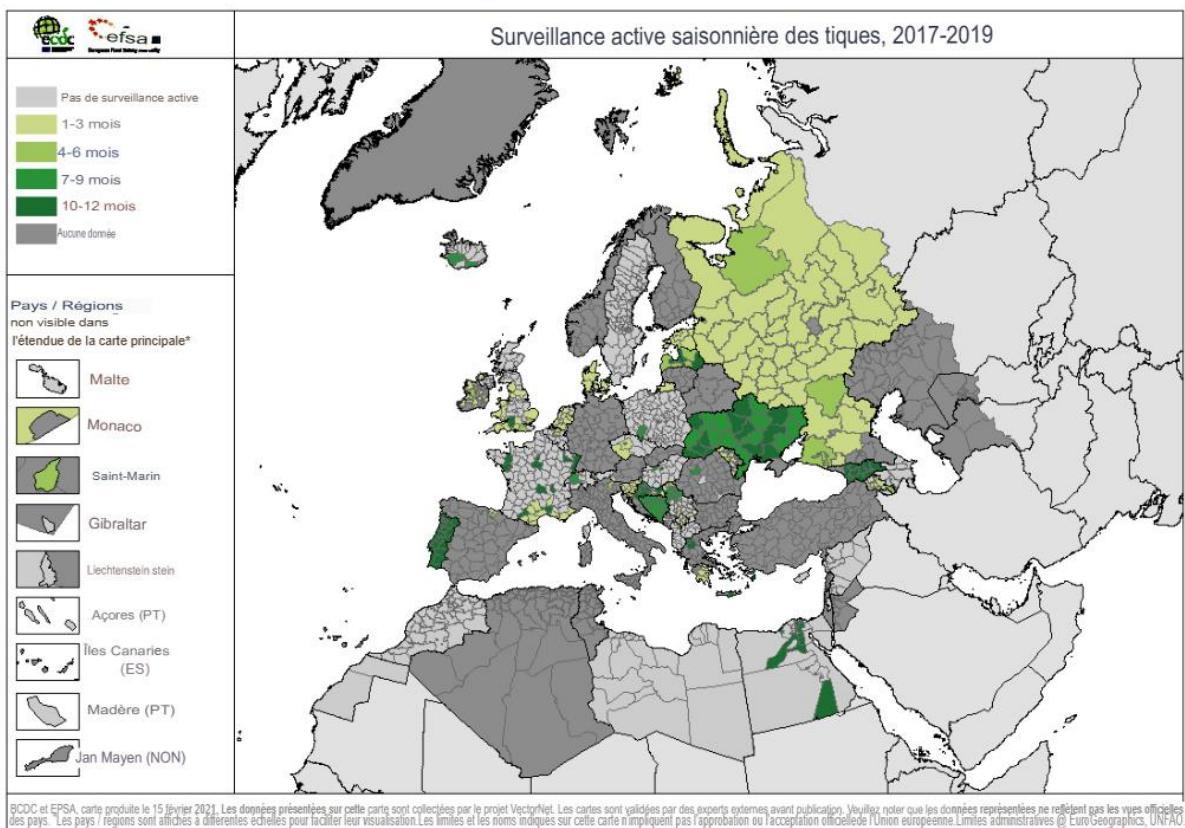


Figure 17 : Surveillance vectorielle de la tique entre 2017-2019 dans le bassin européen (42)

1.6. Interactions système immunitaire tique-hôte

En créant un environnement immunoprivilégié et unique au niveau du site de morsure, la tique et sa salive vont améliorer la transmission de pathogènes de type virus ou bactéries et ainsi contourner les différents systèmes de défense de l'hôte (particulièrement le système immunitaire) via la sécrétion de protéines immunomodulatrices présentes dans leur salive. L'étendue et l'augmentation du nombre de tiques dans le monde obligent la communauté scientifique à étudier les différents mécanismes d'adaptation des tiques pour les combattre dans le but d'élaborer une stratégie préventive ou curative en santé humaine et animale.

1.6.1. Mécanismes de protection de l'hôte contre l'agression cutanée de la tique

1.6.1.1. Composition cutanée de l'hôte

La peau est reconnue depuis longtemps comme une barrière physique offrant une protection contre les blessures et les infections. En tant que première ligne de défense, la peau possède une population abondante de cellules et de médiateurs moléculaire de l'immunité innée et adaptative, aboutissant à ce que l'on appelle le système immunitaire cutané. Au moment de l'effraction de la barrière cutanée de l'hôte, la présence d'antigènes salivaires de la tique vont entraîner une réaction en chaîne qui se manifeste par une vasoconstriction et une coagulation chez l'hôte suivi d'une réponse inflammatoire et d'une hypersensibilité plus ou moins importante.

La tolérance immunitaire aux agents pathogènes transmis par la tique varie selon si l'hôte vertébré est :

- Un réservoir : faculté pour une espèce d'être infectée par l'agent infectieux (sensibilité), puis de retransmettre cette infection à une espèce cible, au vecteur ou aux autres réservoirs (infectiosité). Cette compétence dépend de la capacité de l'agent infectieux à survivre et de sa prolifération dans les tissus de l'hôte, qui dépend elle-même du système immunitaire de l'hôte.
- Un hôte sensible (peut être cliniquement malade ou neutraliser les agents). La peau joue alors un rôle clé par son immunité et son microbiome (air biotique du microbiote) en plus d'être le site d'inoculation.

La peau se compose de trois couches principales (figure 18) :

- L'épiderme : c'est la couche la plus externe composée de kératinocytes, de cellules résidentes tissulaires et de mélanocytes. Les kératinocytes interviennent dans le contrôle des infections cutanées via l'augmentation de la réponse immunitaire adaptative.
- Le derme : c'est un tissu conjonctif composé de fibroblastes, de collagène et de protéoglycanes lui donnant sa ténacité. Drainé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques, il facilite la circulation de cellules immunitaires (dendritiques, mastocytes, macrophages, lymphocytes TCD4 et CD8, cellules tueuses ou « natural killer » NK).
- L'hypoderme : c'est le tissu le plus profond, il permet la thermorégulation, la cicatrisation mais également l'immunité. Sa composition est faite d'adipocytes et de cellules immunitaires. C'est à cet endroit que l'on trouve le follicule pileux. Il a été démontré que l'environnement humide et moins acide de l'hypoderme par rapport à l'épiderme abrite une communauté bactérienne potentiellement utilisée par des pathogènes persistants. (43)

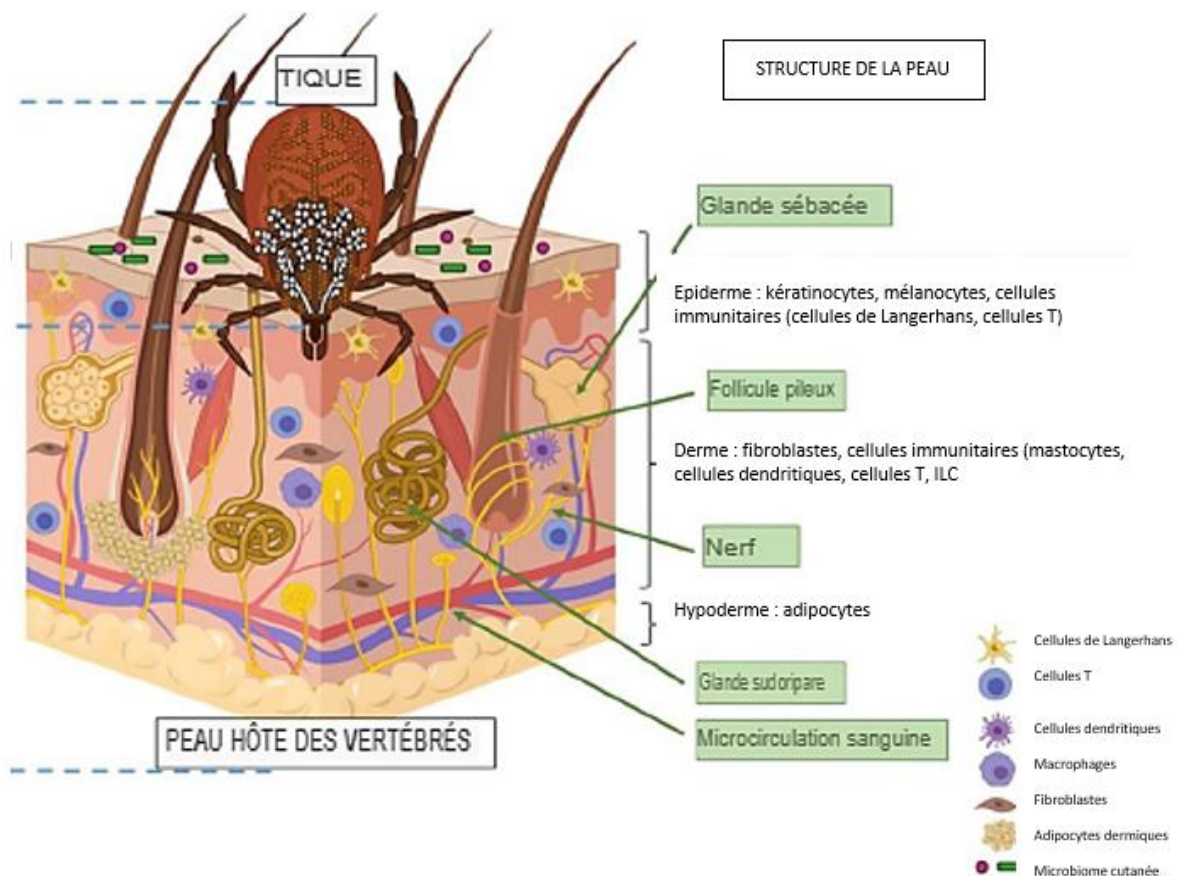


Figure 18 : Représentation des cellules présentes dans le tissu cutané lors d'une infection par une tique (43)

1.6.1.2. L'immunité innée de l'hôte

Afin de se protéger des agressions extérieures, la peau a développé un réseau qui repose sur plusieurs types cellulaires.

Les macrophages :

Ce sont des cellules présentatrices d'antigène ainsi que des producteurs de cytokines et de chimiokines (molécules constituées de glucides et de protéines). Ils peuvent être divisés en deux sous-populations différentes :

- Les macrophages hématopoïétiques dérivés de la moelle osseuse, qui circulent sous forme de monocytes et qui, après extravasation au site de l'inflammation, se différencient en macrophage pro-inflammatoire ou alternativement activés.
- Les macrophages résidents dans les tissus et provenant du sac vitellin que l'on trouve dans de nombreux organes, y compris la peau. Ces derniers ont tendance à avoir une action immuno-modulatrice.

Les cellules dendritiques :

Ce sont des cellules présentatrices d'antigène qui font partie du système de l'immunité innée. On retrouve notamment les cellules de Langerhans, qui sont un type de cellules dendritiques résidentes spécialisées, présentes dans la peau des vertébrés et semblables aux macrophages. Après que les cellules dendritiques immatures reconnaissent et phagocytent les agents pathogènes, elles mûrissent et migrent vers les ganglions lymphatiques drainants où elles présentent des antigènes de l'agent pathogène aux LT CD4+ (cellules immunitaires). Ce processus déclenche par la suite une réponse immunitaire adaptative.

Les mastocytes :

Ils servent de cellules sentinelles et résident dans de nombreux tissus. Ils sont divisés en deux types basés sur la présence de protéases spécifiques (enzyme détruisant les protéines par hydrolyse) :

- Les mastocytes du tissu conjonctif qui produisent à la fois des tryptases et chymases
- Les mastocytes des muqueuses qui ne produisent que des tryptases.

Les mastocytes de la peau sont du premier type. Lors de leur activation, ils dégranulent et libèrent plusieurs médiateurs pré-stockés comme des composés vaso-actifs, des protéases à sérines, de l'histamine et des cytokines.

Les granulocytes :

Ce sont des leucocytes myéloïdes dérivés de la moelle osseuse contenant des granules dans leur cytoplasme. On retrouve :

- Les granulocytes basophiles (GRB)
- Les granulocytes éosinophiles (GRE)
- Les granulocytes neutrophiles (GRN)

Les GRB sont activés par les immunoglobulines E (IgE) (globulines constituant une classe de molécules d'anticorps) et circulent dans le sang. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement des réactions allergiques chroniques et de l'inflammation médiée par les IgE. Les GRB sont recrutés sur le site d'alimentation de la tique et s'accumulent dans la peau de l'hôte. Lors de la deuxième infestation par une tique, ils agissent comme des facteurs de rejet contre elles.

Les GRN ont un rôle de phagocytose et de dégranulation. Ce sont des cellules très mobiles qui ont une durée de vie courte. Ils jouent un rôle important dans l'inflammation aiguë mais également dans certaines inflammations chroniques. Ils sont activés par des agents pathogènes et secrètent des effecteurs et médiateurs qui favorisent l'inflammation via le recrutement d'autres leucocytes. Ils peuvent également phagocyter et tuer des agents pathogènes. (20) (44)

Les cellules tueuses naturelles (NK) :

Elles font partie du système immunitaire inné. Leur fonction est la destruction de cellules microbiennes ou tumorales et la régulation des interactions des cellules dendritiques et macrophages avec les lymphocytes T.

1.6.1.3. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative repose sur une large gamme de récepteurs antigéniques, qui sont distribués de manière clonale dans deux types de lymphocytes :

- Les lymphocytes T
- Les lymphocytes B

L'induction d'une réponse immunitaire spécifique n'est possible que lorsqu'un antigène étranger est reconnu par le récepteur correspondant. Le premier signal de reconnaissance est consolidé par l'interaction de molécules co-stimulatrices avec les cellules présentatrices d'antigène comme les cellules dendritiques ou les macrophages. Les cellules T sont produites dans la moelle osseuse à partir de progéniteurs lymphoïdes qui se différencient dans le thymus. Les lymphocytes matures migrent

ensuite vers les tissus lymphoïdes périphériques puis dans tout le corps. Deux types de populations majeures de lymphocytes T sont reconnus :

- Les cellules CD4 + ou lymphocytes auxiliaires, elles-mêmes divisées en deux sous types qui sont :
 - La population TH1 associée à des réponses cellulaires et inflammatoires
 - La population Th2 associée à des réponses humorales
- Les cellules TCD8 + ou cytotoxique.

Les lymphocytes T (LyT) effecteurs sont produits lors d'une crise aiguë amenant au développement de cellules T à mémoires résidentes (TRM) qui acquièrent des récepteurs de chimiokines spécifiques (CCR4, CCR8, CCR10) et des intégrines leucocytaires afin de migrer dans les tissus cutanés en cas de post exposition. La peau d'un adulte contient quatre fois plus de lymphocytes LyT mémoires que dans le sang.

Les LyB proviennent également de progéniteurs lymphoïdes de la moelle osseuse. Leur différenciation ultérieure se fait par migration dans la rate où se développent des cellules B matures. Les LyB mature circulent entre la rate et les ganglions lymphatiques et ont un rôle dans la sécrétion d'immunoglobulines. Dans l'immunité avec les tiques, les LyB produisent des anticorps contre les antigènes salivaires et intestinaux des tiques. (20) (17)

1.6.1.4. Hémostase, coagulation et fibrinolyse

Le système de coagulation du plasma dans le sang des mammifères consiste en une cascade d'événements d'activation enzymatique qui conduit à la formation d'un caillot sanguin. Ce mécanisme est protecteur, car il prévient les pertes de sang excessives consécutives à une blessure après une lésion vasculaire. Il entraîne l'arrêt de la perte de sang des vaisseaux sanguins endommagés (vasoconstriction), la formation d'un bouchon plaquettaire, la formation d'un caillot de fibrine et la fibrinolyse (*figure 19*).

Un vaisseau sanguin normal comprend :

- Des muscles lisses dont les cellules expriment le facteur tissulaire et sécrètent des composants de la matrice extracellulaire, tel que le collagène.
- Une couche endothéliale agissant comme une barrière naturelle entre le sang et le facteur tissulaire.

Hémostase primaire ou formation du bouchon plaquettaire :

Lorsque des blessures se produisent, une brèche dans la couche endothéliale expose les sites de liaison plaquettaire sur le collagène. Les plaquettes peuvent alors se lier directement à ces sites, ou indirectement par l'intermédiaire du facteur von Willebrand, déclenchant l'adhésion plaquettaire via des récepteurs qui se lient directement au collagène (GP VI et GP Ia) et des récepteurs qui se lient au facteur von Willebrand (vWF).

La liaison des plaquettes à leurs récepteurs sous-endothéliaux entraîne l'activation plaquettaire. L'activation plaquettaire déclenche une réorganisation du cytosquelette plaquettaire et entraîne également un changement conformationnel du récepteur GP IIb/IIIa, ce qui augmente son affinité pour son ligand primaire, le fibrinogène. Le fibrinogène agit comme un pont entre les plaquettes, facilitant l'interaction des plaquettes adjacentes, ce qui entraîne l'agrégation plaquettaire. vWF peut également se lier directement à GP IIb/IIIa pour faciliter l'adhérence plaquettaire et l'agrégation au site de la blessure.

L'hémostase secondaire ou formation de fibrine :

Les lésions vasculaires entraînent l'exposition du facteur tissulaire (TF) au facteur VII circulant dans le sang. La liaison du facteur VII au TF entraîne l'activation du facteur VII (VIIa). Le complexe TF-VIIa est connu sous le nom de ténase extrinsèque. Cette partie de la cascade est la voie extrinsèque.

Les facteurs XII, XI, IX et VIII constituent la voie intrinsèque de la cascade de coagulation. L'activation du facteur XII (XIIa) permet ensuite d'activer le facteur XI ((XIa) lui-même activant le facteur IX (IXa), qui se combine avec son facteur VIII activé (VIIIa) pour former le complexe de ténase intrinsèque. Le vWF est également étroitement lié au facteur VIII dans des circonstances normales, ce qui le protège d'une dégradation rapide.

Les voies intrinsèque et extrinsèque convergent vers la dernière voie commune qui catalyse la formation du facteur X activé (Xa) à partir de sa forme inactive. Xa forme un complexe avec son cofacteur, le facteur activé V (Va), connu sous le nom de complexe prothrombinase qui active de grandes quantités de prothrombine inactive en thrombine qui convertit ensuite le fibrinogène en fibrine. Le facteur XIII stabilise le maillage de la fibrine formée. Cela renforce le bouchon plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire.

A distance du site de la blessure, l'hémostase doit être terminée pour prévenir la progression pathologique du caillot causant une thrombose. Ceci est réalisé grâce à l'activation des anticoagulants naturels. Les cellules endothéliales normales expriment la thrombomoduline (TM). Lorsque la thrombine générée dans la cascade de coagulation entre en contact avec la thrombomoduline, elle se lie et entraîne un changement de conformation de la thrombomoduline la faisant passer d'une action procoagulante à une action anticoagulante. Cela modifie la spécificité du substrat de la thrombine du fibrinogène à la protéine C. Le complexe thrombine-TM active la protéine C (aPC). Le complexe aPC-PS inactive à la fois le facteur V activé et le facteur VIII activé.

Les cellules endothéliales normales expriment également du sulfate d'héparane. Ce dernier se lie à l'antithrombine circulante (AT), déclenchant un changement conformationnel de l'AT qui augmente considérablement son affinité pour le facteur X activé et la thrombine. La liaison de l'AT au facteur Xa et à la thrombine entraîne leur inactivation. Les cellules endothéliales normales sécrètent un activateur tissulaire du plasminogène (tPA) qui dans des circonstances normales est inhibé par l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). Cependant, en réponse à la thrombine, la sécrétion endothéliale de tPA augmente. Il en résulte une saturation de PAI-1 et un excès de tPA. Le tPA convertit le plasminogène inactif en plasmine. La plasmine lyse ensuite la fibrine, ce qui entraîne la formation de produits de dégradation de la fibrine tels que les dimères D. La fibrinolyse et les anticoagulants naturels garantissent que le caillot reste limité au site de la blessure. (45) (46) (47) (48)

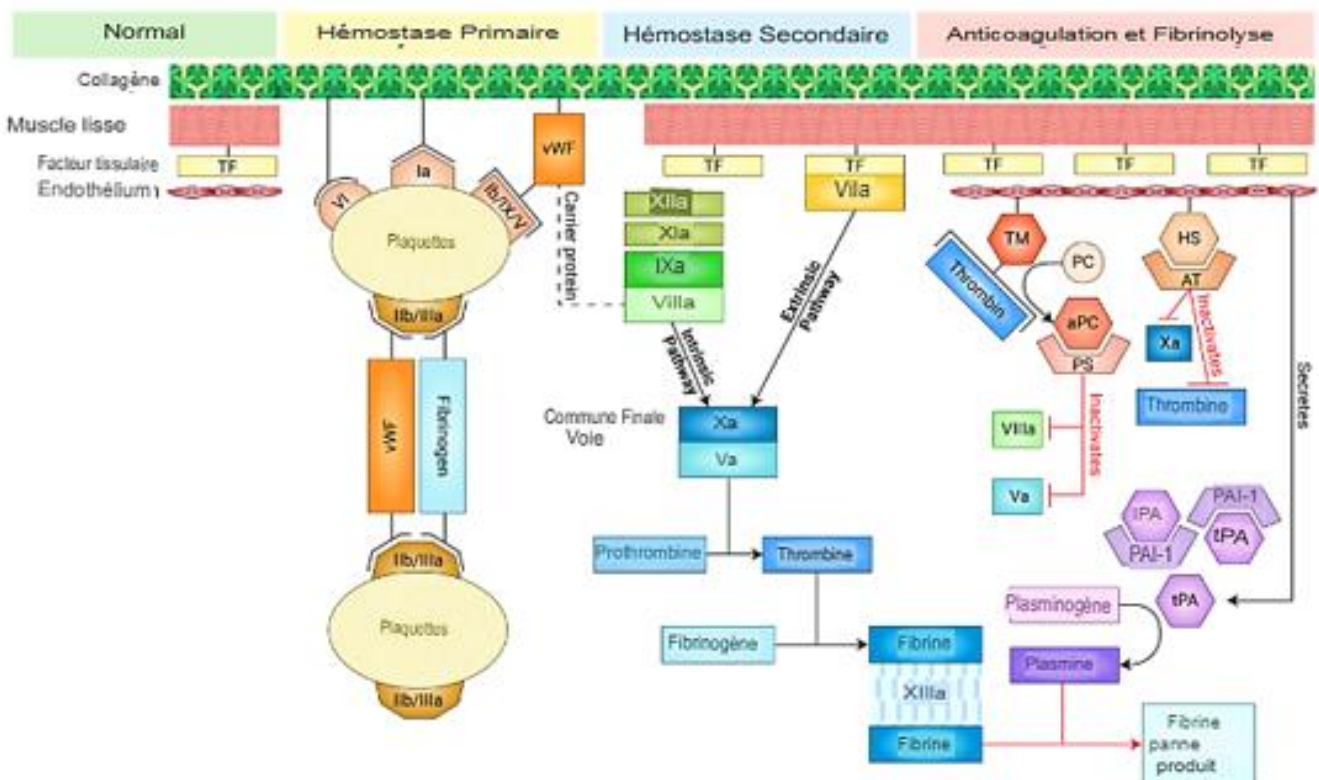


Figure 19 : Hémostase primaire et secondaire et système anticoagulant et fibrinolytique (49)

1.6.2. Arsenal de combat de la tique face aux barrières protectrices de l'hôte

Les tiques pharmacomodulent efficacement par leur salive les défenses immunitaires innées et adaptatives de l'hôte leur conférant le rôle de vecteur compétant. Cette adaptation entraîne une tolérance immunitaire de l'hôte qui facilite l'infection, l'alimentation et crée un site favorable à l'introduction de pathogènes. La tique doit être considérée comme un signal de danger par l'hôte vertébré lors de la morsure, mais la salive de la tique permet d'éviter ce processus (*figure 21*).

1.6.2.1. Généralités du système immunitaire de la tique

Le système immunitaire de la tique comprend des tissus centraux comme le corps gras (équivalent du foie et des tissus adipeux chez les vertébrés) et un épithélium sécrétant différentes molécules effectrices pour la protéger des agents pathogènes qu'elle a acquis. C'est une source de molécules antimicrobiennes sécrétée par l'hémolymphe. Dans cette hémolymphe, l'immunité innée repose sur l'immunité cellulaire grâce à la phagocytose, l'encapsidation organisée par les hémocytes au nombre de 3 qui sont les granulocytes, les plasmocytes et les prohémocytes.

La digestion de sang se produit de manière intracellulaire et les cellules de l'intestin moyen servent comme cellules de stockage. Les agents pathogènes pénètrent dans l'intestin lors du repas, s'ils parviennent à franchir la barrière constituée par une membrane périptrophique. Elle protège l'épithélium intestinal des lésions pouvant être induites lors de l'ingestion de particules, d'agents pathogènes. En cas de passage de cette membrane, les agents pathogènes ne sont pas directement confrontés aux enzymes digestives de la lumière intestinales et échappent aux endosomes (vésicules) ainsi qu'à la digestion pour se développer dans le cytoplasme de cellules. Ils migrent ensuite de l'intestin vers les glandes salivaires, entraînant la transmission ultime à l'hôte. La traversée de l'hémolymphe jusqu'aux glandes salivaires par les agents pathogènes est notamment permise via SALP15 qui par son interaction avec une protéine bactérienne OspC (protéine C de surface externe O) facilite la transmission de la borréliose par exemple.

La transmission d'un agent pathogène dépend du fait que la tique puisse établir une alimentation sanguine réussie en évitant les défenses de l'hôte contre la douleur, le toilettage par les démangeaisons, l'hémostase et le rejet immunitaire à l'interface cutanée de l'hôte. Globalement, les bactéries et les agents pathogènes ont besoin de migrer et de se développer au sein des tiques, expliquant un retard à la transmission des pathogènes à l'hôte vertébré tandis que les virus sont transmis dès le début du repas sanguin de la tique. (43)

1.6.2.2. Arsenal d'attaque et composés salivaires

La promotion de la transmission d'agents pathogènes par des molécules bioactives dans la salive de tique a été décrite comme une transmission assistée par la salive (SAT). La salive de la tique comprend des composés dotés d'agents anti-hémostatiques (anticoagulantes, antiplaquettaires), anti-inflammatoires, vasodilatateurs et immunomodulateurs (suppression de la production de cytokines pro-inflammatoire et de la sécrétion de cytokines th1, régulation à la hausse des cytokines th2 anti-inflammatoire, inhibition de la différenciation des cellules b tout comme l'activation des macrophages et l'activité des cellules natural killer (NK)). La salive réduit également les démangeaisons et sensation de grattages (43) (Tableau III, IV, V, VI, VII, figure 20).

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Molécules</u>	<u>Cibles et/ou fonction</u>	<u>Références</u>
Vasodilatation			
<i>Ixodes scapularis</i>	Prostacycline	Vasodilatation	Ribeiro et al., 1988
<i>Ixodes Ricinus</i>	IRS-2	Inhibiteur cathepsine G et chymase	Chmélar et al ., 2011,2012
<i>Amblyomma americanum</i>	Prostaglandine	Vasodilatation	Bowman et coll., 1995

Tableau III : Molécules salivaires ayant une action sur la vasodilatation (19)

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Molécules</u>	<u>Cibles et/ou fonction</u>	<u>Références</u>
Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire			
<i>Ixodes scapularis</i>	Apyrase (enzyme adénosine triphosphate)	hydrolyse des phosphodiester de l'ATP et de l'ADP	Ribeiro et al., 1985
<i>Ixodes ricinus</i>	Ixodégrine	Antagoniste l'intégrine	Francischetti et al., 2005
<i>Haemaphysalis Longicornis</i>	IRS-2	Inhibiteur thrombine	Chmélar et al ., 2011
<i>Haemaphysalis Longicornis</i>	Longicornine	Récepteur du collagène	Cheng et Al., 1999
<i>Dermacentor variable</i>	Variabiline	Antagoniste intégrine	Wang et Al., 1996

Tableau IV : Molécules salivaires ayant une action sur l'agrégation plaquettaire (19)

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Molécules</u>	<u>Cibles et/ou fonction</u>	<u>Références</u>
Anticoagulation et fibrinolyse			
<i>Ixodes scapularis</i>	Ixolaris	Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TF)	Francischetti et al., 2002
	SALP 14	Inhibiteur facteur Xa	Narasimhan et al., 2004
<i>Ixodes ricinus</i>	Ir-IPC	Voie intrinsèque et fibrinolyse	Decrem et al., 2009

Tableau V : Molécules salivaires ayant une action sur la coagulation et la fibrinolyse (19)

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Molécules</u>	<u>Cibles et/ou fonction</u>	<u>Références</u>
Inhibiteurs du complément			
<i>Ixodes scapularis</i>	SALP 20	C3 convertase*	Tyson et al., 2007
<i>Ixodes ricinus</i>	IRAC I, II, Isaac	Voie alternative du complément, interagit avec la C3 convertase*	Daix et al., 2007

Tableau VI : Molécules salivaires ayant une action sur le complément (19)

* La salive d'*ixodes scapularis* et *ricinus* inhibe l'activité convertase de la voie alternative C3 en provoquant la dissociation de c3b de Bb. (50) La voie alternative du complément est bloqué par la salive de la tique via le blocage de la convertase C3, en inhibant le clivage du facteur B, ainsi que la formation d'anaphylatoxine C3a et le dépôt de l'important facteur opsonisant C3b. Cette inhibition réduit un effecteur immunitaire inné majeur ciblant les pathogènes, inhibant leur opsonisation et réduisant la chimio-attraction de cellules inflammatoires. (35)

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Molécules</u>	<u>Cibles et/ou fonction</u>	<u>Références</u>
Immunomodulateurs et immunosuppresseurs			
<i>Ixodes scapularis</i>	Protéine SALP 15	Altère la production d'IL-2, la prolifération des LTCD4+*	Anguita et al., 2002 Ramamoorthi et al., 2005

	Protéine de liaison IL-2	Inhibiteur prolifération CTH Altère l'adhérence des leucocytes	Gillespie et al., 2001
	ISL 929 et ISL 1373	Inhibe l'activité de la cathepsine L réduisant l'expression d'agents inflammatoires par les cellules dendritiques	Guo et al., 2009 Kotsyfakis et al., 2006
	Sialostatine L et L2 (cystatines)		
<i>Ixodes ricinus</i>	Iris	Module la réactivité des LT et macrophages, induit des réponses de type Th2, inhibe la production de IL-6 et TNF alpha	Leboulle et al., 2002
	BIP	Inhibiteur de la prolifération des cellules B	Prévot et al., 2006
	lipocalcine (Ir-LBP)*	inhibe le nombre et l'activation des PNN au site de piqûre	Hannier et al., 2004
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	évasines de classe A	se lie aux chimiokines CCL	Frauenschuh et al., 2007 (51)
	évasines de classe B	se lie aux chimiokines CXC inhibe différenciation des CD et augmente la production d'IL-10	
<i>Rhipicephalus Appendiculatus</i>	TdPI	Inhibiteur de la tryptase	Paesen et al., 2007
<i>Amblyomma Americanum</i>	MIF	Inhibiteur de la migration des macrophages	Jaworski et al., 2001

Tableau VII : Molécules salivaires ayant une action immunitaire (19)

*(par baisse de l'expression de la molécule co-stimulatrice CD40), les voies de signalisation intracellulaire des récepteurs des lymphocytes T lie *B. burgdorferi* OspC, protège le spirochète de la destruction médiée par les Ac.

*Les lipocalcines : vaste famille de protéines qui transportent des molécules lipophiles utilisée comme agent anti-hémostatique. Elles permettent la séquestration de leucotriènes (LTB4) qui jouent un rôle vital dans le recrutement et la migration des polynucléaires neutrophiles.

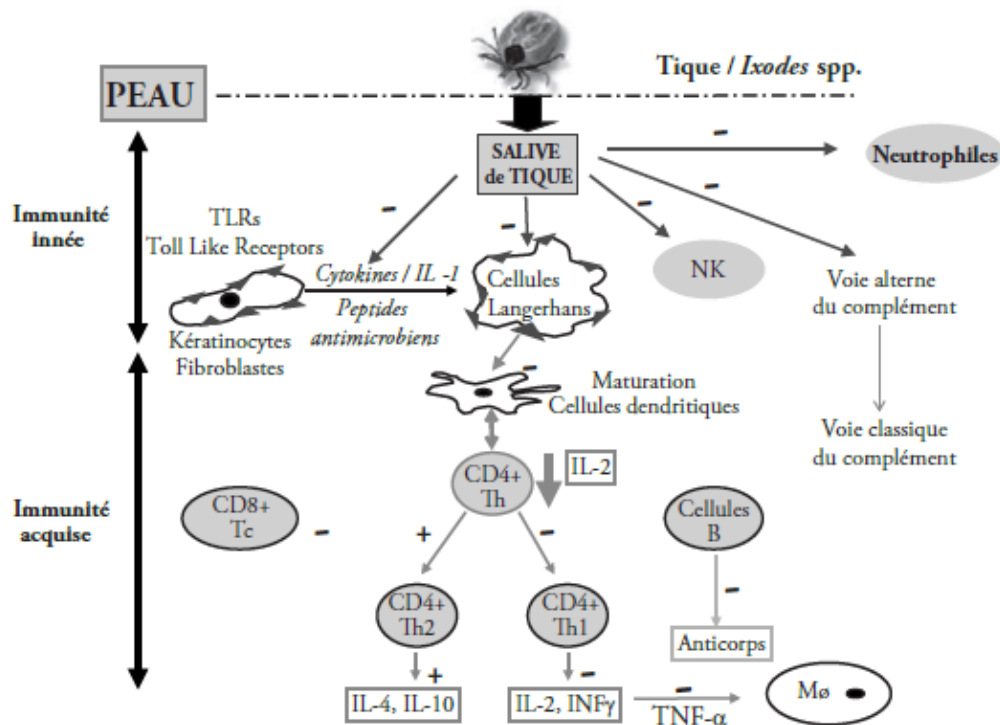


Figure 20 : Exemple de l'effet global de la salive sur l'immunité innée et acquise d'Ixodes (8)

Les protéases sont des enzymes omniprésentes qui clivent les protéines en peptides et acides aminés plus petits (dans la digestion, la dégradation des protéines et le développement des tissus). Les serpins et les cystatines sont les deux principales super familles d'inhibiteurs endogènes de la sérine et de la cystéine protéase impliquée dans la régulation du processus d'hémostase chez l'hôte.

Les serpins :

Elles ont principalement des fonctions immunologiques et hémostatiques. Il a été démontré que les serpins jouent comme modulateur de l'hémostase de l'hôte et des réponses immunitaires. La nature suicidaire de la liaison des serpins a un rôle crucial dans la cascade enzymatique notamment de la coagulation sanguine et de l'activation du complément. L'acquisition de ces serpins par la tique contrecarre l'hémostase et les réponses immunitaires de l'hôte (52). En voici plusieurs exemples dans le *tableau VIII*.

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Serpines</u>
<i>Amblyomma Americanum</i>	AamS6 et AAS19
<i>Haemaphysalis Longicornis</i>	HLS-1 et 2
<i>Ixodes Persulcatus</i>	Ipis-1
<i>Ixodes Ricinus</i>	Iris et IRS-2
<i>Ixodes Scapularis</i>	IxscS-1E1
<i>Rhipicephalus Appendiculatus</i>	RAS 1-2-3-4
<i>Rhipicephalus Haemaphysaloides</i>	RHS-1 et 2
<i>Rhipicephalus Microplus</i>	RmS-3-6-15-17 et r-Serpine

Tableau VIII : Différentes serpines retrouvées chez plusieurs espèces de tiques (réalisation personnelle)

Les cystatines :

Elles forment une super famille d'inhibiteur réversible. Elles régulent de nombreux processus physiologiques y compris les mécanismes liés à l'immunité tels que la présentation des antigènes, la phagocytose et l'expression des cytokines. Il existe 4 sous-titres de cystatines (type 1, type 2, type 3, type 4) principalement exprimées dans l'intestin des tiques ou la salive. Les protéases cibles des cystatines sont généralement des cathepsines lysosomales impliquées dans la dégradation protéique mais elles ciblent également la dégradation de certains antigènes présentés aux lymphocytes ou dans l'activation de la caspase et donc la régulation de l'inflammasome (responsable de l'activation de processus inflammatoire pouvant induire un phénomène de pyroptose ; programme de mort cellulaire différent de l'apoptose) (52). En voici plusieurs exemples dans le *Tableau IX*.

<u>Espèces de tiques</u>	<u>Cystatines</u>
<i>Ixodes Scapularis</i>	Sialostatine L et L2
<i>Rhipicephalus Haemaphysaloides</i>	RHcyst-1 et 2
<i>Rhipicephalus Microplus</i>	Bmcystatine et BrBmcys2a, b, c, d, e
<i>Haemaphysalis Longicornis</i>	HISC-1 et Hlcyst-1, 2 et 3
<i>Ixodes ovatum</i>	Jplocys2
<i>Ixodes Persulcatus</i>	Jplocys2a, b et c

Tableau IX : Différentes cystatines retrouvées chez plusieurs espèces de tiques (réalisation personnelle)

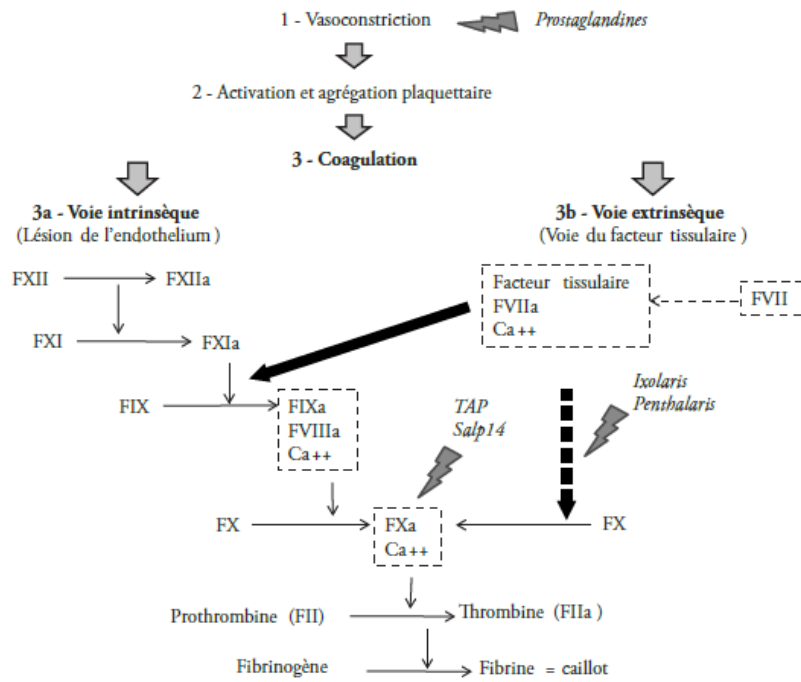


Figure 21 : Points clés d'attaque des tiques dans la cascade de la coagulation (8)

**2. Zoom sur certaines maladies
transmises par les Ixodidae chez
l'homme et l'animal rencontrées à
l'officine**

2.1. Maladies transmises à l'homme

Les tiques sont les vecteurs les plus importants dans le domaine des maladies à transmission vectorielle en termes de santé humaine et animale, devant les moustiques qui sont en première position en termes de santé humaine (paludisme, dengue par exemple). Les tiques sont responsables de la transmission de nombreux agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) et les pathologies associées sont généralement des zoonoses pour lesquelles l'homme est un hôte accidentel et représente une impasse parasitaire pour la transmission de l'agent infectieux. Bien que la pique/morsure (selon les avis scientifiques) soit plus souvent le moyen d'infection, la contamination de liquide organique déjà infecté ou les animaux représentent une part importante. (53)

2.1.1. **Borréliose de Lyme** (54) (55) (56) (57)

La borréliose de Lyme est une zoonose que l'on retrouve très facilement en Europe occidentale mais qui n'est pas à déclaration obligatoire. On estime entre 12 000 et 15 000 le nombre de nouveaux cas par an. Sa première identification remonte aux années 1970 où des enfants de la ville de Lyme dans le sud-ouest du Connecticut ont commencé à développer une oligo-arthrite associée à une lésion cutanée nommée « œil de bœuf » qui correspond à l'érythème migrant que l'on connaît aujourd'hui. Il ne faut pas la confondre avec la fièvre récurrente transmise par les tiques molles (*Ornithodoros* et *Argas*). De plus la maladie de Lyme n'est pas immunisante, le taux de réinfection peut donc être élevé notamment en cas de balades régulières en forêt sans une bonne prévention.

L'agent causal

Son principal vecteur est *Ixodes ricinus* en Europe mais on retrouve aussi *Ixodes scapularis* et *Ixodes pacificus* dans l'est et l'Ouest de l'Amérique du Nord, *Ixodes persulcatus* en Asie. C'est une maladie causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Il s'agit d'une bactérie hélicoïdale mobile en forme de ressort, c'est un bacille Gram négatif faisant partie de l'ordre des spirochètales. Elle possède sept à onze flagelles permettant son déplacement (figure 22). Les stades larvaires des tiques ne sont pas contaminants car l'agent causal de la maladie de Lyme ne se transmet pas par voie transovarienne, mais par la voie transtadiale et co-feeding plus rarement. Le réservoir est très large avec des petits mammifères comme des rongeurs mais aussi des espèces volatiles qui favorisent son implantation dans différents lieux. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, on peut maintenant subdiviser *Borrelia burgdorferi sensu lato* en 20 espèces identifiées dans le monde.

Seulement 9 ont été observées en Europe qui sont :

- *B. burgdorferi sensu stricto* qui est la plus répandue
 - *B. afzelii* qui est la 2^{ème} plus répandue
 - *B. garinii* qui est la 3^{ème} plus répandue
 - *B. spielmanii*
 - *B. bavariensis*
 - *B. valaisiana*
 - *B. lusitaniae*
 - *B. bissetii*
 - *B. finlandensis*.
- } espèces pathogènes en Europe

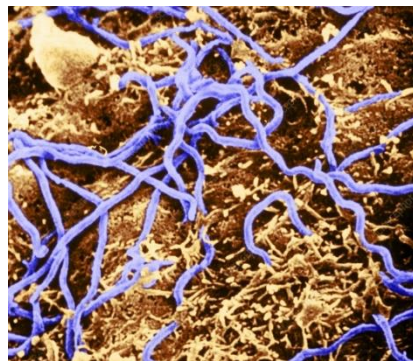


Figure 22 : Micrographie électronique à balayage en couleur de *Borrelia burgdorferi* (58)

La localisation

La quasi-totalité des pays être les Etas Unis, l'Europe occidentale, les pays scandinaves, la Russie, la Chine et le Japon sont atteints par la maladie de Lyme. En France, on note 109 cas pour 100 000 habitants en 2019 avec de nombreuses disparités, les régions rurales sont plus touchées (Poitou-Charentes, le Limousin, le Rhône-Alpes, l'Alsace, la Lorraine, la Champagne-Ardenne) que les zones urbaines ou le pourtour méditerranéen avec une incidence plus basse. Cependant, La borréliose de Lyme est présente sur tout le territoire métropolitain (*figure 23*). Les personnes qui vivent dans le milieu rural, réalisant de longues balades en forêt notamment lors de la cueillette de champignons sont généralement les plus touchées durant la période de mai à octobre. Plus le temps de fixation de la tique sur l'hôte est important plus le taux de transmission de l'agent infectieux est important (100% à 72heures). Les réservoirs de base sont les rongeurs et les cervidés d'où le fait que les biotopes forestiers sont très adaptés. Les réservoirs domestiques sont constitués par les moutons, bovins et équidés. Les ongulés ont plus une fonction d'entretien de la population de tiques.

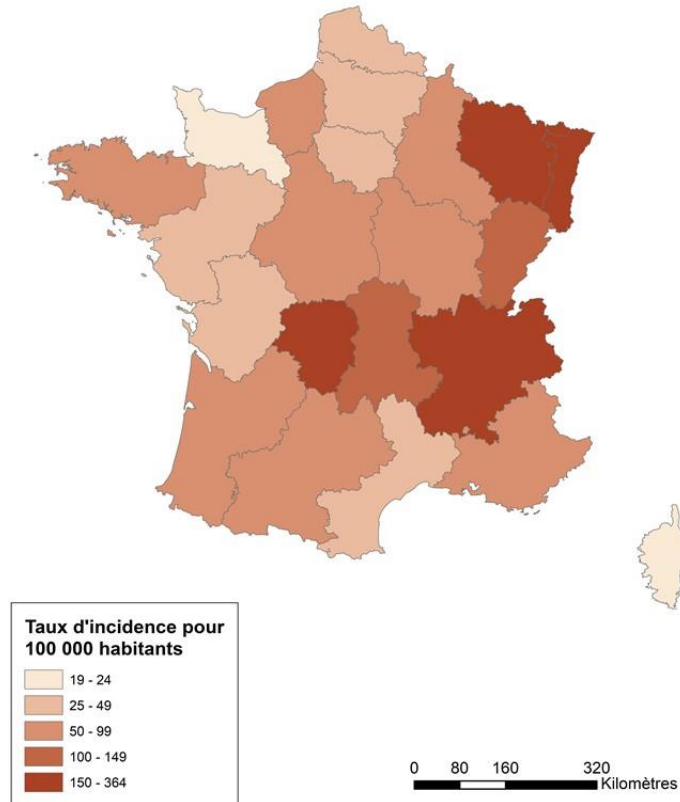


Figure 23 : Incidence de la borréliose de lyme entre 2017-2021 en France métropolitaine par les réseaux sentinelles (59)

Le diagnostic

Il est avant tout clinique par identification de l'érythème migrant. La culture est une méthode biologique de référence avec une spécificité de 100% mais une sensibilité qui va être diminuée en raison du risque de contamination par d'autres agents pathogènes. Le milieu de culture utilisé est un BSK enrichi à une température de 33°C. Les résultats des cultures prennent entre 2 et 8 semaines et s'observent sur un microscope à fond noir ou à contraste de phase.

On peut aussi effectuer après prélèvement de sérum ou liquide céphalo-rachidien (LCR) la détection d'anticorps (Ac) immunoglobulines M (IgM) et immunoglobulines G (IgG) dans le sérum du patient via ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Il existe une parenté antigénique avec d'autres spirochètes qui peut expliquer des sérologies faussement positives chez les patients porteurs d'anticorps contre la syphilis et la leptospirose. La sensibilité de ce test est beaucoup plus importante au bout de plusieurs mois qu'en phase précoce (plus de 90% à 6 semaines contre 30% à 2 semaines). En cas d'ELISA positif ou douteux, on peut faire une confirmation par une technique d'immunoempreinte le Western Blot (WB) qui possède une meilleure spécificité.

Dans le cas d'une neuroborréliose, il est plus que recommandé de faire une détection d'anticorps dans le sang mais également le LCR permettant d'affirmer l'atteinte du système nerveux central. L'amplification génique (PCR) pour la recherche d'ADN spécifique de *Borrelia burgdorferi* peut également être mise en œuvre car il existe de nombreux diagnostics différentiels (*Tableau X*).

Il est noté que la présence d'Ac anti *Borrelia* dans le sang ne protège pas d'une réinfection à *Borrelia burgdorferi sensu lato* en raison de la variabilité des souches.

Situation clinique	Examens complémentaires	Signes dans les neuroborrélioses	Diagnostic différentiel
Méningo-radculite	IRM médullaire Ponction lombaire	Prise de contraste radiculaire, ou leptoméningée	Compression de racine(s) nerveuse(s), méningo-radculite due à d'autres germes
Polyneuropathie	EMG	Jamais une polyneuropathie symétrique distale longueur dépendante	Autres causes plus fréquentes de polyneuropathie
Encéphalites aiguës ou subaiguës	IRM cérébrale Ponction lombaire	Index anticorps LCS/sérum	Encéphalite herpétique, encéphalite à tiques
Atteintes cérébro-vasculaires	TDM ou IRM cérébrale	Infarctus cérébraux lacunaires	Accident vasculaire cérébral athéromateux ou cardio-embolique
Encéphalopathie chronique	Evaluation cognitive IRM cérébrale Ponction lombaire		Démence dégénérative et troubles apparentés

IRM : imagerie par résonance magnétique

EMG : électromyogramme

TDM : tomodensitométrie

Tableau X : Diagnostic différentiel de la maladie de Lyme (56)

La clinique

Le taux de transmission est de l'ordre de 7 à 10 % mais il est accru s'il s'agit d'une nymphe et si la durée d'attachement de la tique se prolonge. Il n'y a pas de temps minimal qui garantisse l'absence de contamination. La transmission de la bactérie est maximale après 72 heures d'attachement de la tique. Chaque espèce présente un tropisme préférentiel :

- *B. afzelii* occasionne la plupart des atteintes dermatologiques
- *B. garinii* provoque surtout des atteintes neurologiques, des lymphocytomes borréliens
- *B. burgdorferi sensu stricto* est responsable des atteintes articulaires.

Classiquement, il n'y a pas de fièvre après la pique, mais l'évolution peut être transitoire, récurrente ou chronique.

Premièrement, on retrouve une phase clinique primaire ou précoce qui comprend une réaction locale quelques heures jusqu'à deux jours après la morsure de tique différenciable d'un érythème migrant par son apparition soudaine et son déclin rapide. La lésion n'excède pas un centimètre et ne s'étend pas. Puis on peut retrouver un érythème migrant (*figure 24*). C'est une lésion maculopapuleuse érythémateuse, apparaissant de quelques jours à trente jours après la morsure de la tique infectante, centrée sur le point d'inoculation. Elle est d'au moins 5cm de diamètre, de couleur rose-rouge, de forme circulaire et s'étend de façon centrifuge tandis que son centre s'éclaircit. Il est légèrement chaud mais indolore et non induré et disparaît spontanément en 3 à 4 semaines voir une semaine sous traitement. Les autres symptômes perçus sont de légers symptômes pseudo-grippaux avec une asthénie modérée et des myalgies.



Figure 24 : Visualisation d'un érythème migrant suppuré (60)

La phase secondaire de dissémination précoce comprend plusieurs formes diverses et variées. Il existe le lymphocytome borrélien (1%, d'apparition tardive jusqu'à 10 mois post infection) qui se décline sous forme de nodule ferme et plaque rouge/brunâtre/violacé au niveau de l'oreille chez les moins de 12 ans ou au niveau du mamelon chez l'adulte et assez douloureux occasionnant des démangeaisons (*figure 25*). Une antibiothérapie pendant 3 semaines permet d'y mettre fin cependant en cas d'inefficacité une exérèse peut être envisagée. Dans de très rares cas, des localisations atypiques existent tels que le scrotum/nez/bras/épaule.



Figure 25 : Lymphocytome borrélien dans la maladie de Lyme (61)

La seconde forme est la neuroborréliose précoce (semaines ou mois post infection) qui se traduit par une méningite aseptique, une radiculite, ou une parésie des nerfs crâniens (triade classique du syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth). La méningite est plus fréquente chez les enfants que les adultes, accompagnée de céphalées modérées qui fluctuent. La radiculite (1 à 12 semaines post-morsure) plus chez les adultes mais disparaissant spontanément en 6 mois occasionne des douleurs au premier plan atteignant un plafond en quelques jours voir quelques heures et peut engendrer des déficits moteurs et sensitifs.

Tous les nerfs crâniens peuvent être atteints à l'exception du nerf optique. Pour le nerf facial, sa traduction est une forme de paralysie faciale presque exclusivement chez les enfants (90 % contre 20% chez les adultes) qui régresse en 1 à 2 mois.

La cardite, très rare, touche les structures cardiaque à l'exception des valves, se manifeste surtout par des troubles de la conduction comme un bloc auriculo-ventriculaire (BAV), une alternance bradycardie tachycardie pouvant nécessiter l'utilisation de stimulateurs cardiaques transitoires. La manifestation d'une péricardite est également possible dans environ 20%.

Les manifestations rhumatologiques d'arthrites de l'appareil locomoteur qui peuvent être observées entre 2 semaines et 2 ans après une morsure de tiques sont communes. Il y a des symptômes d'allures grippales et des douleurs aux petites articulations sous forme d'une oligo-arthrite (genou, coude, tibio-astragaliennne) qui évoluent par poussées régressives comme un épanchement important ou des signes inflammatoires. Le kyste poplité est une complication fréquente.

Le stade tertiaire de la maladie de Lyme regroupe également plusieurs formes comme l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) illustrée dans la *figure 26*. Dans un délai de 6 mois à 8 ans après une morsure, il s'agit d'une phase inflammatoire caractérisée par des tuméfactions cutanées indurées rouges à violacées, nodulaires ou en forme de plaques, situées au niveau des extenseurs des extrémités. Occasionnellement ces lésions peuvent également apparaître au niveau de la face ou du tronc. La surface cutanée se modifie avec une peau fine « en papier à cigarette », caractérisée par une visibilité marquée du réseau veineux sous-jacent, une hypo ou hyperpigmentation, un prurit, des hyperesthésies et des paresthésies. Une guérison de la maladie par traitement antibiotique peut être obtenue au stade précoce de la maladie, alors qu'au stade tardif on ne pourra en général que retarder ou stopper la progression.



Figure 26 : ACA du dos des mains (62)

L'arthrite de Lyme chronique consiste au développement d'une oligo ou d'une monoarthrite des grosses articulations, survenant après des mois voire des années. La neuroborréliose chronique est très rare se caractérisant par une encéphalomyélite progressive (atteinte méningé isolée, marche ataxo-spasmodique, parésie des nerfs crâniens, dysfonction vésiculaire, déficits cognitifs) ou encore une polyneuropathie axonale (douleurs radiculaires, paresthésies distales).

Enfin, le syndrome post Lyme est une association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives comme des troubles de la mémoire et de l'attention.

2.1.2. La rickettsiose : fièvre boutonuse méditerranéenne (FBM ou MSF) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70)

Le premier cas de FBM fut signalé à Tunis en 1910, tandis que l'escarre typique de la maladie a été identifiée à Marseille pour la première fois en 1923. Il s'agit notamment d'une maladie à déclaration obligatoire au Portugal.

L'Agent causal

Il s'agit d'une bactérie à Gram négatif intracellulaire en forme de bâtonnets du genre *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, famille des Rickettsiaceae, ordre des Rickettsiales (figure 27). Sa transmission est transtadiale et transovarienne (plus rarement) en plus de la transmission horizontale classique. Les *Rickettsia* sont de très petites bactéries (1 à 2 micromètres de long), parasites cellulaires stricts non cultivables sur milieux inertes. Cette Bactérie est transmise entre avril et octobre avec des pics courant août par *Rhipicephalus sanguineus* également nommée tique brune du chien, ou *Haemaphysalis leachi*, donnant naissance à une maladie saisonnière. La chaleur d'été favorise la hausse de la transmission (comme en 2007 dans le sud de la France avec des mois d'avril et de mai exceptionnellement chauds).

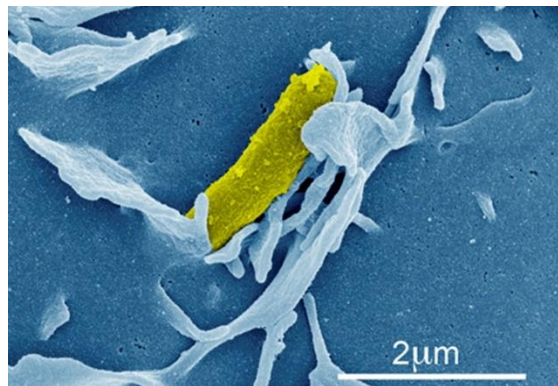


Figure 27 : Visualisation microscopique de Rickettsia conorii (71)

La localisation

Elle s'étend sur le pourtour de la mer méditerranée (France, Espagne, pays du Maghreb, Italie) également plus en Europe centrale (Bulgarie, Roumanie) et en Afrique du Nord (Tunisie, Maroc, Algérie) et dans les zones bordant la mer Noire (Bulgarie). L'incidence de la FBM peut augmenter avec des températures plus élevées, des précipitations plus faibles et une diminution du nombre de jours de gel au cours de l'année passée. De plus la hausse du tourisme a entraîné l'importation de cas dans des zones non endémiques (figure 28).

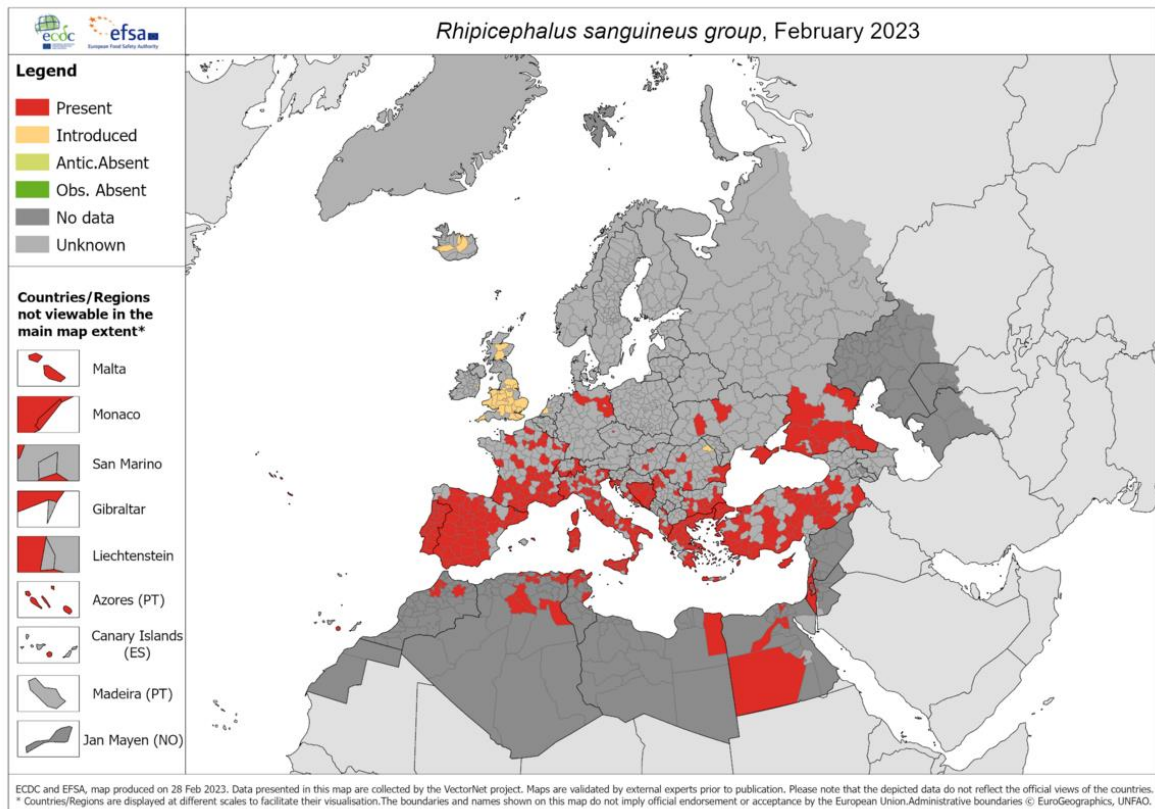


Figure 28 : Répartition européenne de *Rhipicephalus sanguineus* en Europe en Février 2023 (72)

Le diagnostic

Il est tout d'abord clinique avec l'escarre. On peut utiliser de prélèvements d'escarres cutanés à l'aide d'écouvillon stérile en le tournant vers la base de l'escarre après avoir retiré la croûte avec une compresse humidifiée illustrée dans la *figure 29*. Cette méthode est beaucoup mieux tolérée par le patient et par le clinicien car elle est beaucoup moins invasive qu'une biopsie cutanée classique. On observe souvent des anomalies biologiques non spécifiques sur le bilan biologique telles qu'une thrombopénie, une leucopénie, parfois une hyperleucocytose voir dans un deuxième temps une cytolysé hépatique. D'autres anomalies biologiques plus rares résultant d'atteintes viscérales des formes sévères peuvent apparaître comme une hyponatrémie, hypocalcémie, hypoprotidémie, insuffisance rénale, ou des troubles de la coagulation. Le dosage du taux de la protéine C réactive (CRP) est augmenté.

Une confirmation biologique via une technique sérologique d'immunofluorescence indirect est le plus souvent envisagée. Le sérum du patient contenant les Ac est ajouté sur une lame avec des antigènes de Rickettsies fixés. Les Ac sont ensuite détectés par un marqueur à la fluorescéine. Il faut prélever 2 sérums à 7-10 jours d'intervalle car c'est à partir de ce moment que l'on peut détecter les IgM et les IgG. Une séroconversion avec des titres seuil d'IgM > 64 et d'IgG > 128 sont indicatifs de la pathologie dans des zones endémiques alors que des seuils d'IgM > 32 et d'IgG > 64 suffisent dans des zones non endémiques. La présence d'IgM ou une augmentation significative du titre des anticorps par 4 du titre IgM et des IgG entre les sérums aigüe et convalescents prélevés à 2 voire 4 semaines d'intervalles signent également le diagnostic.

Une culture bactérienne avec une coloration de Gimenez ou Giemsa n'est pas effectuée en routine. Les techniques de PCR et de Western Blot sont également possibles, tout comme une immunocoloration (après fixation sur du formol ou enrobage en paraffine des échantillons prélevés).



Figure 29 : Prélèvement d'escarre cutané à l'aide de l'écouvillon (73)

La clinique

20h de fixation sont nécessaires pour transmettre le pathogène. L'incubation asymptomatique est d'environ 6 jours en moyenne mais elle peut durer entre 1 et 16 jours. Passé ce délai, une fièvre brutale de 39°C avec asthénie, myalgies, céphalées intenses et rebelles aux antalgiques, nausées et vomissements apparaissent.

Une escarre caractéristique en forme de tache noire (*figure 30*) assimilée entourée d'une zone rouge plus ou moins inflammatoire au point de morsure (75% des cas) avec adénopathie satellite est typique de la FBM. Elle touche plus les parties inférieures du corps chez l'adulte, et supérieure chez l'enfant (tête, cou, pavillon auriculaire).



Figure 30 : Escarre multiples suite à une piqure de tique dans le cadre d'une FBM (67)

Vient ensuite une éruption maculopapuleuse à J4 (*figure 31*) qui débute sur le tronc avant de s'étendre aux différents membres du corps en 3 jours. Seule la face reste non marquée. Dans une moindre mesure l'éruption peut se manifester sous forme de pétéchies (moins de 6%).

De très rares formes ophtalmiques existent de type conjonctivite, rétinopathie, ou dans des formes plus avancées on peut retrouver le syndrome oculoglandulaire de Parinaud (conjonctive granulomateuse, hypertrophie des ganglions lymphatiques sous mandibulaires), ce fut par exemple le cas pour un jeune espagnol après contamination direct au niveau de l'œil suite à l'écrasement d'une tique arrachée sur son chien.

Dans certains cas, on peut retrouver une forme sévère avec des complications comme l'insuffisance rénale aigue, des atteintes pancréatiques, spléniques, cardiaque (myocardite et fibrillation auriculaire) et des troubles neurologiques (infarctus cérébral et méningo-encéphalite) pouvant mettre le pronostic vital en jeu du patient.

Les Rickettsies pathogènes infectent et se répliquent dans les cellules endothéliales vasculaires tapissant les capillaires, les artérioles et les veinules. Leur tropisme envers l'endothélium micro vasculaire entraîne une activation des cellules endothéliales, une inflammation disséminée et une altération des fonctions vasculaires, consistant en une intégrité vasculaire compromise, une perméabilité accrue et une perte du rôle de barrière. La vascularite (inflammation de la paroi des vaisseaux) en résultant se manifeste par les atteintes organiques précédemment citées.

Il est à noter que les formes bénignes sont plus souvent présentes chez les enfants alors que les formes graves plus souvent chez les personnes âgées, les immunodéprimées, les diabétiques et les personnes atteintes d'alcoolisme chronique, ou avec un déficit en G6PD (glucose 6 phosphate déshydrogénase) tout comme les traitements aux fluoroquinolones qui peuvent majorer la sévérité de l'infection.



Figure 31 : Eruption maculopapuleuse d'une FBM (73)

On peut citer d'autres maladies transmises par des Rickettsia comme rickettsia slovaca et raoulti retrouvées chez le Dermacentor responsable de la maladie TIBOLA également nommée DEBONEL pour DErmacentor BORne Necrosis Erythema Lymphadenopathy que l'on ne traitera pas dans cette thèse.

2.1.3. L'encéphalite à tique (TBE) ou méningo-encéphalite verno estivale (MET)

(74) (75) (76) (77) (63) (78) (79) (80)

Il s'agit d'une infection virale, causée par les tiques, du système nerveux central la plus importante en Europe et en Russie. Elle est immunisante et à déclaration obligatoire en France (depuis le 12 mai 2021), Autriche, dans les Etats- baltes, République tchèque, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Norvège, Pologne, Russie, Slovaquie, Slovénie, Suède et Suisse. En France, son incidence augmente, il y a notamment eu une épidémie au printemps 2020 dans le département de l'Ain. Il s'agit d'une maladie émergente à surveiller dans les prochaines années notamment favorisée par les flux migratoires et l'ouverture sur le monde.

L'agent causal

Il s'agit d'un virus à ARN simple brin, de très petite taille (80 nm de diamètre) du genre Flavivirus de la famille des Flaviviridae et responsable de la MET ou de la « tick born encephalitis » dite TBE principalement durant la période de mai à octobre avec un pic surtout au printemps (*figure 32*). L'infection est causée de façon principale par la pique d'*Ixodes Ricinus* en Europe et par co-alimentation entre tiques sur l'hôte réservoir principalement de petits rongeurs du genre *Apodemus* et *Myodes* qui sont également amplificateurs du virus. Les autres hôtes majoritaires sont les cervidés et les oiseaux. C'est plus *Ixodes Persulcatus* qui est incriminée dans les régions sibériennes et asiatiques.

La TBE peut aussi être due à la consommation de lait cru de chèvre, de brebis ou de vache et occasionne des « fièvres de lait diphasiques » que l'on peut facilement éviter via la pasteurisation ou en faisant bouillir le lait.

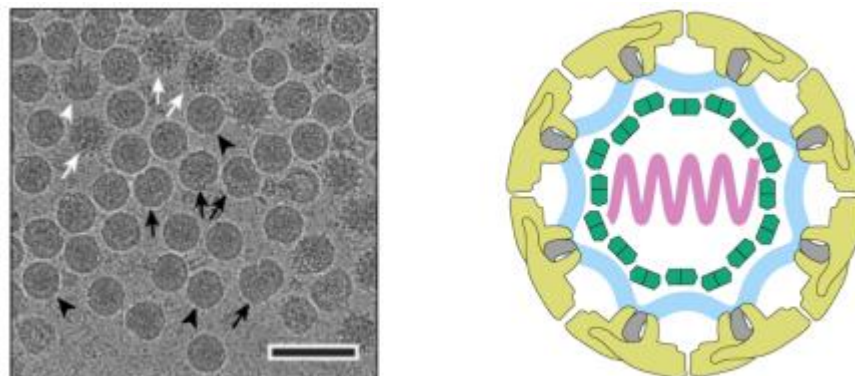


Figure 32 : Structure virale du virus de l'encéphalite à tique (TBEV) (81)

La localisation

Cette maladie se retrouve surtout dans l'hémisphère Nord du monde avec :

- Un sous type sibérien (S-TBEV) pour l'Oural, la Sibérie et l'extrême Est de la Russie qui sont souvent à l'origine de TBEV chronique, récemment retrouvé en Finlande
- Un sous type européen (W-TBEV) qui suit une évolution biphasique (*figure 33*)
- Un sous type asiatique ou extrême oriental (FE-TBEV) pour la Chine, le Japon, une partie de la Russie et qui est le plus dangereux (taux de mortalité jusqu'à 35%) du à son tropisme particulièrement fort pour les neurones de l'hôte.

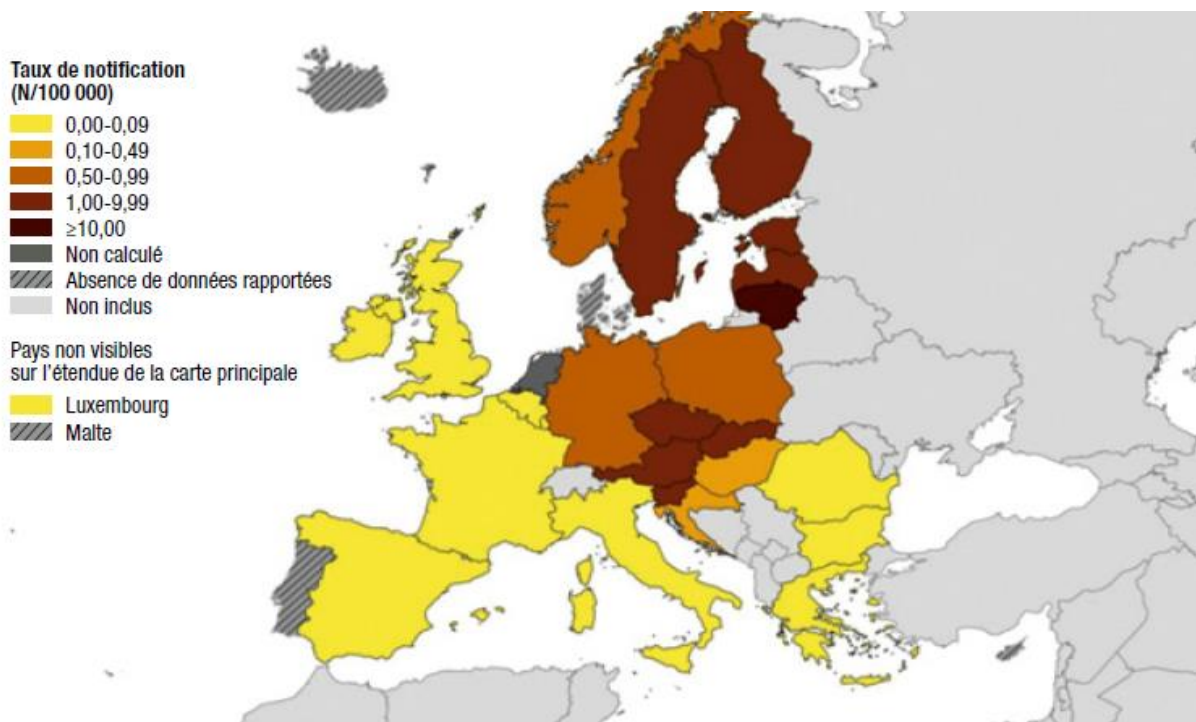


Figure 33 : Répartition des cas d'encéphalites à tiques par pays pour 100 000 habitants en 2019 dans l'union européenne (82)

Les massifs forestiers sont les plus touchés. La prévalence de cette maladie est beaucoup plus élevée à l'est de l'Europe qu'à l'ouest (notamment en Pologne). Aujourd'hui, elle n'est responsable que d'un nombre limité de cas en France mais très présente dans toute l'Europe et gagne du terrain.

Il s'agit le plus souvent des nymphes qui entraînent une contamination d'avril à octobre (pics en mai) car leur nombre est supérieur à celui des formes adultes. En France, son bassin de localisation est principalement en Alsace. Les promenades du chien et des activités de loisirs ont été identifiées comme des facteurs de risque important pour l'homme de contracter une infection par ce virus. Être

propriétaire d'un chien dans une zone d'endémie augmente le risque d'être piqué par une tique simplement en raison du temps passé à l'extérieur, de l'exposition accrue par rapport aux personnes qui ne promènent pas de chien (figure 34).

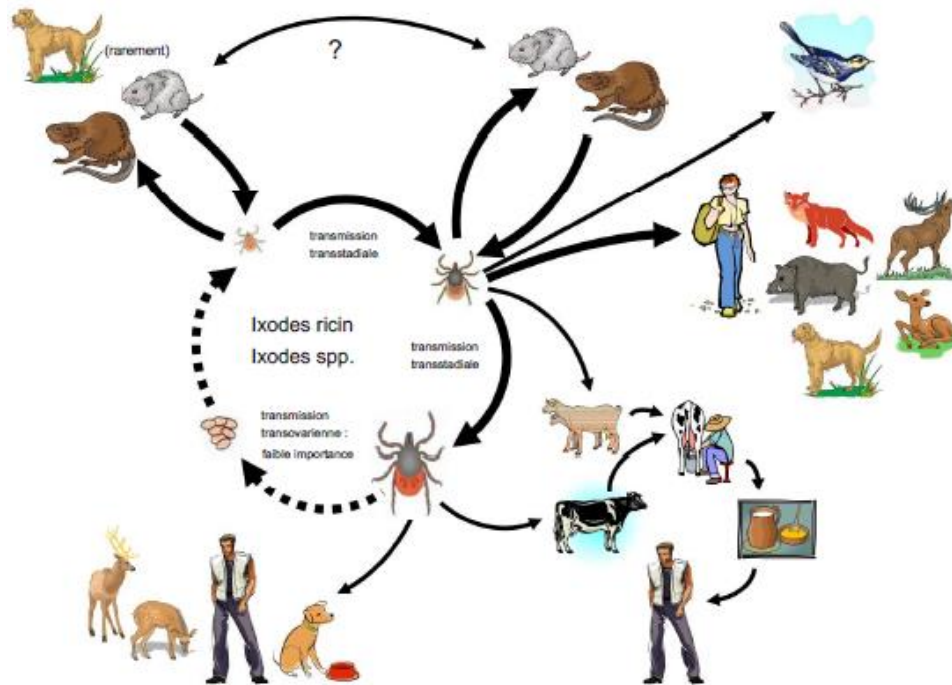


Figure 34 : Cycle de transmission du virus de l'encéphalite à tiques (74)

Le diagnostic

Le TBEV est classé comme agent de niveau 3 de sécurité biologique, de ce fait toutes les procédures impliquant des échantillons biologiques doivent être effectuées selon des règles strictes de sécurité. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et la ponction lombaire sont souvent utilisées pour mettre en évidence une méningite lymphocytaire. Le test sérologique ELISA pour la mise en évidence de la présence d'IgM et IgG dans le LCR et le sérum sont également réalisés. La multiplication par 4 du taux d'Ac IgG dans le sérum pris à 2 semaines d'intervalle confirme le diagnostic. Un diagnostic précoce en détectant uniquement le taux d'IgM (apparaissant entre 0 et 6 jours) est discutable et le taux d'IgM peut tout de même persister jusqu'à 10 mois chez des personnes vaccinées ou infectées antérieurement. La Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) ou la Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-qPCR) sont couramment utilisées pour détecter l'ARN viral avant l'apparition des Ac.

La dissémination hématogène du virus permet d'infecter différents organes, notamment le système réticulo-endothélial (rate, foie, moelle osseuse) mais également de traverser la barrière hémato-encéphalique pour envahir le système nerveux central provoquant ainsi une inflammation, une lyse ainsi qu'un dysfonctionnement cellulaire. L'utilisation d'IRM à haute résolution est devenue un outil de référence pour identifier les atteintes cérébrales.

La clinique

L'incubation est de 1 à 2 semaines La transmission du virus à l'hôte impose que la tique reste fixée à la peau au moins pendant 48 à 72 heures. Plus le nombre de morsure est élevée plus le taux d'infection est important. Dans la majorité des cas l'infection est asymptomatique. Cependant, en cas de signes cliniques, on retrouve un syndrome grippal primaire soudain (céphalées, myalgies, arthrites) accompagné de nausées, vomissements qui peuvent durer 4 jours. Cette phase peut révéler lors d'un bilan sanguin une thrombopénie, leucopénie, hyperalbuminorachie (hausse du taux d'albumine dans le LCR) ainsi qu'une cytolyse hépatique (hausse des transaminases ALAT et ASAT). Puis 2 phases peuvent en résulter. Soit une convalescence dans laquelle il n'y a pas de rechutes avec un retour à la normal chez le patient, soit une amélioration transitoire (8 jours) qui conduit à des troubles neurologiques secondaires (40 à 50%) d'une durée de 1 à 3 semaines. Ces derniers sont représentés par une méningite lymphocytaire aseptique (*figure 35*). Elle se manifeste par le biais d'une fièvre sévère avec ataxie (trouble de la coordination des mouvements) et des troubles cognitifs de type trouble de la concentration, de la mémoire et du langage, confusion, irritabilité, tremblements. Elle est illustrée par le tableau d'une encéphalomyélite c'est-à-dire une fièvre élevée résistante aux antipyrétiques avec des tremblements aux extrémités, plus ou moins une fasciculation de la langue (contraction musculaire), des sueurs profuses et un nystagmus (mouvements involontaires et saccadés des yeux) dont la régression survient généralement en 3 à 6 jours. La forme la plus sévère que l'on peut voir et qui touche préférentiellement les personnes âgées de plus de 60 ans est la méningo-encéphalomyélite avec l'apparition d'une parésie (faiblesse musculaire) 5 à 10 jours post rémission dont la traduction est une paralysie flasque du cou et du haut du corps, une paralysie des nerfs crâniens et des muscles respiratoires, pouvant entraîner la mort en 5 à 7 jours en cas d'œdème cérébrale. Il existe une forme chronique rapportée par études sur des patients en Russie et Sibérie. Elle se manifeste soit par une épilepsie, une névrite progressive du plexus de l'épaule, une maladie de Parkinson, une atrophie musculaire progressive pouvant causer la mort ou soit par une hyperkinésie (état d'hyperactivité) et un syndrome épileptoïde.

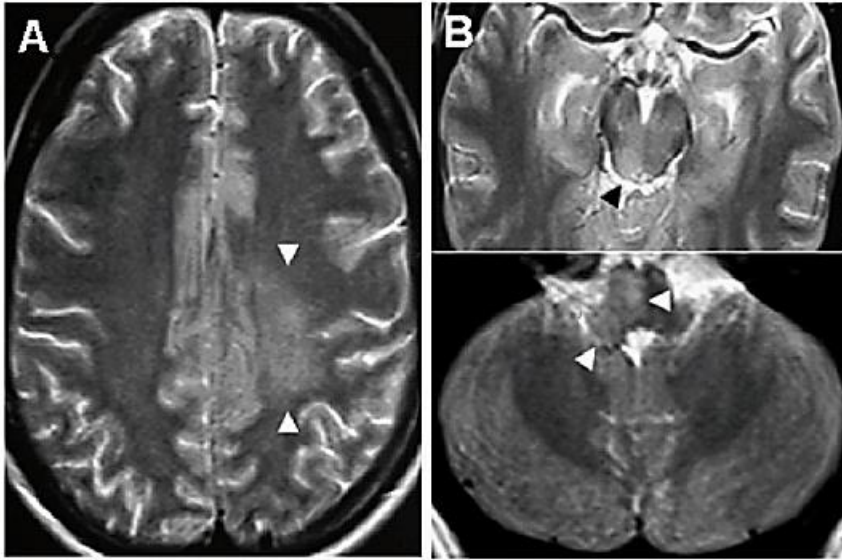


Figure 35 : Résultat d'une neuro-imagerie dans une TBE sévère* (83)

**présence d'une méningo encéphalite avec lésion du centre semi ovale gauche (flèche de gauche), du colliculum tecti inferieur droit (flèche haute de droite) et du bulbe rachidien droit (flèche basse de droite.)*

2.1.4. La tularémie (84) (85) (63) (86) (87) (88)

Il s'agit d'une pathologie cosmopolite à déclaration obligatoire. Sa bactérie est considérée comme potentiellement utilisable à des fins malveillantes. Dans le contexte d'un plan de prévention des risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques (NRBC) la surveillance nationale de la tularémie a été mise en place en France en 2002. Chaque cas de tularémie doit être notifié à l'Agence Régionale de Santé (ARS). L'incidence rapportée sous-estime l'incidence réelle, en raison d'une sous-notification et d'un sous-diagnostic des infections. Par conséquent, des efforts sont nécessaires pour favoriser la connaissance et la reconnaissance de la maladie et de ses modalités de diagnostics par les médecins. Les principales sources de contamination actuelle en France sont les lièvres, les morsures de tique et les loisirs de plein air. La faible dose infectieuse, la dispersion facile avec l'aérosolisation et la capacité d'induire une maladie mortelle en font un agent potentiel de guerre biologique d'où le fait qu'elle soit classée par le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) des Etats-Unis comme une arme biologique de catégorie A.

L'agent causal

Il s'agit d'une bactérie de type petit coccobacille intracellulaire aérobie stricte non mobile, non sporulé, Gram-négatif isolé pour la première fois en Californie en 1912 dans le comté de Tulare. On la nomme *Francisella tularensis* avec deux sous-espèces :

- *Francisella tularensis tularensis* virulent retrouvé aux Etats unis (responsable de « la fièvre du lapin ») avec un taux de mortalité pouvant atteindre 20%.
- *Francisella tularensis holarctica* moins agressif retrouvé en Europe avec un taux de mortalité inférieur à 3%.

Ixodes ricinus et le *Dermacentor* sont les tiques les plus incriminées (impliqué dans 15 % de la transmission de la maladie). Les hôtes les plus communs sont les lièvres, rats musqués, certains rongeurs comme les campagnols, souris, mais aussi de animaux domestiques comme le chien, chat, mouton, porcs ou chevaux. La tularémie peut se transmettre via :

- Contact direct de la peau avec des animaux infectés, le sol, le matériel contaminé (clous, lame par exemple) ou des éclaboussures projetées dans l'œil (porte d'entrée conjonctivale)
- Ingestion d'aliments ou d'eau contaminés
- Inhalation d'aérosols contaminés dans les laboratoires, inhalation de poussières (fourrages, litières) ou de laines contaminées par des animaux infectés
- Morsures d'arthropodes (tiques), ou piqûre d'insectes (moustiques, mouches).

La localisation

Elle est présente en France dans les périodes plutôt froides de l'année c'est-à-dire automne hiver de novembre à février et dont le réservoir principal (quasi-totalité) est le lièvre. Les populations les plus exposées en France sont les agriculteurs ou éleveurs ou forestiers. *Francisella tularensis holarctica* est l'espèce la plus présente sur le territoire français et particulièrement en forêt, et le nombre de cas augmente de manière constante depuis quelques années d'après Santé Publique France (figure 37).

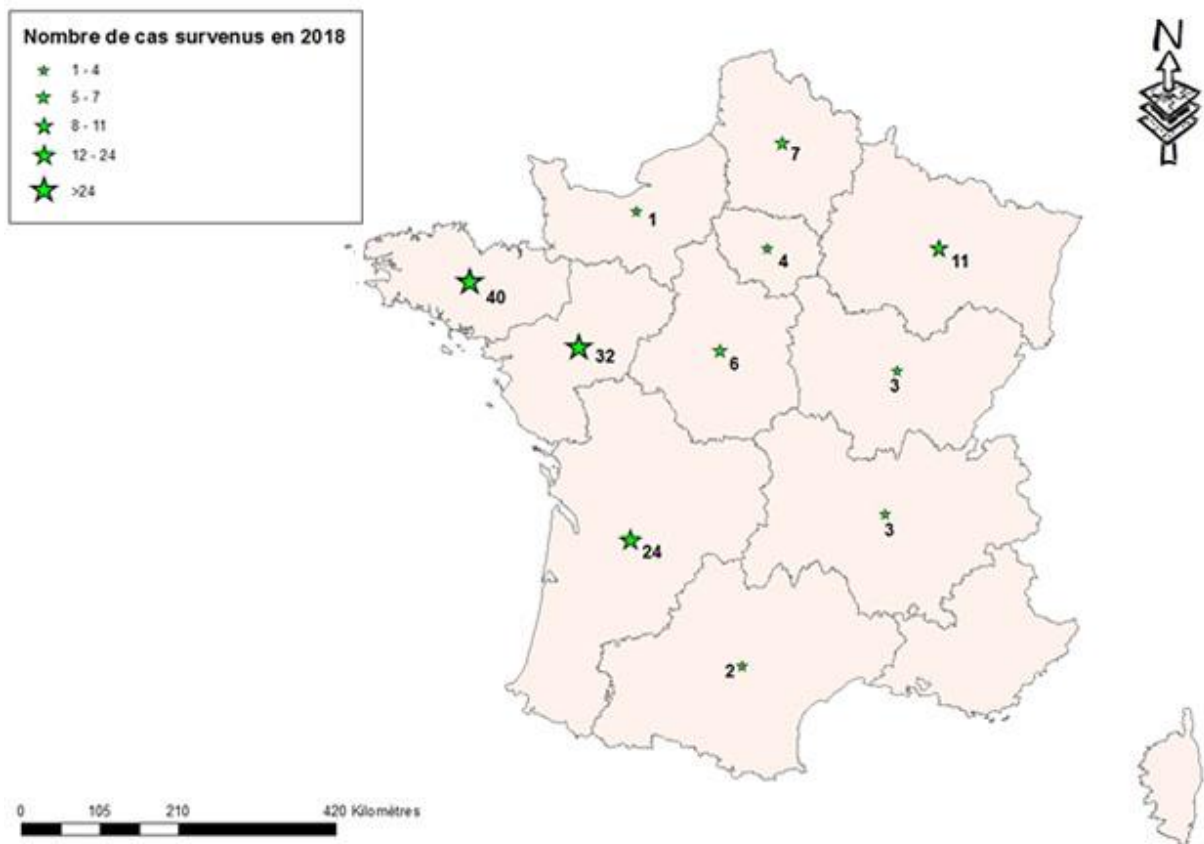


Figure 36 : Incidence des cas de tularémie par région en France en 2018 d'après Santé Publique France* (89)

Le diagnostic

Une sérologie par immunofluorescence indirecte ou micro agglutination répétée à au moins deux semaines d'intervalle peut être effectuée. Les anticorps apparaissent tardivement d'où l'utilisation de 2 sérums pour mettre en évidence une séroconversion ou une multiplication par 4 au minimum des titres sérologiques d'Ac anti *Francisella tularensis*. Ces techniques ont pour caractéristiques :

- Test micro-agglutination : détecte surtout les IgM, il faut un titre seuil > ou égal à 160
- IFA : détecte les 2 classes d'immunoglobulines IgM et IgG à partir de la troisième semaine
- ELISA : détecte les Ac à partir de la deuxième semaine à partir d'extrait de lipopolysaccharides de *Francisella tularensis* (moins de 20% à la première semaine contre quasi 100% à la troisième semaine)

Le diagnostic bactériologique direct est délicat. Il est capital de prévenir le laboratoire de la suspicion d'un diagnostic de tularémie car la culture de cette bactérie nécessite des précautions particulières (laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 « NSB3 » : hotte microbiologique et équipement de type sur-blouse, gants, lunettes, charlotte et masque de protection). Un écouvillonnage de l'ulcère d'inoculation par ponction ou biopsie est effectué puis mis en culture sur des milieux de type gélose chocolat PVS ou Polyvitex (*figure 37*) pendant une durée qui peut aller jusqu'à 10 jours. Une coloration de Gram peut être effectuée à la suite de la culture. Une PCR à partir d'un échantillon (biopsies ganglionnaires, écouvillonnage, pus) peut aussi s'effectuer. Plus récemment la spectrométrie de masse MALDI-TOF se voit utilisée comme outil pour l'identification et le typage rapide des souches de *Francisella*.

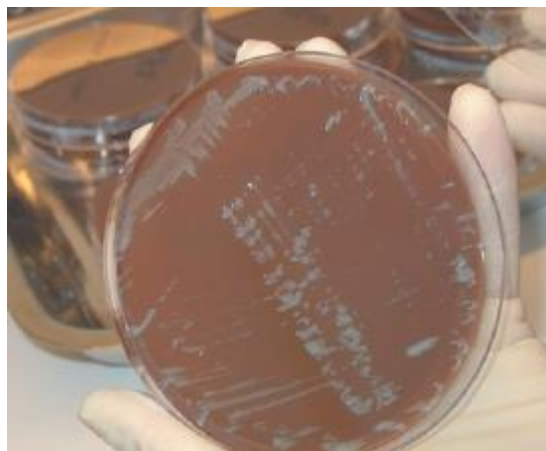


Figure 37 : Aspect des cultures sur gélose chocolat Polyvitex® (BIORAD®) après plus de 48h d'incubation à 37°C (85)

La clinique

La période d'incubation dure 3 à 5 jours mais peut varier entre 2 et 15 jours. La forme clinique de la maladie est généralement en lien avec le type de contamination. La bactérie se propage à travers le système lymphatique et jusqu'aux ganglions lymphatiques drainants pour ensuite se disséminer dans les différents organes. On retrouve un début brutal avec une fièvre ondulante avoisinant les 40°C, associée à des frissons, céphalées, nausées ou vomissements voir une hépatosplénomégalie.

Il existe différentes formes de tularémies connues (*figure 38*). Premièrement la forme ulcéro-glandulaire la plus fréquente (80%). Lors d'une piqûre de tique, un ulcère est retrouvé au niveau des membres inférieurs ou dans une région péri-anale (50% des cas), au tronc (30%) ou à la tête (10%). Il y a aussi la présence d'adénopathies axillaires. D'abord douloureuses, les adénopathies s'indurent puis suppurent dans 20 à 30 % des cas avec une fistulisation de la peau. Les associations classiques sont des adénopathies axillaires ou épitrochléennes (au niveau du coude) et une ulcération cutanée de la main (*figure 39*). Chez l'enfant, la tête et le cou sont fréquemment les zones d'adénopathies atteintes alors que chez l'adulte il s'agit plus de la zone inguinale (au niveau de l'aîne). Il existe également une forme glandulaire de la tularémie mais sans ulcération. Il existe aussi une forme oropharyngée qui prend les caractéristiques d'une angine à streptocoque, une angine de Vincent, une mononucléose infectieuse ou une forme digestive avec une colite grave et des douleurs abdominales. On retrouve un mal de gorge aigu et une forte fièvre, une inflammation persistante des ganglions lymphatiques (grave en cas d'abcès) et des tissus mous avec des lésions de suppurations. Il existe une forme oculo-glandulaire associant une conjonctivite purulente unilatérale très douloureuse touchant la paupière inférieure et des adénopathies prétragiques (au niveau du pavillon de l'oreille) ou sous-maxillaires. La forme pulmonaire plus rare peut être très sévère si non traitée et responsable d'un taux de mortalité élevé. Elle se caractérise par une pneumonie aiguë ou subaiguë, des douleurs thoraciques, une dyspnée et la présence à la radiographie d'adénopathies hilaires. Enfin la forme typhoïdique est rare mais fortement mortelle, elle se caractérise par une forte fièvre, nausées, vomissements, inflammation des reins, du foie voir une septicémie sévère avec confusion.

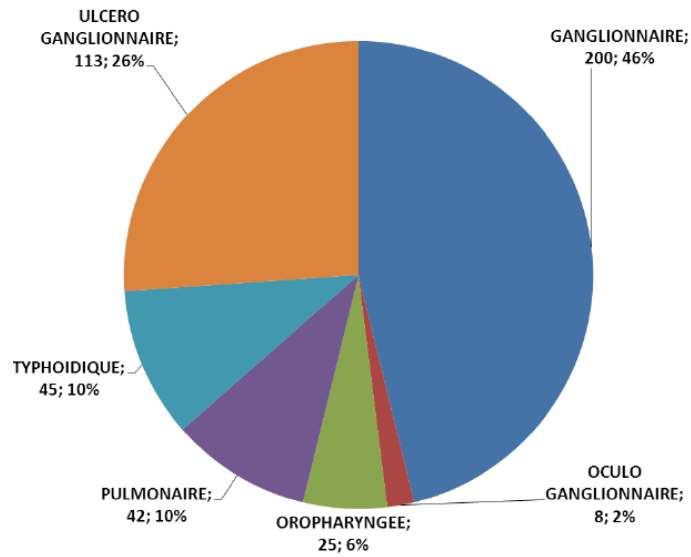


Figure 38 : Distribution des différentes formes de tularémie en France entre 2002 et 2012 (84)



Figure 39 : Chancre de tularémie avec ulcère de la main et du pouce, adénopathie épitrochléenne, adénopathie au niveau du cou chez un enfant (90) (91)

2.1.5. La fièvre Q (92) (93) (94)

La fièvre Q ou fièvre de la requête est une maladie décrite pour la première en Australie en 1937. Classée comme agent de bioterrorisme, elle est devenue une pathologie à déclaration obligatoire

L'agent causal

Il s'agit d'une zoonose fréquente en France causée par *Coxiella burnetii*, qui fait partie de l'ordre des Rickettsiales, familles des Rickettsiaceae. C'est une bactérie intracellulaire stricte Gram négatif mais colorable à la méthode de Gimenez (figure 40). Elle réside dans les cellules myéloïdes et survie à l'intérieur du phagolysosome donc après fusion entre le lysosome et le phagosome, dans un environnement très acide. Elle se maintient très bien et très longtemps dans la paille, le sol après dessiccation et plus de 1 an dans les déjections de tiques déposées sur le pelage des animaux. Cette bactérie est retrouvée chez les tiques dure de type *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Rhipicephalus*. La transmission transtadiale est possible alors que la transmission transovarienne est moins efficace (30%). Une seule bactérie suffit pour infecter un être humain, son pouvoir infectieux est majeur. Les tiques sont à la fois vectrices et réservoirs amplificateurs par multiplication des *Coxiella* dans la lumière digestive et dans les glandes salivaires de la tique. Les autres réservoirs les plus importants sont les petits rongeurs, les bovins, ovins, caprins. Les professions exposées à la fièvre Q sont celles au contact direct des ruminants comme les éleveurs, les vétérinaires, les bouchers.

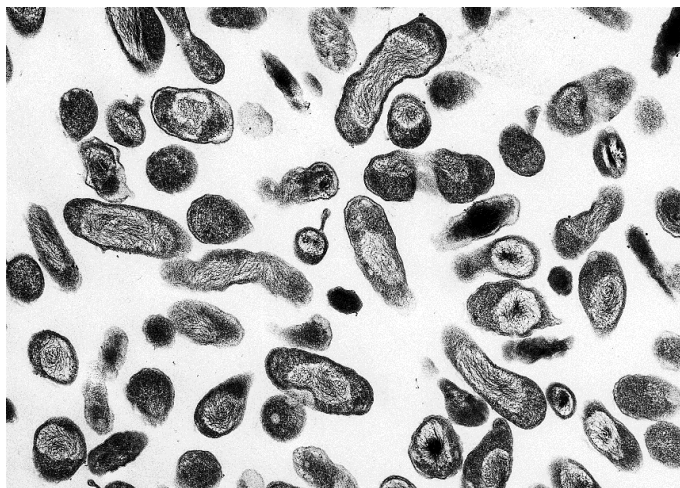


Figure 40 : Image structurale de *Coxiella burnetii* au microscope électronique (95)

La localisation

Des cas sont signalés partout dans le monde, excepté en Nouvelle-Zélande où la zoonose ne serait pas encore identifiée. Elle peut survenir sous forme d'épidémie c'est notamment le cas au pays bas entre 2007 et 2010, dans des Etats d'Afrique ou lors de l'épidémie en Guyane française à Cayenne. Les collines et les forêts tropicales à proximité des maisons sont un facteur favorisant tout comme le contact avec les animaux sauvages.

Le diagnostic

Il se réalise uniquement dans des laboratoires dont le niveau de sécurité est de stade 3. Un diagnostic sérologique avec l'IFA avec une hausse du taux d'AC IgM et IgG d'un facteur de 4 entre deux échantillons de sérums prélevés 3 à 6 semaines d'intervalles peut être effectué. Les AC sont généralement détectés au bout de 15 jours à 3 semaines. Le teste de fixation du complément et l'ELISA sont également utilisés. Une culture à partir de fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains (cellules HEL), sang, LCR, moelle osseuse, valve cardiaque ou l'isolement du germe à partir de biopsies ou de sang humain est aussi envisageable. La détection par PCR sur sérum ou sang EDTA dans les 2 premières semaines devient plus fréquente. (On peut noter l'utilisation de l'immuno PCR comme nouvel outil mais non généralisé). Dans le bilan biologique on retrouve une hausse importante du taux de gamma globulines, un syndrome inflammatoire sévère avec une CRP très élevée, une anémie et thrombocytopenie. L'utilisation précoce de l'échocardiographie transthoracique (ETT), tomographie par émission de positrons (TEP) est également importante en raison des formes pulmonaires que la fièvre Q entraîne (*Tableau XI*).

Tableau XI : Résumé des méthodes diagnostiques (96)

1. Sérologie par immunofluorescence indirecte:		
• Variation antigénique liée à une modification du lipopolysaccharide de surface (LPS)		
• Séroconversion 2-3 semaines après le début des symptômes cliniques		
• Distinction entre la forme aiguë et chronique		
Anticorps contre antigène de phase II		
IgG ≥ 1:200 UI/ml	IgM ≥ 1:50 UI/ml	Fièvre Q aiguë
Anticorps contre antigène de phase I		
IgG ≥ 1:800		Fièvre Q chronique
2. Biologie moléculaire: amplification génomique d'ADN par polymérase chain reaction (PCR)		
• Aiguë: sérum ou sang EDTA, échantillons d'expectorations		
• Chronique:		
– atteinte endovasculaire: valves cardiaques, prothèses, sang EDTA/sérum		
– placenta		
– atteinte hépatique: biopsie du foie		
3. Immunohistochimie		
• Sur des fragments biopsiques		
• Immunoperoxydase (par exemple anticorps mono/polyclonaux)		
4. Culture cellulaire		
• Réalisée uniquement dans certains laboratoires (risque infectieux, faible sensibilité, intracellulaire strict)		
• Culture sur lignées de fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains (HEL)		

La clinique

Classiquement après une incubation jusqu'à 3 semaines, c'est une forme pseudo grippale avec une fièvre carabinée de 40°C et asthénie, frissons, céphalées, myalgies, parfois douleurs au thorax sans érythème qui est évoquée. Une guérison en 1 semaine suivie d'une longue convalescence s'en suit. Il faut surveiller le risque de lymphome. La forme majoritaire déclarée chez le patient est respiratoire comprenant une pneumopathie avec dyspnée, toux sèche et douleur thoracique, épanchement pleural, opacités à la radiographie pulmonaire comme dans la *figure 41*. Les autres formes plus rares sont des hépatites (granulomateuse), méningites à liquide clair, arthrites articulaire sur prothèse ou une infection ostéoarticulaire sans prothèse, pancréatites, endocardites, atteintes valvulaire de l'aorte, myocardite, péricardite (*figure 42*).

Les différentes études ont mis en évidence que les femmes enceintes qui contractent la fièvre Q étaient sujettes aux avortements ainsi qu'accouchements prématurés et aux malformations fœtales (comme l'omphalocèle), l'hydramnios et le retard de croissance.

Il existe une forme chronique (favorisée par une immunodépression) qui comporte :

- Une endocardite en majorité chez des personnes avec des antécédents d'anomalies valvulaires, se manifeste avec un hippocratisme digital, une éruption purpurique, une hépatomégalie, une insuffisance rénale.
- Une atteinte pulmonaire de type fibrose

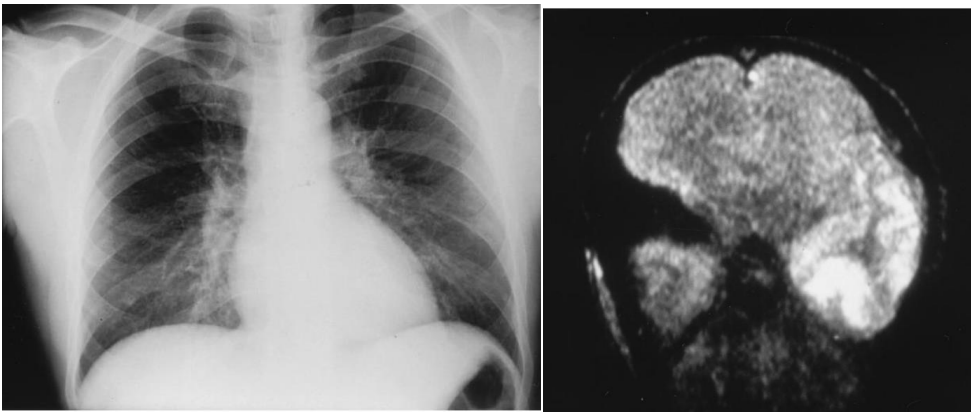


Figure 41 : Radiographie pulmonaire et image par résonance magnétique d'un patient atteint de la fièvre Q (92)

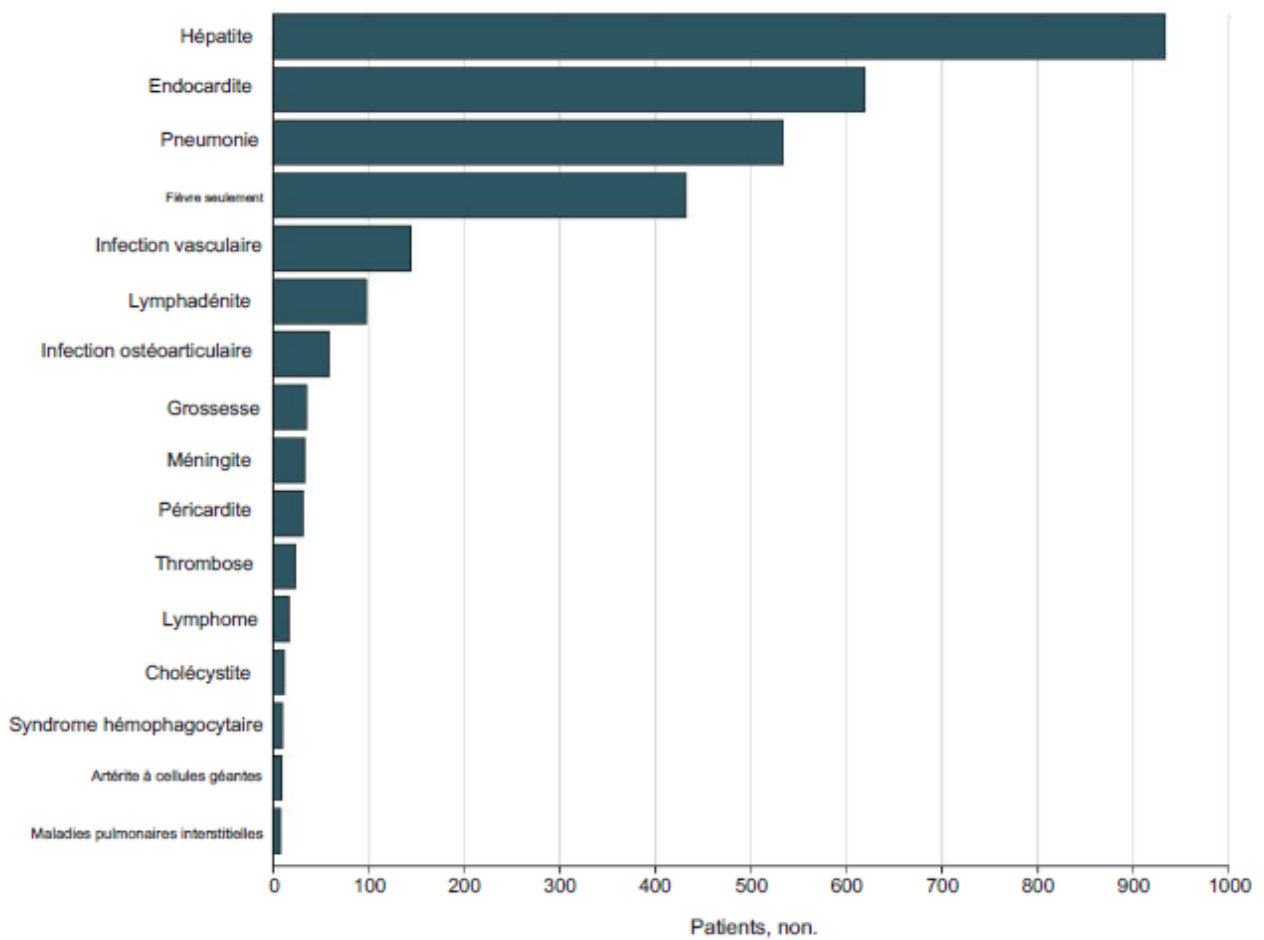


Figure 42 : Présentation clinique de l'infection à *Coxiella burnetii* sur 2434 patients aux sérologies positives (94)

2.1.6. L'anaplasmose granulocytaire humaine (HGA) (97) (98) (63) (66) (99) (100) (101) (102) (103)

Le premier cas de cette maladie a été reconnu aux Etats Unis en 1994 puis en Europe elle a été diagnostiquée en 1997 en Slovénie pour la première fois. L'organisme responsable de cette maladie a d'abord été assimilée à *Ehrlichia chaffeensis* d'où le nom de d'ehrlichiose granulocytaire humaine puis en 2001 elle a été rebaptisée anaplasmose granulocytaire humaine par l'identification du pathogène *Anaplasma phagocytophilum*. Il s'agit d'une maladie émergente aujourd'hui (358 cas en 2000 contre 5655 en 2019 aux Etats-Unis) dont l'incidence risque d'augmenter dans les prochaines années. Les études épidémiologiques d'Europe suggèrent un risque accru chez les professionnels de type travailleurs forestier, les chasseurs, les vétérinaires et les agriculteurs.

L'agent causal

Il s'agit d'*Anaplasma phagocytophilum* qui appartient à la famille des Anaplasmataceae et à l'ordre des Rickettsiales. C'est une petite bactérie Cocci Gram négatif et parasite intracellulaire obligatoire (figure 43). Le vecteur est principalement *Ixodes ricinus* en Europe, *Ixodes pacificus* dans le nord-ouest du pacifique de l'Amérique du nord et *Ixodes scapularis* dans le nord-ouest des Etats-Unis (notamment le Wisconsin). Les larves et formes adultes sont les plus responsables de cette maladie. Les ruminants d'Europe font partie des réservoirs de ce parasite, on retrouve notamment le chevreuil, le cerf, le bison, le chamois, le bouquetin des Alpes ou le mouflon. Il n'existe pas de transmission transovarienne mais une transmission transtadiale importante. La transmission par transfusion sanguin est également possible dans de rares cas.

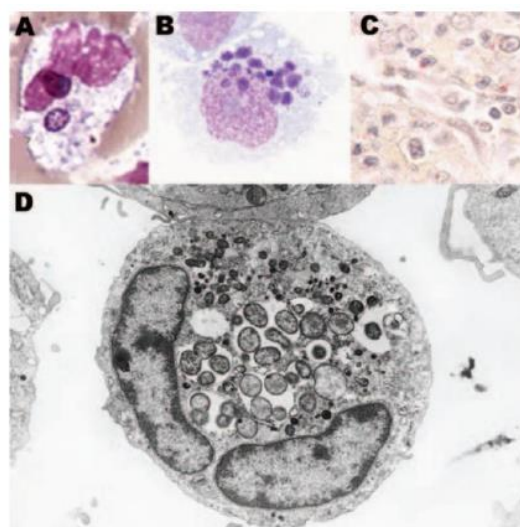


Figure 43 : Visualisation d'*Anaplasma phagocytophilum* dans les neutrophiles (102)

La localisation

On la retrouve de façon très peu répandue dans le grand est de la France et l'Alsace. De l'ouest de l'Europe jusqu'à l'Asie centrale dans un micro habitat humide, les pays les plus à risque mis en évidence sont la Suède, la Norvège, l'Allemagne, la Belgique, la Pologne et la Suisse. Cette bactérie aime les régions tempérées avec un pic de transmission en période estivale entre juin et août dû à une période forte d'activité vectorielle. Elle est également présente en Amérique du Nord.

Le diagnostic

On peut observer au niveau du bilan biologique une leucopénie (environ 60%), une thrombocytopénie (90 %), une anémie modérée, des inclusions caractéristiques dans le cytoplasme des neutrophiles, une élévation modérée des transaminases hépatiques, une élévation de la LDH et une augmentation de la bilirubine et de la CRP.

Anaplasma phagocytophilum infecte les polynucléaires neutrophiles (PNN) des mammifères où il se réplique dans les vacuoles cytoplasmiques dérivées de la membrane cellulaire que l'on nomme morulae. La mise en évidence d'agrégats bactériens (morulae) présents dans le cytoplasme des neutrophiles sur le frottis sanguin peut s'effectuer avec la coloration de Romanowsky, de Giemsa jusqu'à 4-5 jours après le début des symptômes.

La mise en évidence de l'ADN d'*Anaplasma phagocytophilum* par PCR est en revanche une technique sensible et précoce, qui permet la détection de l'ADN bactérien dans le sang ou la moelle osseuse jusqu'à 10 jours après le début des symptômes. C'est donc plus rapide que la sérologie par immunofluorescence indirecte qui permet d'identifier les IgG, marqueurs du « passage » de l'agent, entre 21 et 120 jours après la primo-infection. Il faut une multiplication par 4 du taux d'Ac entre 2 et 4 semaines pour établir la séroconversion.

La clinique

Une période de 24h minimum d'attente de la tique pour transmettre l'infection est nécessaire (figure 44). Les symptômes surviennent 1 à 3 semaines post pique et se manifestent par un syndrome grippal avec asthénie, nausées et vomissements, diarrhées, anorexie, céphalées, fièvre, myalgies et arthralgies. Une conjonctivite plus rarement peut être identifiée. Dans des cas très sévères un engagement de pronostic vital par choc septicémique, détresse respiratoire aiguë, rhabdomyolyse, hémorragies et CIVD (coagulation intravasculaire disséminée), neuropathies ou infections

opportunistes comme une aspergillose ou une candidose est possible. Ainsi, on note un taux de mortalité d'environ 6% favorisé par une prise en charge non adéquat ou l'installation d'une forme grave. Les autres complications qui ont été notées sont aux niveaux rénales, cardiaques et hépatiques ainsi que des complications spléniques (rupture, infarctus, splénomégalie).



Figure 44 : *Ixodes scapularis* attachée à un mollet et transmettant *Anaplasma phagocytophilum* (104)

2.1.7. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) (53) (105) (106) (107) (108) (109) (110)

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo est une infection virale mortelle (entre 5 et 30%) dont la distribution géographique est la plus étendue des maladies virales transmises par les tiques. Elle a été décrite pour la première fois entre 1944-45 lors de la deuxième guerre mondiale suite à l'infection de plus de 200 soldats soviétiques en Crimée. L'infection n'est pas encore présente en France cependant son vecteur est installé et la migration de la maladie dans la partie nord de l'Europe constitue un risque d'émergence pour l'avenir.

L'agent causal

Il s'agit d'un virus enveloppé constitué de 3 ARN simples brins et appartenant au genre Nairovirus de la famille des Bunyaviridae. La tique vectrice est *Hyalomma marginatum* en priorité, mais on retrouve aussi *Rhipicephalus* et *Dermacentor*. La transmission transovarienne et transtadiale permettent la persistance du virus. La pique par une tique est la principale source de contamination mais les fluides corporels infectés (hémorragie du nez, de la bouche, des gencives, du vagin et des sites d'injections) ou les tissus animaux peuvent être contaminants, ou par contact avec un patient atteint de cette pathologie durant la phase aigüe.

Les principaux hôtes vertébrés sont les rongeurs, lièvres hérissons, et animaux domestiques comme les bovins, ovins, caprins, chevaux de façon importante, porcs. Les oiseaux migrateurs jouent un rôle de circulation virale (figure 45).

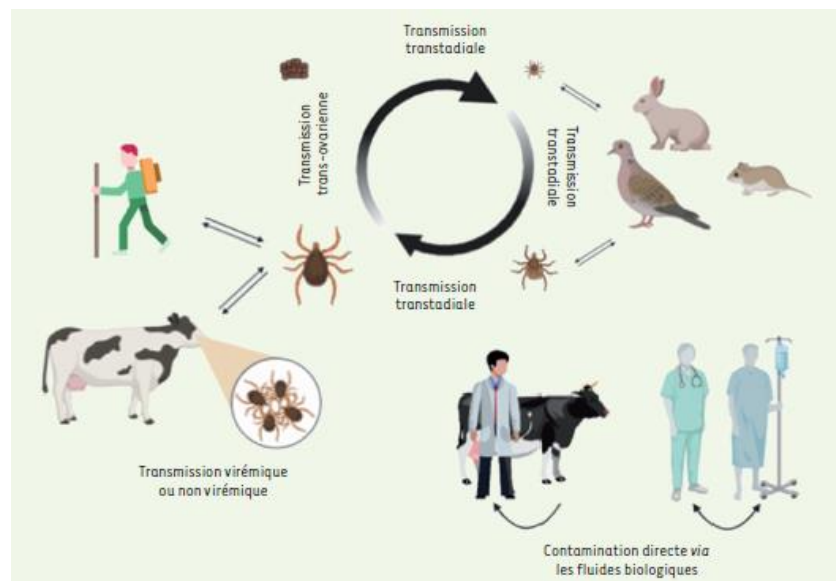


Figure 45 : Cycle enzootique et épizootique du virus de la CCHF (106)

*La transmission virémique correspond à la transmission de l'agent pathogène de l'animal à la tique et la transmission non virémique correspond à la co-infection entre les tiques présentes sur l'animal lors du gorgement.

La localisation

Retrouvé en Afrique, Europe et Asie. La Turquie est principalement touchée. Il s'agit d'une infection émergente à surveiller pour les prochaines années (figure 46). En France, on constate des clusters de *Hyalomma* autour de Perpignan dans les Pyrénées Orientales, dans les Corbières au sud de l'Aude, dans l'Hérault, le Gard et l'Ardèche ainsi que du massif montagneux du Var. Sa présence a été identifiée depuis de nombreuses années en Corse, partie de la France où l'on retrouve une séropositivité élevée du virus chez les ovins et caprins. En effet, ce type de tique apprécie particulièrement les climats chauds et pauvres en humidité comme en méditerranée (Figure 47 et 48).

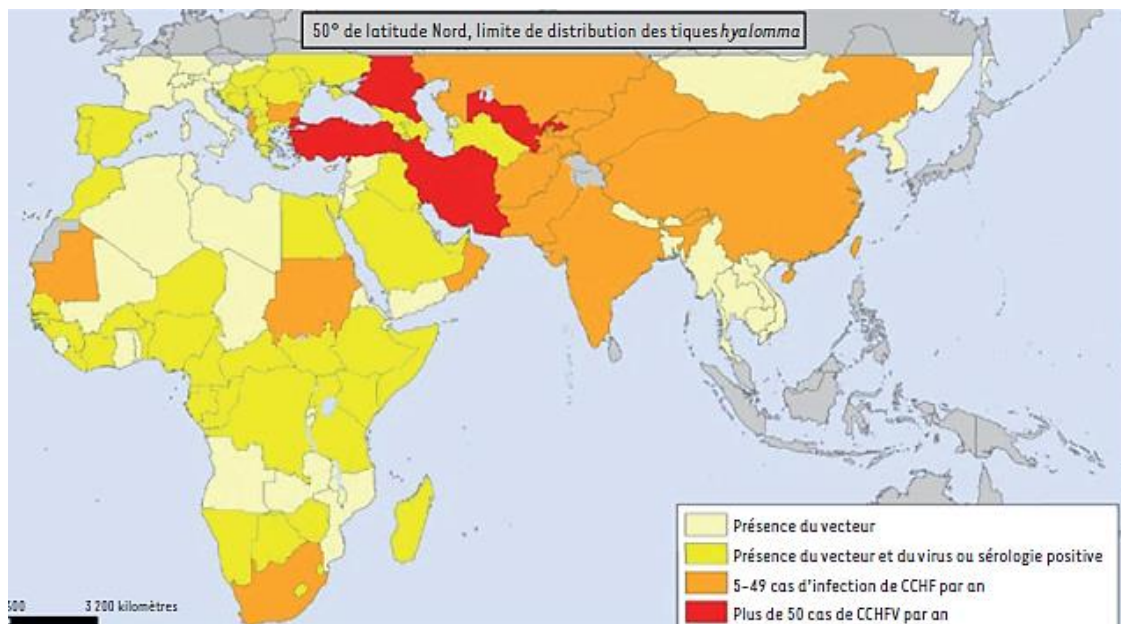


Figure 46 : Répartition géographique de la CCHF par l'organisation mondiale de la santé (108)

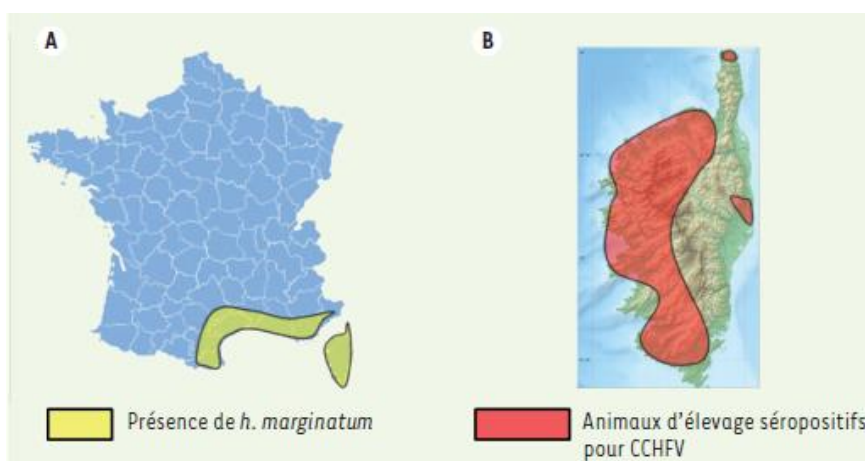


Figure 47 : Distribution du vecteur et de sérologies positives pour la CCHF en France (106)

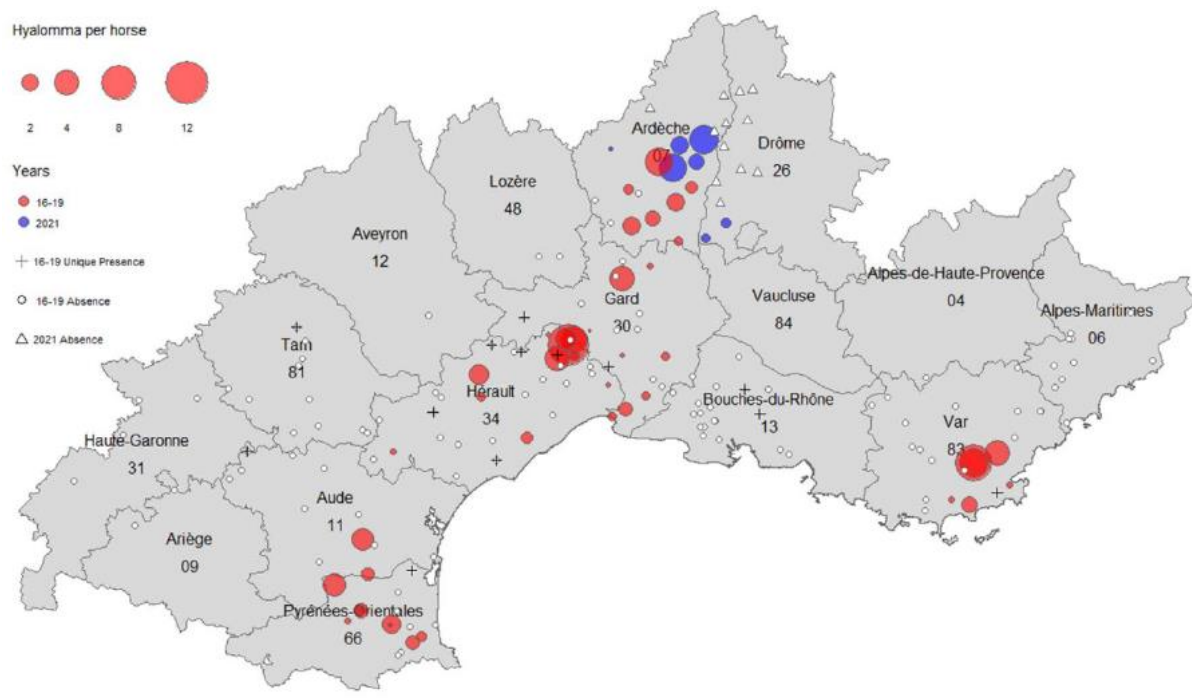


Figure 48 : Présence de *Hyalomma marginatum* impliqué dans la CCHF en France de 2016 à 2021 (105)

Le diagnostic

L'isolement viral s'effectue dans un laboratoire de sécurité de niveau 4 dit L4. C'est un local de très haute sécurité qui confère la protection maximale. En plus des exigences d'un L3, les L4 doivent être équipés d'une ventilation de secours, d'un interphone et d'une douche dans le sas. Tous les L4 sont équipés de postes de sécurité microbiologique PSM III et le personnel y travaillant est équipé d'un scaphandre hermétique maintenu en surpression. En cas de déchirure accidentelle, l'air sort du scaphandre plutôt que d'y rentrer, limitant ainsi le risque de contamination du manipulateur. Il existe une quarantaine de L4 répartis dans 21 pays dont 3 situés en France. L'utilisation du sérum de patient pour effectuer pour PCR est une méthode de référence pour un diagnostic rapide sensible et spécifique. La technique d'ELISA en recherchant les IgM et les IgG est réalisable à partir du 7^{ème} jour. Les IgM deviennent indétectables à partir du 4^{ème} mois post infection mais les IgG restent détectables pendant 5 ans. Une infection est confirmée lors d'une multiplication par 4 du taux d'Ac des échantillons généralement à 2 semaines d'intervalles.

La clinique

On note une période d'incubation de 3 à 7 jours. S'en suit une phase pré-hémorragique avec un début brutal caractérisé par une fièvre importante, myalgies, maux de tête et photophobie. La phase hémorragique (syndrome hémorragique fatal dans 50%) s'illustre via des pétéchies à de gros hématomes, des saignements vaginaux, gingivaux, cérébraux, gastro-intestinaux (méléna), ménométrorragies, hématurie, hémoptysies. Une hépatomégalie et splénomégalie est retrouvée dans un tiers des cas tandis qu'aux examens biologiques une thrombocytopénie et une hausse des ALAT et ASAT sont quasi toujours présentes. Le virus entraîne des dommages de l'endothélium qui se manifeste par un échec de l'hémostase via la stimulation de l'agrégation et de la dégranulation plaquettaire, avec pour conséquence l'activation de la cascade de la coagulation intrinsèque (*figure 49 et 50*).



Figure 49 : Bras d'un patient atteint de la CCHF (107)

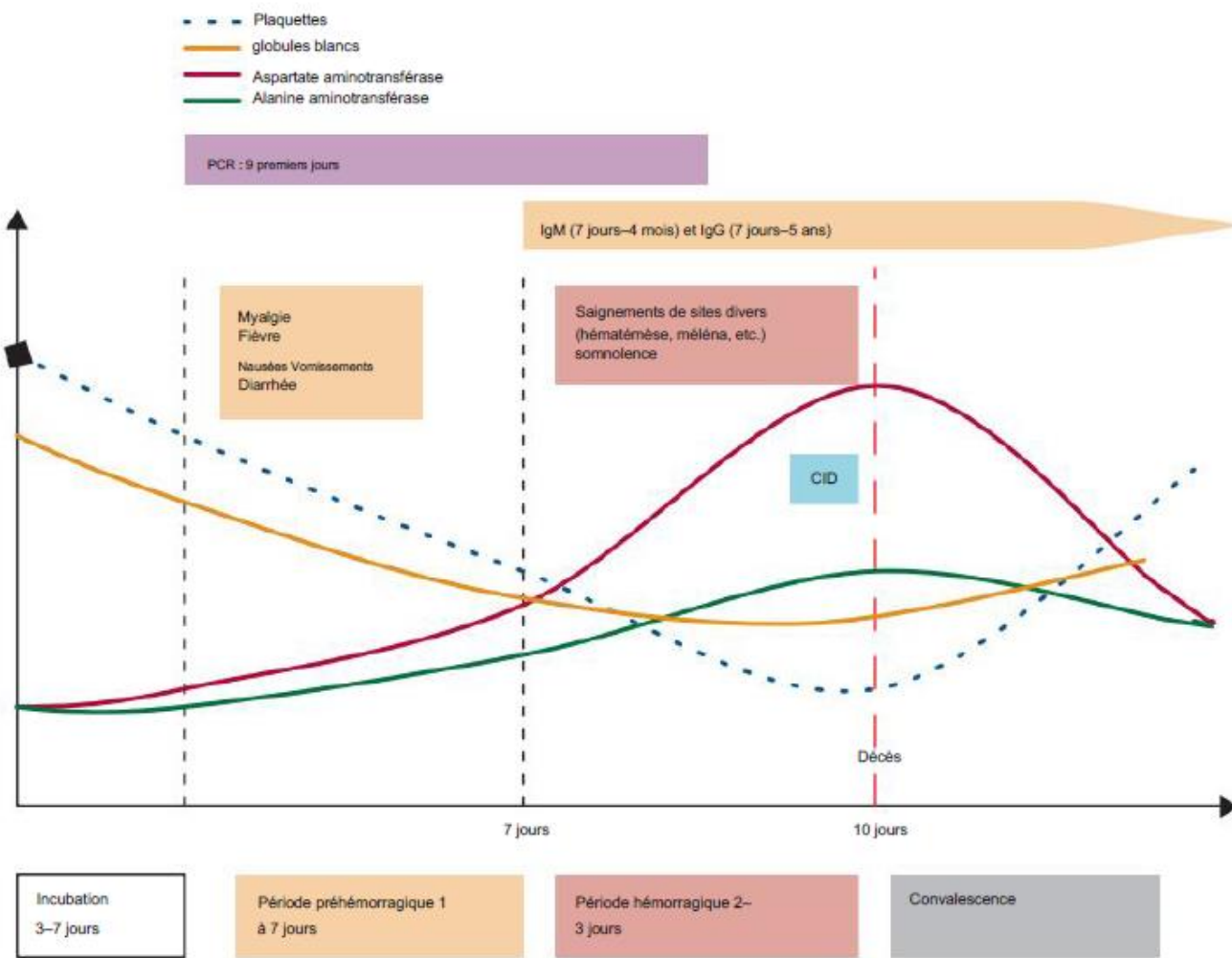


Figure 50 : Evolution clinique et biologique de la CCHF (107)

2.2. Maladies transmises à l'animal

2.2.1. La piroplasmose ou babésiose (111) (112) (113) (114) (115) (116) (117)

La babésiose est une hémoprotozoonose émergente (maladie causée par la présence de protozoaires dans le sang) transmise par les tiques qui affecte de nombreuses espèces de mammifères dans le monde. La pathogénèse de cette maladie est due à la réplication intra-érythrocytaire des parasites du genre *Babesia* qui sont parmi les parasites sanguins les plus répandus. La babésiose a donc un impact vétérinaire économique et sanitaire mondiale.

2.2.1.1. La babésiose chez les bovins

L'agent causal

Babesia divergens est un protozoaire appartenant à l'embranchement des *Apicomplexa*, à la classe des *Sporozoea*, à l'ordre des *Haemosporida* et à la famille des *Piroplasmidae*. Le cycle de *Babesia divergens* est un cycle dixène, c'est-à-dire qu'il fait intervenir deux hôtes ; un hôte définitif le plus souvent *Ixodes ricinus* chez qui a lieu la reproduction sexuée (gamogonie) et une multiplication sexuée (sporogonie), mais aussi un hôte intermédiaire qui sera ici un bovin où aura lieu la multiplication asexuée (mérogonie). Ce protozoaire ne survit pas en dehors de ses hôtes d'où le rôle important de la tique comme vecteur. *Babesia major* peut également être présent mais dans une moindre mesure et avec des conséquences beaucoup moins importantes, *Babesia bovis* est un protozoaire très présent aussi dans le monde mais moins sur le continent européen. Les bovins les plus à risque sont les animaux âgés de plus de trois ans. Les jeunes veaux sont sensibles à l'infection mais résistent à la maladie et développent une immunité. Le problème se pose donc pour les bovins âgés qui arrivent dans une zone à risque et qu'ils n'ont pas développés d'immunité durant les premiers mois de leur vie.

La localisation

En France, l'incidence de la babésiose est de 0.4%, avec une plus forte prévalence dans l'ouest de la France. En raison de l'intervention obligatoire d'*Ixodes ricinus* comme vecteur, les caractères épidémiologiques de la babésiose bovine à *Babesia divergens* découlent directement de cet arthropode. La babésiose est retrouvée au Nord-Est out comme au Sud-Ouest de la France, dans le Nord-Pas de Calais, la Normandie, le Pays de la Loire.

Le diagnostic

La babésiose ne peut être rencontrée que dans des conditions précises de climat, d'environnement, propices au développement d'Ixodes ricinus. Les symptômes sont en général non spécifiques et ne peuvent orienter que partiellement dans le diagnostic. Des méthodes d'investigations sont donc nécessaires. Le diagnostic biologique utilise comme principale méthode la mise en évidence des parasites dans le sang. Elle consiste en un étalement sanguin (frottis) prélevé au niveau de l'oreille ou du bout de la queue suivi d'une coloration par la technique de May-Grünwald-Giemsa, ou avec de l'acridine orange si le MGG n'est pas suffisant. La PCR reste la plus efficace des méthodes grâce à son excellente sensibilité (1000 fois plus que le frottis) ou à défaut la sérologie via ELISA

La clinique

L'incubation suite à une piqûre de tique contaminant le bovin est variable de 3 à 15 jours. L'évolution de la maladie donne par la suite une forme aiguë, la plus fréquemment rencontrée. La majorité des premiers signes ne sont pas spécifiques car il y a une anorexie, trouble de la rumination, diminution de la production laitière, syndrome hémolytique. En revanche on retrouve un syndrome fébrile avec une forte température et sueurs, une anémie qui apparaît très rapidement qui s'accompagne de muqueuses très pâles, une hémoglobinurie se traduisant par des urines très colorées.

D'autres formes de la maladie beaucoup moins fréquentes peuvent se développer comme la forme suraiguë dont la mort survient généralement très rapidement en 24 à 48 heures après un épisode de troubles nerveux ou la forme subaiguë avec des symptômes très discrets, passant souvent inaperçus. Il ne faut pas prendre la babésiose comme maladie inoffensive car elle peut se révéler fatale ; l'hyperthermie, l'ictère, les troubles sanguins ; pouvant conduire à la mort en quelques jours.

Zoom :

D'autres maladies touchent les bovins comme l'anaplasmose bovine, une maladie infectieuse, virulente, dû à *Anaplasma marginale* et parfois à *Anaplasma centrale*, deux bactéries Gram négatif qui se multiplient dans les hématies et dont le vecteur est *Rhipicephalus microplus*. La maladie se caractérise par hyperthermie de 40°C, une baisse de l'appétit provoquant un amaigrissement rapide, une jaunisse, un avortement, une baisse de la production lactée et de viande, une constipation importante, anémie intense dû à la lyse et à la phagocytose des globules rouges entraînant un changement de coloration des muqueuses. La présence d'un ictère est également possible. Cette chute brutale du taux de globules rouges peut faire apparaître des troubles nerveux comme une incoordination motrice. Les jeunes bovins jusqu'à 1 an sont naturellement résistants à la maladie alors que les bovins adultes, après l'âge de deux-trois ans, développent une forme grave de la maladie pouvant entraîner la mort. En France, cette maladie est qualifiée aujourd'hui de résurgente. Elle est décrite dans de nombreux départements : les Côtes d'Amor, la Gironde, la Loire, la Nièvre, la Haute Saône, l'Aveyron, la Haute Marne, les Vosges, le Puy-de-Dôme. Les Prim'Holstein, les Hereford ou les Brown Swiss sont plus susceptibles de développer la maladie. (118) (2)

2.2.1.2. La piroplasmose du chien

L'agent causal

Il s'agit d'une maladie qui émerge à nouveau. Elle s'exprime via des protozoaires intra-érythrocytaires du genre *Babesia* que l'on nomme également piroplasmose. Les vecteurs principaux de la babébiose canine sont les ixodidae de type :

- *Rhipicephalus sanguineus* qui préfère les climats tempérés
- *Dermacentor reticulatus* qui préfère les climats frais et humides avec une forte activité d'octobre à mars si l'hiver n'est pas trop rigoureux, elle aime notamment les berges de rivière, les bords de chemin, les parcs ou les friches.

Six espèces sont principalement responsables de piroplasmose chez le chien dans le monde. L'utilisation des outils moléculaires a permis de classifier les différentes formes de *Babesia canis* en trois sous-espèces de gros volumes appelés macrobabésies :

- *Babesia canis* la plus retrouvée en France transmis par le *Dermacentor*
- *Babesia rossi* à très fort pouvoir pathogène retrouvée en Afrique du Sud avec jusqu'à 12% de mortalité et pour vecteur *Haemaphysalis*
- *Babesia. vogeli* qui est plus présente dans le sud de la France et en Corse transmis par *Rhipicephalus*

À celles-ci s'ajoutent trois espèces de petites formes ou microbabésies :

- *Babesia gibsoni*
- *Babesia conradae*
- *Babesia annae*

Babesia canis est un parasite protozoaire de grande taille (4 à 5µm), ayant l'aspect d'une poire (piriforme). Dans certains cas, elle peut avoir une forme arrondie de bague à chaton mais sans pigmentation noir au milieu donc la différenciant d'un *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme. C'est un parasite intra-érythrocytaire colonisant et se reproduisant dans les globules rouges de son hôte donnant une hémolyse intra et extravasculaire. L'hôte s'infecte par l'injection de sporozoïtes ; avec la salive lors de la pique ; qui se transforme en trophozoïtes puis en mérozoïtes avant de donner des pré-gamètes. Cette espèce possède un cycle dixène dont l'hôte intermédiaire est le chien et l'hôte définitif la tique. La transmission transovarienne et transtadiale permet à la tique d'être contaminante tout au long de son cycle (*figure 51*).

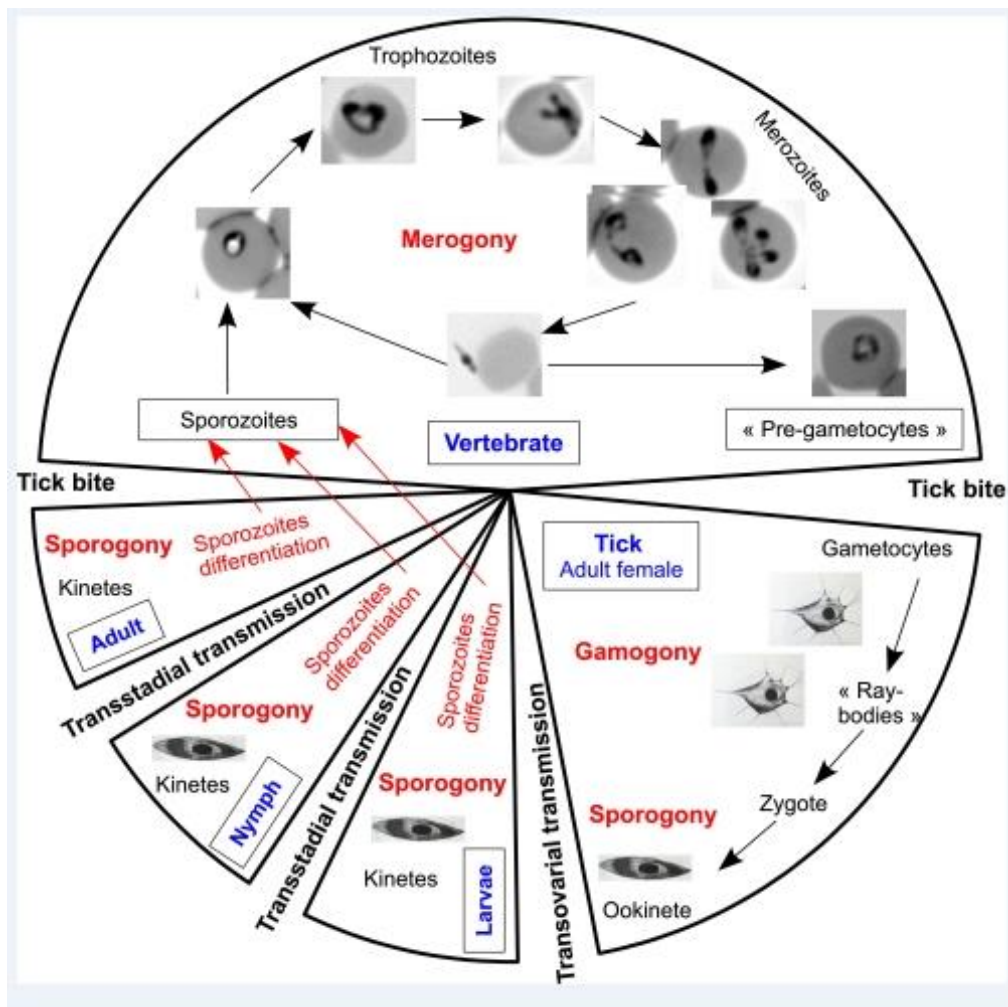


Figure 51 : Représentation du cycle de vie de Babesia* (111)

**Chez l'hôte vertébré, les mérogonies sont asynchrones et différents stades de division peuvent être observés simultanément dans la circulation sanguine : forme anaplasmoïde juste après la pénétration des érythrocytes, forme arrondie ou ovoïde trophozoïtes, forme en division et mérozoïtes résultant de la fission binaire et qui sont généralement piriformes et reliés par des extrémités pointues. La gamogonie se produit dans les cellules intestinales des tiques. L'ookinète et les kinètes formés par la division asexuée de l'ookinète se produisent dans les divers organes de la tique. La différenciation finale des sporozoïtes se produit dans les glandes salivaires.*

La pathologie est fréquente chez le chien adulte âgé de quelques mois à trois ans et beaucoup plus rare voir exceptionnelle dans la deuxième moitié de la vie du chien. Jusqu'à l'âge de deux mois environ, le chiot est protégé par les anticorps maternels. Un chien vieux qui vit en zone endémique est protégé par son immunité de co-infection à la faveur d'infections antérieures. Certaines espèces (le Cocker, l'Épagneul, le Yorkshire, le Doberman, le Griffon, le Pékinois) semblent être plus sensibles tandis que d'autres (le Beagle, le Fox-terrier, le Teckel) apparaissent plus résistantes. Le risque de contracter la maladie est lié au mode de vie du chien. Les « chiens d'extérieur », notamment les chiens de chasse, de troupeaux, de ferme ou ceux vivant dans une maison avec jardin sont les plus exposés aux piqûres de tiques infectées.

La localisation

La France compte quatre zones majeures de piroplasmose. Il y a le Sud-Ouest avec l'Ariège, le Gers, les Landes, l'Aude, la Haute-Garonne, les Pyrénées-Atlantiques, le Tarn-et-Garonne, le Lot, la Gironde, la Dordogne, le Lot-et-Garonne, la Charente-Maritime et les Hautes-Pyrénées sont des départements qui connaissent une forte incidence. L'Ariège et le Gers sont les plus touchés. On retrouve ensuite le Centre avec la région Auvergne, Le Sud de Paris avec l'Essonne, la Seine-et-Marne et le Val-D'oise et enfin l'Est de la France avec la Moselle. Les deux zones de forte endémie qui sont des foyers stables sont le Sud-Ouest et la périphérie du Massif central comme dans la *figure 52*.

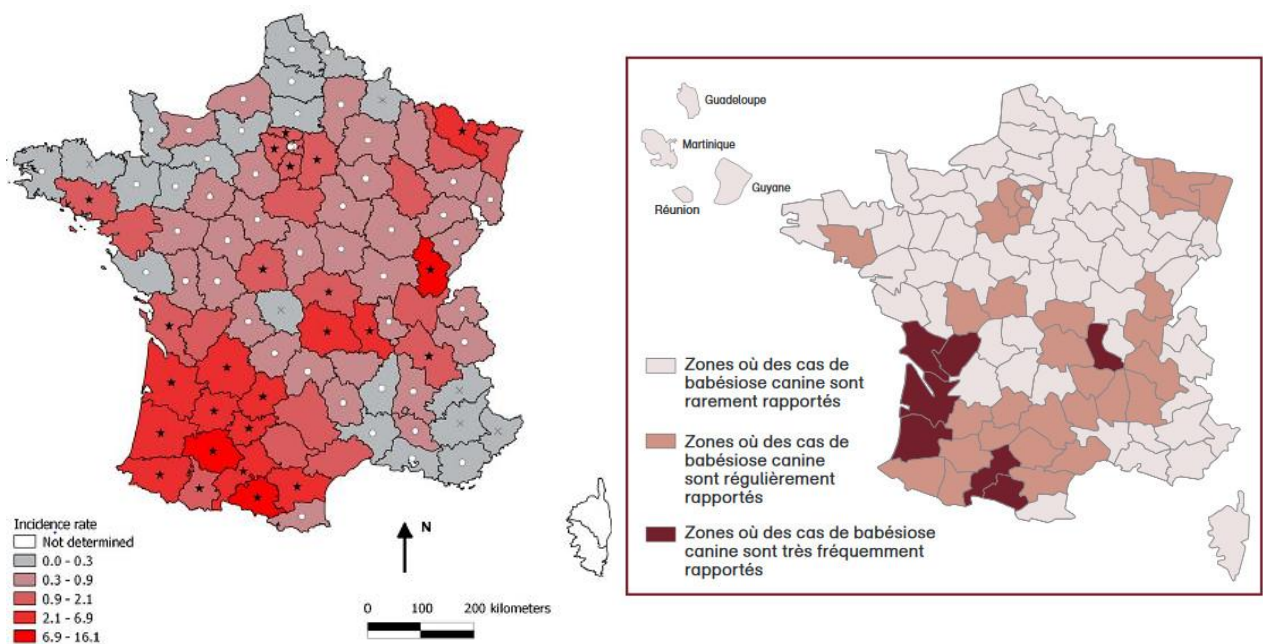


Figure 52 : Répartition géographique du taux d'incidence de la babésiose canine en France en 2010 après enquête auprès des cliniques vétérinaires, et en 2011 (112) (119)

Si l'on prend la répartition européenne on retrouve la piroplasmose dans toute l'Europe avec *Babesia canis*, l'Albanie, la Croatie, la France, la Grèce, l'Italie, le Portugal, la Roumanie, la Slovénie, la Turquie, l'Espagne pour *Babesia vogeli*, la Croatie, l'Allemagne, l'Italie, la Serbie, la Slovaquie, l'Espagne le Royaume-Uni pour *Babesia gibsoni* (*figure 53*).

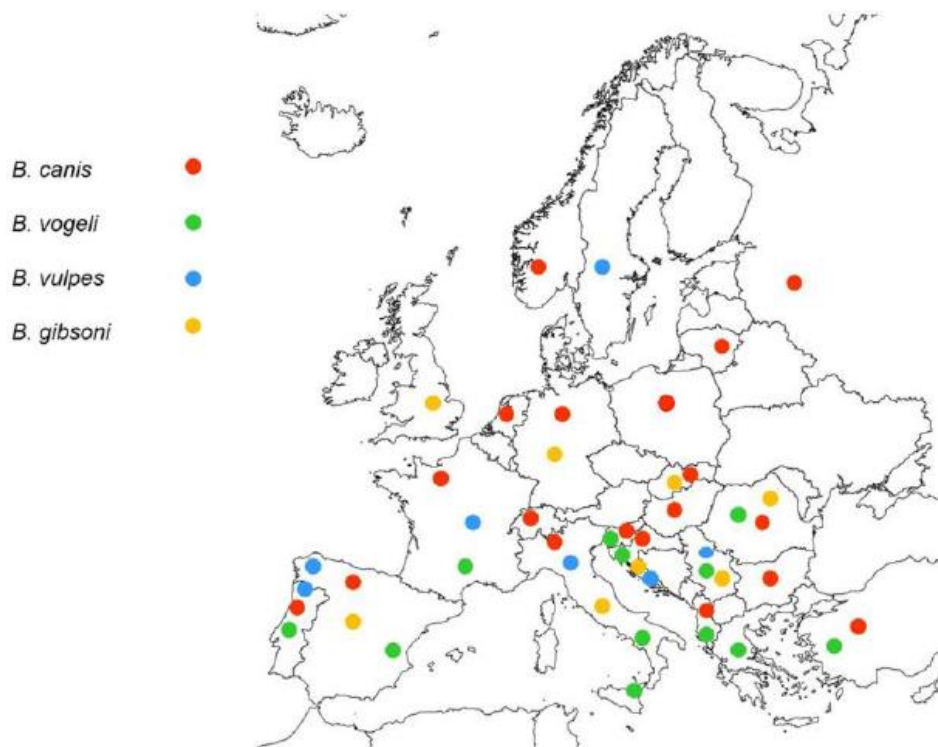


Figure 53 : Distribution des espèces canines de *Babesia* en Europe (115)

Le diagnostic

La clinique avec l'observation de signes caractéristiques de perte d'appétit, de repli sur soi et de fièvre peuvent être un premier indice. Les examens parasitologique avec la mise en évidence des piroplasmes dans les érythrocytes du chien sont réalisés via :

- Frottis sanguin. On réalise un prélèvement d'une goutte de sang au niveau du pavillon de l'oreille du chien ou à sa queue puis on la colore au MGG sur une lame microscopique (figure 54)
- PCR (polymerase chain reaction) : plus sensible on l'utilise de préférence en cas de forme chronique ou de parasitémie faible passée inaperçu au frottis sanguin. C'est une technique de biologie moléculaire consistant à amplifier in vitro une partie du matériel génétique. Elle permet de détecter la présence d'antigènes babésiens en dupliquant une faible quantité d'ADN de *Babesia*.
- Sérologie avec l'IFI qui permet de détecter les Ac anti-*Babesia canis*. Elle est peu utilisée car elle prouve seulement qu'il y a eu un contact avec le parasite mais ne permet pas de dire si le contact est antérieur ou présent (Tableau XII).

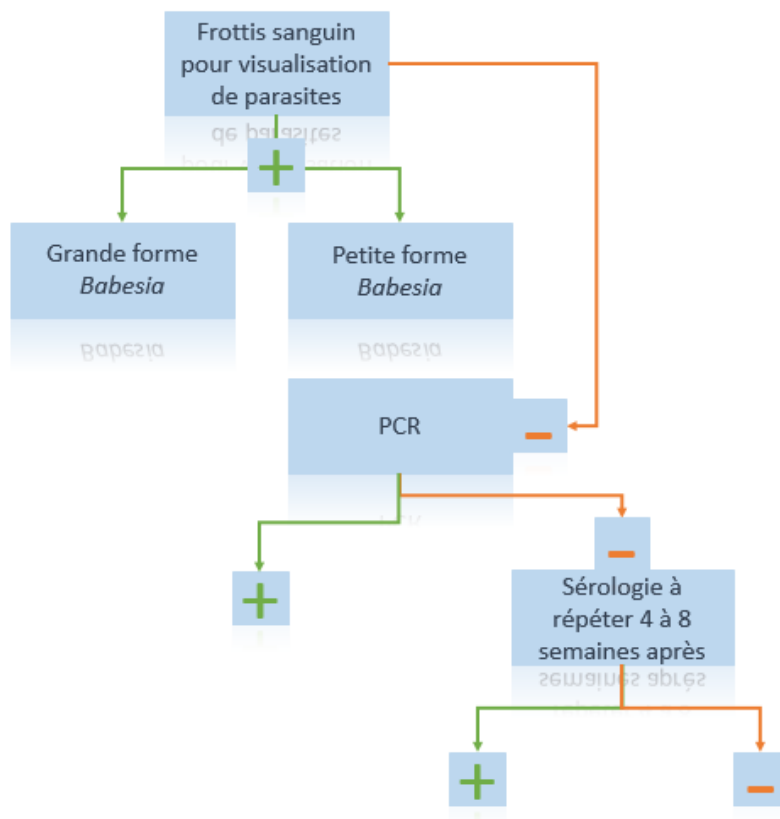


Tableau XII : Algorithme de décision de diagnostic de la *babébiose* canine (réalisation personnelle)

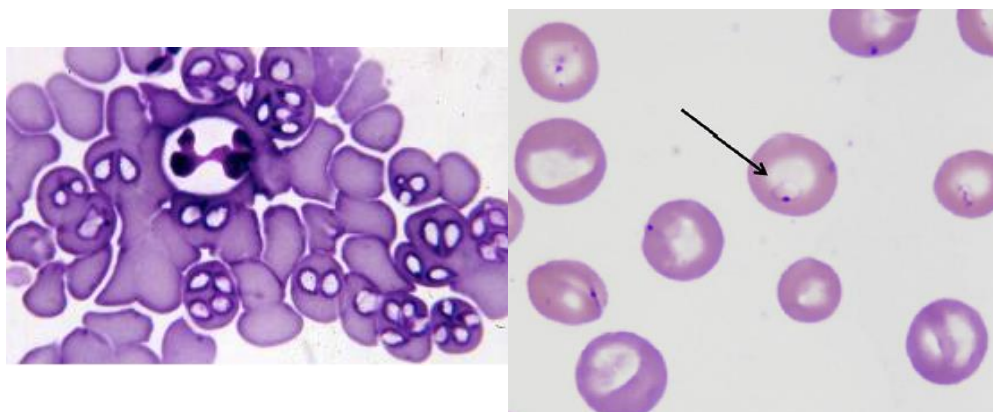


Figure 54 : Frottis sanguin avec visualisation de piroplasmes de *Babesia canis* à l'intérieur des globules rouges d'un chien (115) (119)

La clinique

La période d'incubation entre la morsure de tique et l'apparition des premiers symptômes chez l'animal, s'étend de 2 à 7 jours. La forme classique (50%) comprend une modification comportementale (abattu, prostré, ne veut pas jouer), des diarrhées avec perte d'appétit, une hyperthermie > 40°C parfois, une polypnée, des muqueuses pâles, une hausse du volume de la rate (splénomégalie), une anémie hémolytique et thrombopénie, un changement de coloration des urines passant de rose à foncée pour devenir noirâtre appelés urines café, une jaunisse, une atteinte hépatique et rénale (hausse des PAL et ALAT, insuffisance rénale se traduit par une oligurie, une anurie et une hémoglobinurie). La forme chronique ou forme de convalescence prolongée comprend des signes généraux sont beaucoup plus discrets, une période de fièvre faible passagère, une possible anémie hémolytique avec urines colorées. Certaines formes atypiques plus rares vont engendrer des troubles locomoteurs dans lesquels l'animal a une démarche ébrieuse, il subit des paralysies et des parésies, souffre de lombalgies, de myalgies et d'arthralgies. Ce sont aussi des troubles nerveux du comportement, des convulsions pouvant mener jusqu'au coma. Les troubles oculaires les plus courants sont un nystagmus, hémorragies rétinienne et kératites. Des troubles respiratoires, comme un œdème pulmonaire, peuvent aussi apparaître ou des troubles hémorragiques avec pétéchies, des purpuras, hématomes voir CIVD.

La prise en charge doit être rapide, sinon une mort peut survenir en l'espace de moins d'une semaine chez le chiot plus fragile que le chien adulte. La forme chronique peut entraîner la mort en quelques semaines ou mois à cause des atteintes rénales et hépatiques.

2.2.1.3. La piroplasmose équine (117)

L'agent causal et la localisation

La piroplasmose équine est très largement distribuée dans le monde avec une préférence pour les climats tempérés. L'impact vétérinaire et économique dans le monde de l'industrie équine est considérable. Elle est devenue une maladie à déclaration obligatoire par l'organisation mondiale de la santé animale (OIE). On retrouve trois agents étiologiques :

- *Theileria equi*
- *Theileria haneyi* moins important
- *Babesia caballi* (figure 55)

Le genre *Theileria* et *Babesia* appartiennent à la famille des Theileriidae et Babesiidae au sein du phylum des Apicomplexae. Les cycles de vie des deux parasites comprennent une phase sexuée (gamogonie) et asexuée (sporogonie) chez la tique mais uniquement une phase asexuée chez l'hôte équin. Tandis que la plus part des chevaux peuvent déclarer une forme asymptomatique, les autres engagent leur pronostic vital lors de la forme subaiguë de la maladie. La mortalité, en cas d'épisodes cliniques, varie entre 10 et 50 %, avec une sévérité plus forte du genre *Theileria*. Il y a une douzaine d'espèces de tiques vectrice mais les plus incriminés sont le *Dermacentor*, *Amblyomma* et *Haemaphysalis*.

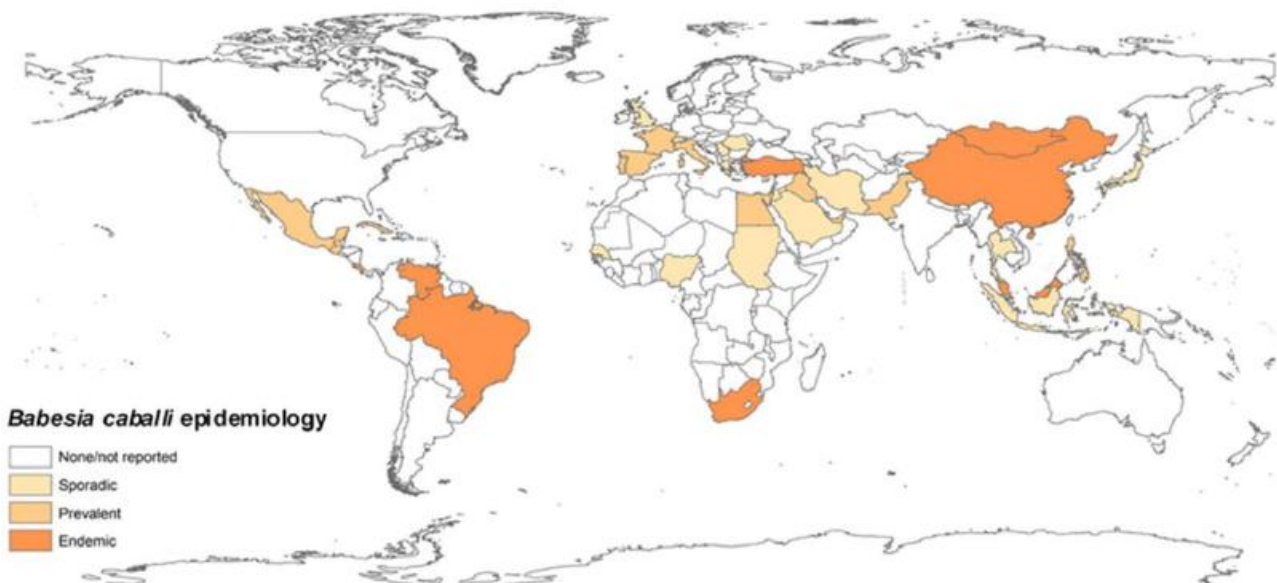


Figure 55 : Prévalence mondiale de Babesia caballi (117)

Le diagnostic

La piroplasmose équine fait partie de la liste de l'OIE et le mouvement des chevaux entre pays nécessite un dépistage par tests sérologiques principalement (IFAT : Indirect Fluorescence Antibody Test, ELISA, test de fixation du complément CFT), avec une période de quarantaine pour les animaux séropositifs. Il existe une identification des parasites piriformes au frottis sanguin avec le MGG mais avec une faible sensibilité, on préfère les méthodes de culture in vitro mais qui sont trop longues et qui nécessitent des échantillons frais et du personnel qualifié. La détection de l'ADN parasitaire dans le sang équin par la PCR a une meilleure sensibilité, on retrouve la rt-PCR, PCR-multiplex.

La clinique

La période d'incubation varie entre 12 et 19 jours pour *Theileria equi* et entre 10 à 30 jours par *Babesia caballi*. Les symptômes qui suivent sont une anémie hémolytique intravasculaire, une fièvre, une inappétence, un ictère, des muqueuses pâles, une tachycardie et tachypnée. Dans de rares cas graves on note une hépatomégalie, splénomégalie, hypertrophie des reins et des hémorragies.

2.2.2. L'éhrlichiose canine (120)

Il s'agit d'une maladie transmise par les tiques qui est présente partout dans le monde. L'éhrlichiose a été identifiée pour la première fois en 1935 en Algérie suite à une l'infection de chien par des tiques présentant une anémie et une fièvre.

L'agent causal et localisation

L'agent pathogène identifié en Europe est *Ehrlichia Canis*, une bactérie intracellulaire stricte Gram négatif qui se propage dans tous les pays européens bordant la mer Méditerranée en priorité. Les pays comme l'Espagne, la France, l'Italie sont touchés. Cependant on retrouve ce pathogène dans une majorité de l'Europe comme la Suisse, le Portugal ou les pays plus à l'Est à cause de son importation via les animaux et des modifications climatiques qui étendent sa zone d'infection. Le vecteur principal de cette maladie est la tique *Rhipicephalus sanguineus* nommée tique brune du chien. Sa préférence pour des températures excédant les 6°C explique son affinité pour les climats tempérés. Cependant en période hivernal, elle peut avoir la possibilité de rentrer en diapause. Dans les climats plus frais, on la retrouve surtout dans les chenils avec un fort taux d'humidité. A noté que cet agent pathogène peut également infecter d'autres canidés comme les renards, chacals et loups. Parmi les races de chiens atteints, les huskies de Sibérie et les bergers allemands déclarent des formes plus graves. De plus, il ne s'agit pas d'une maladie immunisante, un chien peut se réinfecter a posteriori par la morsure d'une autre tique.

Le diagnostic

Un frottis sanguin de couche leucocytaire (monocyte, PNN) pour détection de morula peut être effectué (*figure 56*). La biologie moléculaire (PCR) et la sérologie (IFAT ou ELISA) reste plus efficace en terme de spécificité et sensibilité pour un diagnostic de certitude. La multiplication par 4 du taux d'IgG dans le temps (2 échantillons à 1 mois d'intervalle) affirme une infection en cours, car les sérologies peuvent rester positives plusieurs années post infection. Les premiers jours un chien peut être séronégatif car la production d'anticorps et leur quantification détectable prend environ 2 semaines. La PCR est utile par sa sensibilité, par le fait que la détection d'ADN du pathogène permet d'affirmer d'une infection en cours et car elle permet de quantifier la charge bactérienne. Elle est donc intéressante dans le suivi post traitement de l'infection. En revanche elle nécessite un personnel adapté, et la circulation intermittente de la bactérie dans le sang périphérique peut fausser les résultats.

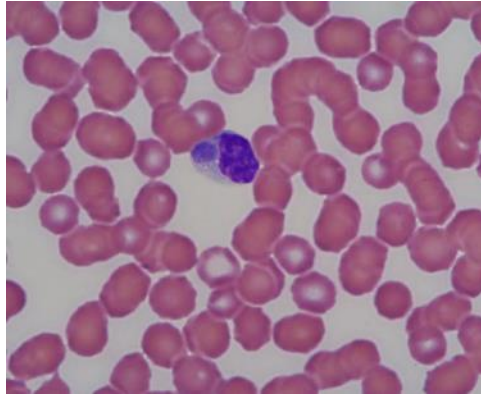


Figure 56 : Image microscopique d'une morula d'Ehrlichia canis dans le cytoplasme d'un monocyte (120)

La clinique

Après une période d'incubation qui peut osciller entre 1 et 3 semaines on retrouve 3 phases clinique. La phase aiguë avec fièvre, léthargie, fatigue, anorexie et perte de poids. Des signes digestifs comme une diarrhée et vomissements sont à noter dans certains cas tout comme une dyspnée avec difficulté à l'effort et écoulement nasale, mais aussi un œdème (du scrotum, des pattes postérieurs et de la queue). Les muqueuses pâles sont provoquées par l'anémie, des épistaxis répétées, des pétéchies, hématomes, méléna et hématuries. Concernant les signes oculaires on associe fréquemment une uvéite, une cornée opaque et des lésions chorio-rétiniennes pouvant conduire à un décollement de la rétine et une cécité. La phase sub-clinique s'identifie avec une thrombocytopénie importante. Une splénomégalie, hépatomégalie peuvent être retrouvées. Enfin la phase chronique avec une hypoplasie médullaire et une pancytopénie sévère est rare.



Figure 57 : Signes cliniques chez un chien atteint d'ehrlichiose (121)

3. Traitements, préventions et conseils du pharmacien d'officine

3.1. Les traitements contre les pathologies à tiques chez l'homme (60) (88) (86) (93) (96) (107) (56) (115) (120)

Malgré une prévention correcte, il peut arriver dans certains cas que la tique infecte l'homme et l'animal. Il est dans ce cas nécessaire de mettre en place une thérapeutique adaptée afin de combattre l'infection bactérienne, virale ou fongique tout en tenant compte de la personne touchée. Les traitements pour les pathologies abordées dans cette thèse sont repris sous forme de tableaux ci-dessous (*Tableaux XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII*).

La maladie de Lyme

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1^{ère} intention	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	14 jours
	Enfant > 8ans			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
	FE, FA	Amoxicilline	Orale	1 g	3 fois par jour	
	< 8ans			50 mg par kg	En 3 doses fractionnées	
2^{ème} intention	Pour tous	Céfuroxime axétil	Orale	500 mg	2 fois par jour	
	< 8ans			30 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
3^{ème} intention	Adulte	Azithromycine	Orale	500 mg	1 fois par jour	10 jours
	< 8 ans			10 mg/kg Max 500 mg par jour		

Tableau XIII : Traitement de la forme cutanée de la maladie de Lyme (réalisation personnelle)

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
Neuroborréliose précoce < 6 mois	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	14 jours
	Enfant > 8ans			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
	Adulte	Ceftriaxone	IV	2 g	1 fois par jour	
Neuroborréliose tardive > 6 mois	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	21 jours
	Enfant > 8ans			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
	Adulte	Ceftriaxone	IV	2 g	1 fois par jour	

Tableau XIV : Traitement de la forme neurologique de la maladie de Lyme (réalisation personnelle)

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
Manifestations articulaires	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	28 jours
	Enfant > 8ans			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
	Adulte	Amoxicilline	Orale	1 g	3 fois par jour	
		Ceftriaxone	IV	2 g	1 fois par jour	
Manifestations ophtalmiques de surface	Pour tous	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	14 jours
	Adulte	Ceftriaxone	IV	2 g	1 fois par jour	
Manifestations ophtalmiques importantes*	Pour tous	Ceftriaxone	IV	2 g	1 fois par jour	21 jours
		Doxycycline 2 ^{ème} intention	Orale	100 mg	2 fois par jour	

Tableau XV : Traitement des autres formes de la maladie de Lyme (réalisation personnelle)

**En cas de kératite, sclérite, uvéite, rétinite, neuropathie optique, orbitopathie ou atteinte du nerf oculomoteur*

L'encéphalite à tique

Il n'existe pas de traitement curatif, la prise en charge repose sur des traitements symptomatiques. On s'appuie sur l'utilisation de paracétamol à hauteur de 1g 3 fois par jour éventuellement 4g en cas de forte fièvre et de maux de tête chez l'adulte, d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. La place du vaccin est plus importante et décrite dans la partie prévention vaccinale.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1^{ère} intention	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	7 jours
	Enfant > 8ans			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
	FE, FA	Azithromycine	Orale	10 mg par kg	1 fois par jour	3 jours
	< 8ans					
2^{ème} intention	Pour tous	Céfuroxime axétil	Orale	500 mg	2 fois par jour	Jusqu'à guérison
	< 8ans			30 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
3^{ème} intention	Adulte	Azithromycine	Orale	500 mg	1 fois par jour	10 jours
	< 8 ans			10 mg/kg Max 500mg par jour		

Tableau XVI : Traitement de FMB (réalisation personnelle)

La tularémie

L'agent causal de la tularémie, *Francisella tularensis*, est résistant aux β -lactamines par la production d'une β -lactamase, ainsi qu'aux macrolides et à la clindamycine pour la souche holarctica. C'est donc les fluoroquinolones qui sont les plus utilisées.

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1^{ère} intention	Adulte	Ciprofloxacine	Orale	500 mg	2 fois par jour	14 jours
		Ofloxacine		400 mg		
		Lévofloxacine		500 mg	1 fois par jour	
		Doxycycline		100 mg	2 fois par jour	
	De – 45 kg ou – de 15 ans	Ciprofloxacine	Orale	15 mg par kg	2 fois par jour	14 jours
		Doxycycline		2.2 mg par kg max 200mg par jour	2 fois par jour	
Si méningite ou endocardite		Association avec chloramphénicol	Orale	50 à 100 mg/kg max 4 g par jour	1 fois par jour	21 jours
Si forme sévère et hospitalisation	Adulte	Streptomycine	IM	1 g	2 fois par jour	7 à 10 jours
	Enfant	Streptomycine		15 mg/kg		
		Gentamycine	IM ou IV	5 mg par kg	En 2 doses fractionnées	

Tableau XVII : Traitement des formes légères à sévères de la tularémie (réalisation personnelle)

L'anaplasmose granulocytaire humaine

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1 ^{ère} intention	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	7 jours et 3 jours post fièvre
	Enfant			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
2 ^{ème} intention	Si CI à la doxycycline	Rifampicine	Orale	20 mg/kg max 600 mg	300 mg en 2 prises	7 jours
		Chloramphénicol				

Tableau XVIII : Traitement l'AGH (réalisation personnelle)

La fièvre hémorragique Crimée-Congo

Le traitement de soutien est essentiel et comprend l'administration de thrombocytes, de plasma frais congelé et de préparation d'érythrocytes. Les transfusions de plaquettes sont utilisées pour prévenir les saignements. Aujourd'hui un seul vaccin existe, c'est une préparation inactivée du virus cultivé dans des cerveaux de souris néonatales. Il n'est pas appliqué sur l'homme.

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1 ^{ère} intention	Adulte (CI chez la FE)	Ribavirine	Orale	30 mg/kg	En une dose de charge	4 jours
				Puis 15 mg/kg	Toutes les 6 heures	
				Puis 7.5 mg/kg	Toutes les 8 heures	6 jours
2 ^{ème} intention	Si CI à la doxycycline	Rifampicine	Orale	20 mg/kg max 600 mg	300 mg en 2 prises	7 jours
	Chloramphénicol					

Tableau XIX : Traitement de la fièvre hémorragique Crimée Congo (réalisation personnelle)

La fièvre Q

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1^{ère} intention	Adulte	Doxycycline	Orale	100 mg	2 fois par jour	Jusqu'à 7 jours post fièvre
	Enfant > 8 ans			4 mg/kg	En 2 doses fractionnées	
2^{ème} intention	Si CI à la doxycycline	Clarithromycine	Orale	500 mg	2 fois par jour	
		Ofloxacin		200 mg	3 fois par jour	
		Cotrimoxazole (- de 8 ans et FE)	Orale	triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg	2 fois par jour	
Si valvulopathie		Doxycycline ET Hydroxychloroquine	Orale	100 mg	2 fois par jour	
				200 mg	3 fois par jour	
Si fièvre Q chronique		Doxycycline ET Hydroxychloroquine	Orale	100 mg	2 fois par jour	18 mois à 3 ans*
				200 mg	3 fois par jour	

Tableau XX : Traitement de la fièvre Q (réalisation personnelle)

**En cas d'atteinte de fièvre Q chronique la durée du traitement nécessite une protection solaire intensive et constante, une contraception efficace et obligatoire, un dosage de l'hydroxychloroquinémie régulier.*

Un vaccin à cellules entières inactivé est disponible en Australie depuis 1989 qui peut entrainer des réactions locales. Aujourd'hui aucun pays n'a tenté de mettre en place un programme vaccinal.

3.2. Les traitements contre les pathologies animales

La piroplasmose canine

		<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1^{ère} intention	Grandes espèces de <i>Babesia</i>	Dipropionate d'imidocarbe (antiparasitaire sanguin)	IM ou IV	6.6 mg/kg	1 injection	Répété à 48h d'intervalle
	Petites espèces de <i>Babesia</i>	Atovaquone <u>ET</u> Azithromycine	Orale	13.5 mg/kg 10 mg/kg	Toutes les 8 heures	10 jours
2^{ème} intention	Si inefficacité	Doxycycline	Orale ou IV	10 mg/kg Ou 5mg/kg ni vomissements	Toutes les 12 heures	Jusqu'à guérison

Tableau XXI : Traitement de la piroplasmose canine (réalisation personnelle)

Il faut faire attention avec le dipropionate d'imidocarbe aux signes cholinergiques de type anorexie, hyper salivation, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, larmoiement et à la néphrotoxicité en cas de surdosage. Des combinaisons synergiques de clindamycine (11mg/kg) + métronidazole (15mg/kg) + doxycycline (5mg/kg) toutes les 12h ont montré une efficacité mais ne sont pas dans les recommandations. La fluidothérapie (visant rétablir le volume des fluides circulants et à corriger la déshydratation et les déséquilibres électrolytiques, en administrant différents types de solutés pour maintenir le volume sanguin), la transfusion de plasma et de concentrés de globules rouges en cas de gravité importante sont des thérapies de soutien efficaces.

La piroplasmose équine

	<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1 ^{ère} intention	Dipropionate d'imidocarbe (antiparasitaire sanguin)*	IM	2 mg/kg	1 injection	Répété à 24h d'intervalle

Tableau XXII : Traitement de la piroplasmose équine (réalisation personnelle)

**Le traitement donne souvent des coliques donc ils sont souvent co-traités avec de la méglumine de flunixinine ou du buscopan.*

L'ehrlichiose canine

	<u>Molécule</u>	<u>Voie</u>	<u>dosage</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée</u>
1 ^{ère} intention	Doxycycline	Orale	5 mg/kg	2 fois par jour	4 semaines
			10 mg/kg	1 fois par jour	
2 ^{ème} intention	Chlorhydrate de tétracycline		25 mg/kg	1 fois par jour	
3 ^{ème} intention	Dipropionate d'imidocarbe	IM	6 mg/kg	1 injection	Répété à 2 semaines d'intervalles

Tableau XXIII : Traitement de l'ehrlichiose canine (réalisation personnelle)

Le traitement ne semble pas provoquer de décoloration de l'email chez le chiot, et la prise en post repas diminue les nausées et vomissements. Il doit être reconsidéré en cas de trouble hépatique.

3.3. La prévention et le conseil à l'officine (122) (123) (124) (5) (113) (56) (53) (125) (11) (126) (127) (128)

La prévention contre les maladies des tiques est un incontournable pour éviter d'évoquer les symptômes cités dans les pathologies abordées dans la partie 2. Les mesures de prévention peuvent être primaires ou secondaires et s'adressent à l'ensemble de la population mais aussi aux professionnels de santé. Elle comprend l'ensemble des moyens de lutte, efficaces contre l'émergence et ou l'invasion des tiques ainsi que de ses réservoirs d'hôtes. Le pharmacien est un véritable pilier dans le domaine de la prévention afin d'agir en amont, de façon à éviter des problèmes plus graves (*fiches conseils dans l'annexe*). Que ce soit par l'explication des gestes simples, l'utilisation de produits préventifs pour l'homme et l'animal ou sa connaissance du médicament afin d'aiguiller le médecin si besoin, il possède un arsenal permettant de répondre à une grande demande des patients. De plus, sa disponibilité sans rendez-vous est un avantage qui favorise le conseil pour les patients, et la prise en charge rapide.

3.3.1. Prévention individuelle

3.3.1.1. Protection mécanique humaine

L'éducation et la sensibilisation des populations sont importantes dans la transmission de maladies vectorielles. Elle passe par l'utilisation dans un premier lieu d'une protection dite mécanique de prévention primaire. Elle regroupe le port de vêtements couvrants longs et clairs (serrés au cou, poignets et chevilles) en prévision d'une balade en forêt ou dans des sentiers avec des herbes hautes ainsi que des chaussettes hautes, guêtres et des chapeaux pour les enfants et les personnes avec des cheveux longs. Lors du jardinage et de la tonte, il est aussi vivement conseillé de porter un survêtement fermé, des bottes montantes ainsi que des gants afin d'éviter le contact avec l'arthropode. Cette action simple permet une protection des jambes efficace.

La prévention secondaire est vivement recommandée. Elle passe par l'inspection de tout le corps à chaque retour de balade. En effet, la morsure étant indolore, on ne s'aperçoit par forcément d'avoir une tique sur soi. Sachant qu'elles aiment et colonisent de préférence les plis de la peau et les zones à macération chaudes et humides, il faut toujours regarder au niveau des parties génitales, dans le cuir chevelu, sous les aisselles, à l'intérieur et derrière les oreilles, au niveau du nombril, du creux des bras et genoux mais également dans les espaces interdigitaux plantaires après avoir minutieusement regardé le reste du corps (*figure 58*).

L'examen doit être renouvelé le lendemain car la tique aura commencé à se gorger de sang et du coup elle sera plus visible (ne fait qu'environ 1 millimètre le premier jour).



Figure 58 : Schéma des zones de morsures préférentielles des tiques (129)

3.3.1.2. Protection chimique humaine

Les répulsifs sont des molécules qui ne visent pas à tuer les tiques mais à les repousser afin d'éviter les piqûres. Ce sont des molécules commercialisées en officine depuis 2002 qui interviennent dans la prévention primaire. On en trouve différents types. Pour qu'un répulsif soit parfait il devrait :

- Avoir une efficacité prolongée sur un large spectre d'arthropodes
- Être exempt d'effets irritants sur la peau, d'odeur, d'altération des fibres textiles lors de l'application vestimentaire, de résidus gras sur la peau, d'effets sur les plastiques usuels, de toxicité
- Avoir une résistance éprouvée au lavage, posséder une rémanence suffisante.
- Avoir une stabilité chimique, un coût raisonnable pour un usage large

Tout d'abord, il existe les répulsifs cutanés. Dans le cadre du Règlement biocides (UE) 528/2012, les produits répulsifs sont classés dans le groupe TP19. Ils offrent généralement une protection multiple car ils sont efficaces sur les tiques mais également sur l'ensemble des arthropodes comme les moustiques, les puces ou les poux. Ils ne sont pas recommandés pour les expositions répétées sur le long terme ni chez les femmes enceintes, ni chez les enfants de moins de 24 mois. Les principales molécules autorisées sont les suivantes.

Le **DEET** (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide) peut réagir avec certains plastiques ou le caoutchouc synthétique. Mis sur le marché en 1957, il est incolore ou jaune clair et légèrement huileux, insoluble dans l'eau mais miscible dans l'alcool, sensible à la lumière. Son absorption est de 50% au niveau des couches superficielles de la peau. Une concentration de 30% est autorisée chez les enfants de moins de 12 ans et les femmes enceintes pour assurer une sécurité d'emploi. On peut monter jusqu'à 50% pour l'adulte en réduisant les posologies d'application. C'est le répulsif de référence assurant une protection de 4 à 5 heures. Elle peut être responsable chez l'enfant de signes cutanés (urticaires, dermatites de contact, dermatite d'irritation, érythème, sécheresse) mais aussi de signes neurologiques (convulsion, céphalées, ataxie, encéphalopathie). Il est contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 30 mois et en cas d'antécédents de convulsion. On peut citer le produit *InsectEcran®famille*, *Moustidose®lotion*

L'IR3535 (acide-3[N-butyl-N-acétyl] aminopropionique, ester éthylique) fut commercialisé dès 1973. C'est un liquide incolore et soluble dans les solvants organiques à température ambiante. Il assure une protection de 4 heures. Il est classé comme irritant pour les yeux selon la directive européenne 67/548/CE et également contre-indiqué chez l'enfant âgé de moins de 30 mois mais autorisé chez la femme enceinte. L'IR 35/35 à une concentration de 20 à 35 % est vendu sous le nom d'*Akipic®*, de *Duopic®*, *Mouskito®*, *Prebutix zones tropicales®* ou *Cinq sur Cinq tropic lotion®*, *Moustifluid® jeunes enfants/haute protection*.

L'icaridine ou **picaridine** ou **KBR 3023** (acide carboxylique 1-pipéridine) est un liquide incolore. Une sécurité d'emploi implique une concentration inférieure à 30% chez l'enfant de moins de 12 ans. On le retrouve sous la dénomination *InsectEcran® spécial tropique/répulsif peau* ou *Moustidose® lait*.

Le **PMDRBO** ou **Citriodiol®** (p-menthane-3,8-diol) est extrait à partir d'huile essentielle d'eucalyptus citronné. Une huile essentielle est selon la commission de la pharmacopée européenne, un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un

procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ». C'est un produit solide, blanc opaque légèrement mentholé. Stable au soleil, il est très soluble dans l'eau mais classé comme irritant pour les yeux. On le retrouve sous la dénomination *Mousticare*[®].

Parmi d'autres huiles essentielles, on retrouve le tea-tree, et le basilic qui possède une activité répulsive. La lavande est une huile essentielle qui est utilisée plus dans les chouchous pour éloigner les poux.

Ces substances sont reconnues par la commission européenne, par l'US-CDCP (Centers for Disease Control and Prevention), par l'agence canadienne ARLA (Agence de Réglementation de la Lutte Antiparasitaire) et décrite dans la *figure 59*.

Molécules ou substances actives	Concentrations usuelles [concentration efficace min]	Arthropodes ciblés (ordre alphabétique)	Avantages	Inconvénients	Enfants* (concentrations)	Femmes enceintes (concentrations)
Produits disposant d'une AMM (présence du numéro d'AMM sur l'étiquette) et un RCP						
DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide)	30 à 50% [10-25%]	Aoûtats Culicoides Moustiques Phlébotomes Simulies Tiques dures	Recul quant à son utilisation	Huileux Altère les plastiques Irritant pour les yeux	10% entre 1 et 2 ans 30% et plus à partir de 2 ans	≤30% Zone à risque élevé
IR3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35% [10-20%]	Aoûtats Culicoides Moustiques Phlébotomes Stomoxes Tiques dures	Faible odeur Non huileux N'altère pas les plastiques Efficace contre les tiques	Durée d'efficacité sur <i>Anopheles</i> parfois moindre que le DEET aux concentrations ≤20%	10 à 20% à partir de 6 mois	≤20%
Produits en cours d'évaluation au niveau européen						
Icaridine ou picaridine ou KBR3023 (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1)	20 à 25% [10-20%]	Aoûtats Culicoides Mouches piqueuses Moustiques Puces Tiques dures	Large spectre d'activité N'altère pas les plastiques Faible odeur	Pas aussi efficace que le DEET contre les tiques, certains anophèles et les culicoides	10% à partir de 24 mois	≤20%
Huile d'<i>Eucalyptus citriodora</i>, hydratée, cyclisée (produit naturel, le PMD ou para-menthane-3,8 diol étant un produit de synthèse)**	10 à 30%	Culicoides Mouches piqueuses Moustiques Tiques dures	Large spectre d'activité	Évaluation partielle Moindre durée d'efficacité Forte odeur Très irritant pour les yeux	Pas chez les enfants de moins de 3 ans***	≤10%

* : Pour les nourrissons, l'utilisation d'une moustiquaire sur le berceau ou le landau est recommandée

** : L'huile d'eucalyptus n'est pas une huile essentielle.

Figure 59 : Répulsifs cutanés commercialisés en France (125)

Concernant l'usage des répulsifs cutanés, les conseils simples qui peuvent être donnés sont de :

- Lire la notice d'utilisation
- Vérifier les restrictions d'usage (notamment selon l'âge) et respecter les conditions d'application
- Préférer les répulsifs en crème ou lotion aux répulsifs en spray en raison du risque d'inhalation ou d'ingestion lors de leur application
- Appliquer les répulsifs sur la peau exposée, pas celle recouverte de vêtements
- Ne pas appliquer sur une peau lésée, blessée ou irritée, près des yeux ou de la bouche, sur les mains ou le visage des enfants, sur les mains ou les seins d'une femme allaitante. Sur les enfants de moins de 12 ans, le produit doit être appliqué par un adulte.
- Ne pas pulvériser les sprays directement sur la peau. Appliquer d'abord sur les mains, puis sur la peau, bien se laver les mains après.
- Il est important d'appliquer les répulsifs cutanés à distance d'autres produits particulièrement les solaires car cela peut entraîner une modification à la baisse de l'indice de protection solaire. Il convient d'appliquer en premier lieu l'écran solaire puis après 30 minutes le répulsif
- Après chaque baignade, il faut réappliquer le répulsif dans la limite du nombre maximal d'applications quotidiennes recommandé
- Laver la peau où les répulsifs ont été appliqués avec de l'eau et du savon
- Ne pas pulvériser les sprays dans une pièce fermée ou à côté d'aliments pouvant être consommés
- Faire attention au caractère potentiellement inflammable du répulsif. Si c'est le cas, ne pas pulvériser près d'une flamme
- Ne pas utiliser des produits répulsifs à usage vétérinaire sur la peau ou les vêtements. De même, ne pas appliquer les répulsifs sur des animaux s'ils ne sont pas prévus pour cet usage
- Stocker les répulsifs dans un lieu inaccessible aux enfants.
- Si l'on se fixe au résumé des caractéristiques du produit (RCP) Ils doivent s'utiliser sur une peau glabre, propre et sèche sans plaies visibles et à distance de muqueuses (notamment oculaire)
- Chez les enfants toutes les formes de répulsifs cutanés ne doivent pas être appliquées sur les mains du fait du risque ultérieur de se les porter au visage, aux yeux et dans la bouche.

Il existe une autre catégorie de répulsifs utilisable pour les vêtements et moustiquaires également délivrée en officine depuis 2002. Appartenant à la famille des pyréthrinoïdes, ils se constituent de perméthrine, deltaméthrine et transtétaméthrine.

Les recommandations d'utilisation sont les suivantes :

- Pulvériser les vêtements à l'air libre ou dans une pièce ventilée obligatoirement
- Ne pas porter les vêtements en question avant 4h
- Manipuler les produits avec des gants et à distances des yeux
- La perméthrine est neurotoxique chez le chat, son emploi est donc contre indiqué en cas de présence de l'animal. En effet, en cas d'inhalation ou d'ingestion de graves crises convulsives peuvent apparaître chez le félin.
- Attention les produits ont une rémanence importante et plusieurs lavages à 40°C-60°C peuvent être nécessaires.
- Appliquer en spray l'efficacité est de 6 semaines. Une immersion d'un chiffon dans un bain de perméthrine est plus efficace car l'effet perdure 6 mois et résiste aux lavages successifs.
- Attention, aujourd'hui son utilisation n'est plus recommandée en systématique à cause de risque de toxicité, il faut préférer les répulsifs cutanés.
- Les substances que l'on peut retrouver sont sous forme de vaporisateur ou de solution à diluer. On peut en citer plusieurs comme *Biovectrol®Tissus*, *Cinq sur cinq®Tropic*, *Insect Ecran®*, *King®barrière insectifuge*, *Manouka®*, *Moskito Guard®*, *Parazeet®*, *Repel Insect®*, *Steripan® lotion*, *W2000®*.

Conseil Homéopathie :

Une dose de psorinum 15 CH toutes les semaines pendant 8 semaines après une pique en prévention d'une prochaine balade permet de modifier le terrain de la tique afin de réduire le risque de pique. Ce n'est en aucun cas un traitement curatif.

3.3.1.3. Protection animale

Concernant la protection animale, le pharmacien doit choisir une solution adaptée. L'âge, le poids, le type de poils, la race de l'animal, une femelle gestante ou allaitante, sont des éléments à prendre en considération. Le type d'habitation dans lequel vit l'animal et ses habitudes de vies (promenades régulières, chiens de chasse, animal qui reste à domicile) permettent de choisir au mieux une forme adaptée de prévention antiparasitaire. Il existe une variété assez importante de formes de répulsifs et acaricides que le pharmacien d'officine peut conseiller au patient qui possède un animal domestique. Lors de la délivrance, il est primordial de rappeler plusieurs conseils. Les informations sur les différentes formes énoncées ci-dessous se basent sur Medvet un référent dans les produits médicamenteux pour les animaux. Tous les produits contenant de la perméthrine sont contre indiqués chez le lapin et le chat car ils peuvent entraîner une perte d'appétit, une léthargie, des troubles digestifs et des convulsions mortelles. Le Fipronil est uniquement contre indiquée chez le lapin pour les mêmes raisons. La plupart des produits possèdent une toxicité aquatique les premiers jours.

Le spray ou la lotion

Ils permettent le traitement des infections dues aux arthropodes. Il faut le pulvériser à rebrousse poils sur l'intégralité de l'animal à une distance d'environ 15cm et dans un milieu aéré. Le nombre de pulvérisations se définit en fonction du poids. Attention, il faut éviter les muqueuses oculaires, et la truffe de l'animal. Ces formes sont actives très rapidement et peuvent être utilisées en prévention avant une promenade. Le Fipronil agit en inhibant le complexe GABA, en se liant au canal chlore et en bloquant ainsi le passage pré- et post-synaptique des ions chlorures au travers de la membrane cellulaire. Cela se traduit par une activité incontrôlée du système nerveux central et par la mort des insectes ou acariens.

- *Tick-puss spray*® à 2.5mg/mL dont la durée d'efficacité est de 4 semaines et est utilisable dès l'âge de 2 jours. Afin d'humidifier le pelage jusqu'à la peau, il faut appliquer 3 à 6 ml par kg de poids corporel (soit 7,5 à 15 mg de Fipronil par kg de poids corporel), selon la longueur des poils.

Spray	Poids		Nombre de pulvérisations	Nombre d'utilisation	
	Chien	Chat		Chien	Chat
100 mL	≤ 10 kg	≤ 4 kg	6 à 12	4 à 8 fois	
250 mL	≤ 20 kg		2 à 4	2 à 4 fois	
500 mL	≤ 40 kg		1 à 2	2 à 4 fois	

Il faut pulvériser le produit sur l'ensemble du pelage de l'animal en jet large sur le dos, le ventre, les côtes, la poitrine et en jet fin sur les pattes et les plis de la peau. Il faut ensuite masser le pelage, en particulier chez les animaux à poils longs afin que le produit pénètre jusqu'à la peau. Pour le traitement de la zone autour de la tête, ou pour traiter des animaux jeunes ou nerveux, l'application peut se faire en pulvérisant d'abord le produit sur un gant et en frottant ensuite le gant sur le pelage. Les poils de l'animal doivent sécher à l'air libre sans utiliser de serviette et ne pas être en contact avec l'eau pendant 2 jours.

- *Frontline spray*®, *Fiprokil spray*® Clément Thékan, *Effipro*® chien/chat
- *Butox*® pour on. Pour les bovins on utilise 75 mg à 112,5 mg de deltaméthrine pour 100 kg de poids en une application externe. Pour les ovins on utilise 75 mg de deltaméthrine par animal en une application externe. Il faut bien répartir la dose totale le long de la ligne médiane depuis l'encolure jusqu'à la base de la queue. Une seule application assure une protection efficace de 4 à 5 semaines contre les tiques. Ce produit n'est délivrable que sur ordonnance vétérinaire. Il faut attendre 2 jours pour prélever le lait et 18 jours pour l'abattoir. Ce produit est toxique pour les abeilles.

Le fogger

Il s'agit d'un produit que l'on utilise dans l'environnement par diffusion automatique permettant de traiter une pièce entière (jusqu'à 40 m²). Son déclenchement entraîne la formation d'un brouillard, qui diffuse en quelques minutes. Il faut laisser la pièce fermée pendant 3 heures puis aérer 30 minutes. Il est indispensable de sortir tous les êtres vivants de la pièce. On peut traiter l'habitable de la voiture aussi. Mettre le produit de façon surélevée (sur un tabouret) permet un meilleur effet, et on peut protéger les meubles avec un drap pour éviter le dépôt du brouillard. Il faut ensuite passer l'aspirateur et jeter le sac ou nettoyer la cuve en cas d'absence de sac.

- On retrouve comme exemple *Insecticide habitat® de Clément Thékan*

La poudre

Elle vient en complément et s'applique sur les poils de l'animal après les avoir brossés dans le sens inverse à leur implantation. Il s'agit d'une forme généralement utilisée lorsqu'il y a une infestation assez importante, pas en prévention.

- *Poudre APE tétraméthrine SETRIC® Biocanina* chien : 2,2 mg de tétraméthrine par kg de poids corporel (1 g de poudre par kg de poids corporel) correspondant à 15 g de poudre pour un animal de 15 kg. Il faut appliquer la poudre sur le pelage, en évitant les yeux et le museau, tout en brossant la fourrure à rebrousse-poil pour faire pénétrer le produit puis brosser le pelage pour faire tomber l'excédent de poudre. S'utilise uniquement chez les chiens et pas avant 2 mois.
- *Poudre APE chat tétraméthrine AB7® Biocanina* : Il faut penser à se laver les mains après utilisation, ne pas fumer, boire ou manger pendant l'application. En cas d'exposition accidentelle avec les yeux, il faut rincer à l'eau avec soin. Utiliser le produit dans un local bien aéré, de préférence à l'extérieur est important tout comme le conserver à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux.
- *Poudre TMT Clément Thékan®* :

Le shampoing

Il vient également en complément, il est appliqué sur toute la surface de l'animal puis il faut le rincer abondamment pour éviter de laisser des particules et bien le sécher avec un sèche-cheveux.

- *Pulvex shampoing*®
- *Shampoing antiparasitaire Biocanina*® à la tétraméthrine : Utiliser environ 1,5 ml de shampoing par kg de poids corporel (soit 1,5 mg de tétraméthrine par kg) correspondant à environ 25 ml de shampoing pour un animal de 15 kg. Il faut mouiller entièrement l'animal à l'eau tiède puis appliquer le shampoing sur le dos et le cou en prenant soin d'éviter les yeux et frictionner en ajoutant de l'eau si nécessaire, pour obtenir une mousse abondante à répartir sur tout le corps de l'animal. Laisser agir 5 minutes et rincer abondamment à l'eau tiède. Le traitement doit être répété 2 fois par semaine si nécessaire.

Le collier

Il est utile uniquement en cas de prévention. Il s'insère autour de la base du cou et ne doit pas être trop serré pour éviter un risque d'étranglement de l'animal et d'accrochage dans les grillages, clôtures, mais aussi pour éviter le risque de macération et d'infection en cas de plaie au cou. On recommande de pouvoir passer 2 doigts sous le collier et couper l'excédent en laissant 5 cm après la boucle. Il doit généralement être mis une semaine avant l'introduction de l'animal dans le milieu infesté. Tout produit à base de deltaméthrine est contre indiqué chez le chat.

- *Seresto® collier chat* constitué d'imidaclopride et de fluméthrine. Le collier de 38 cm doit être porté sans interruption durant la période de protection de 8 mois et enlevé à l'issue de cette période. Il faut vérifier périodiquement l'ajustement du collier en le réglant si nécessaire, notamment dans le cas de chatons qui grandissent rapidement. Il est interdit chez les chats de moins de 10 semaines.
- *Seresto® collier grand chien (70 cm), Seresto® collier petit chien (38 cm)* contre indiqué avant 7 semaines.
- *Scalibor® collier petit et moyen chien* à base de deltaméthrine sur ordonnance efficace pendant 6 mois. Il est contre indiqué avant 7 semaines, en cas de lésions cutanées
- *Deltatic® très petit/petit/moyen/grand/très grand chien Clément Thékan* à base de deltaméthrine pas avant 7 semaines
- *Collier dypilate® grand et moyen chien/chat Clément Thékan* dont l'action dure 200 jours. Il est contre indiqué chez le chien de moins de 3 mois. En cas d'intoxication le sulfate d'atropine peut être utilisé comme antidote.
- *Collier dypilate® chat Clément Thékan (pas avant 3 mois)*
- *Collier dypilate® chat/chien/grand chien Biocanina (pas avant 3 mois)*
- *Deltatic® très petit/petit/moyen/grand/très grand chien*

Le Spot-on

Il s'agit d'une pipette que l'on applique avec un faible volume de l'ordre de quelques millilitres directement à la base de la peau et non pas sur les poils. Il est donc important de bien écarter les poils de l'animal afin d'assurer une activité maximale. La base de la nuque est classiquement recommandée car elle permet d'éviter le risque de léchage et de diffuser le produit sur tout le corps. Chez un animal de plus de 20kg il est plus adapté de mettre quelques gouttes en 3 points clés qui sont la base de la nuque, le milieu de la colonne vertébrale et l'arrière train. C'est le côté lipophile du principe actif qui permet sa meilleure diffusion. Il va ensuite aller se loger dans les glandes sébacées permettant la rémanence du produit. Il ne faut pas laver l'animal avant de lui mettre le produit, il doit être sec, et il ne faut pas non plus le laver ou le mettre en contact avec de l'eau les 72h suivantes sinon il y a une diminution de l'efficacité du produit qui doit être de 4 semaines environ. La dose minimale recommandée est de 6,7 mg de Fipronil par kg de poids corporel et de 60 mg de perméthrine par kg de poids corporel.

- *Synergix® petit/moyen/grand chien* à base de perméthrine et Fipronil pas avant 12 mois et < 1.5kg.
- *Perfikan® très petit/petit/moyen/grand/très grands chiens*
- *Frontline Combo®* en pipette de 0,5 ml pour un chat ou de 0.67mL, 1.34mL, 2.68 et 4.02mL pour le chien suivant son gabarit. Non applicable avant 8 semaines et <1 kg chez le chat et <2kg chez le chien.
- *Frontline Tri-Act®* pour chien à base de perméthrine : Fipronil contre indiqué chez les chiots de moins de 8 semaines, de moins de 2kg.
- *Fiprokil petit/moyen/grand/très grand chien/chat Clément Thékan* : contre indiqué avant 2 mois, 1kg pour le chat et 2kg pour le chien
- *Fiprokil duo® chat/petit/moyen/grand chien* à base de Fipronil et de pyriproxifène pas avant 10 semaine et 1 kg pour le chat et 2 kg pour le chien
- *Fiprocat® et Fiprodog® de Biocanina* à base de Fipronil après 2 mois et 1kg pour le chat et 2kg pour le chien.
- *Effitix® chien* à base de Fipronil et perméthrine (si > 12 semaines et 1.5kg)
- *Effipro duo® chat* à base de Fipronil et pyriproxifène (si > 10 semaines et 1kg)
- *Advantix® chien* à base de perméthrine et d'imidaclopride (si > 7 semaine et 1.5kg) avec 5 dosages en fonction des 5 catégories de poids.

Certaines substances nécessitent une ordonnance vétérinaire :

- *Bravecto® chien/chat* à base de fluralaner avec une efficacité de 12 semaines. Il faut mettre des gants et ouvrir le sachet pour retirer l'applicateur immédiatement. L'applicateur doit être tenu en position verticale (extrémité vers le haut), par la base ou par la partie supérieure rigide sous l'embout. Il faut ensuite tourner l'embout complètement dans le sens des aiguilles d'une montre. Il reste sur l'applicateur, il n'est pas possible de le retirer. L'applicateur est ouvert et prêt pour l'application lorsque le joint est rompu. Il faut éviter d'appliquer plus de 1 ml de solution au même endroit, car cela pourrait entraîner l'écoulement d'une partie de la solution ou bien qu'elle s'égoutte hors du chien. Il ne faut pas l'utiliser chez les chatons de moins de 11 semaines et 1.2kg, chez les chiens de moins de 8 semaines et 2kg.
- *Bravecto plus® chat* qui contient en plus de la moxidectine appartenant au groupe des milbémycine de lactones macrocycliques ayant une action parasiticide.
- *Stronghold plus®* pour chat à base de sélamectine et sarolaner avec une pipette de 0.25mL pour les <2.5kg, une de 0.55mL pour les < 5kg et une de 1mL pour les <10kg. Donné à partir de 8 semaines et de 1.25kg il protège sur 5 semaines.

Forme orale

Il s'agit d'un comprimé à faire prendre directement par l'animal. Généralement bien accepté, on peut cependant les mettre dans la nourriture du chien de préférence des croquettes pour le faire passer inaperçu ou avec du médicoc une friandise que les animaux affectionnent particulièrement. Les formes commercialisées sont sur ordonnance vétérinaire.

- *Bravecto®* chien à base de fluralaner donné pour les > de 8 semaines et de 2kg, efficace sur 12 semaines. Il existe 5 dosages en fonction du poids de l'animal (112.5mg pour les < 4 kg, 250mg pour les < 10kg, 500mg pour les < 20kg, 1000mg pour les < 40kg, 1400mg pour les < 56kg)
- *Nexgard®* chien à base d'afoxolaner donné pour les > de 8 semaines et de 2kg, efficace sur 4 semaines. Il existe 4 dosages en fonction du poids de l'animal (11mg pour les < 4 kg, 28mg pour les < 10kg, 136mg pour les < 25kg, 168mg pour les < 50kg)
- *Nexgard Spectra®* chien à base d'afoxolaner et de milbémycine donné pour les > de 8 semaines et de 2kg, efficace sur 4 semaines. Il existe 5 dosages en fonction du poids de l'animal (9mg/2mg pour les < 3.5 kg, 19mg/4mg pour les < 7.5kg, 38mg/8mg pour les < 15kg, 75mg/15mg pour les < 30kg, 150mg/30mg pour les < 60kg)

3.3.2. Prévention collective

3.3.2.1. L'environnement

Si l'on recense le nombre de personnes qui se font mordre via une tique aujourd'hui, on s'aperçoit que les espaces verts communs (comme les squares en ville), les allées en forêt, les jardins privés sont souvent incriminés. Débroussailler, tondre, déboiser, éliminer les amas de feuilles humides et faucher ces espaces permet d'éviter aux tiques de grimper à la cime des arbres et évite donc qu'elles s'attachent plus facilement sur les passants. Au sein de la population animale, la rotation de pâturages a également un effet bénéfique sur la pullulation des tiques dures tout comme la construction de clôtures autour des zones d'habitations qui aident à éloigner les cerfs, chevreuils. Une pelouse ou des sols plus exposés au soleil réduit l'humidité et augmente la dessiccation, un processus que la plupart des tiques qui ne sont pas en gorgement sur un hôte vont mal supporter conduisant à leur mort. La chasse peut avoir un bénéfice quant au contrôle des populations d'hôtes des tiques en évitant l'accroissement trop important de leur nombre. Il existe des mesures chimiques beaucoup moins respectueuses de l'environnement et de la faune sauvage. En effet, l'épandage sur grandes surfaces de biocides ou d'acaricides comme l'imidaclopride (pesticides de la famille des néonicotinoïdes) ont entraîné la mort d'espèces comme les abeilles. De plus, le recul sur la santé humaine n'est pas encore totalement établi, il s'agit d'une pratique interdite en France mais encore utilisée au Etats-Unis. Le pharmacien doit donc dans un premier temps dire à ses patients de penser bien à tondre leur pelouse correctement du printemps jusqu'à l'automne régulièrement 1 fois par semaine en cas d'intempéries ou toutes les deux semaines en cas de sécheresse

3.3.2.2. Les projets nationaux

Un projet récent datant de 2017 a été mis en place en France. Il s'agit de l'application **CITIQUE** lancée par le ministère de la santé ainsi que l'INRAE (institut nationale de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement).

CITIQUE est une application totalement gratuite téléchargeable sur le smartphone via le Play store et qui permet à chaque individu de signaler une piqûre de tique humaine ou animale. C'est un programme de recherche participatif pour mieux connaître l'écologie des tiques et les maladies qu'elles transmettent. Cette application permet d'envoyer en photo la tique en question afin de créer une tiquothèque. Le nom, l'âge et la localisation sont demandés afin d'alimenter et de mieux cartographier les lieux de piqûres en temps réel. Une section « s'informer » permet de savoir quoi faire en cas de

pique, comment enlever la tique, comment prévenir la pique. Elle fait état d'une description des espèces, des maladies et de la biologie des tiques.

Les chiffres de CITIQUE entre juillet 2017 et novembre 2019 font état de 50 000 téléchargements de l'application, 22 625 signalements de piqûres, 8600 envois de tiques à l'adresse « CITIQUE – Tous Chercheurs Nancy, Centre INRAE Grand Est-Nancy, Rue d'Amance, 54280 Champenoux (figure 60). Une moyenne de 18 signalements par jour a été enregistrée. Cela a permis d'établir que :

- **17 247** piqûres ont été humaines avec 12% d'enfants de 0 à 6 ans, 16% entre 6 et 20 ans, 30% entre 21 et 40 ans, 28% entre 41 et 60 ans, et 14% pour les plus de 60 ans.
- **5378** piqûres ont été animales avec 46% de chiens, 45% de chats, 6% de chevaux et 3% d'autres animaux.
- Les tiques ont le plus piqué dans les massifs forestiers **48%**, suivis de jardins privés ou parcs publics 29%, des prairies 11%.
- **52%** des piqûres ont été entraînées lors des randonnées, 33% dans les lieux de résidence, et 9% lors de l'activité professionnelle.

Le bilan d'avril 2021 recense plus de 70 000 téléchargements de l'application et plus de 50 000 signalements de piqûres dont une forte augmentation à la période d'avril 2020 lors du premier confinement qui a permis de renforcer la démonstration selon laquelle la présence de tiques dans les jardins privés est incontestable.

Les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) peuvent demander des kits de collecte directement sur le site CITIQUE au nombre de 20 minimum. Ces kits sont des petits sachets plastiques qui contiennent :

- Une feuille expliquant le programme CITIQUE et la procédure à suivre
- Au dos de la feuille, un questionnaire à remplir pour signaler la tique avec le conditionnement et l'envoi
- Un tube d'éthanol qui permet de conserver la tique

Cette démarche permet ainsi au pharmacien en cas de retrait d'une tique chez un patient de l'envoyer directement au laboratoire et de contribuer à la tiquothèque tout en expliquant la démarche à suivre au patient.

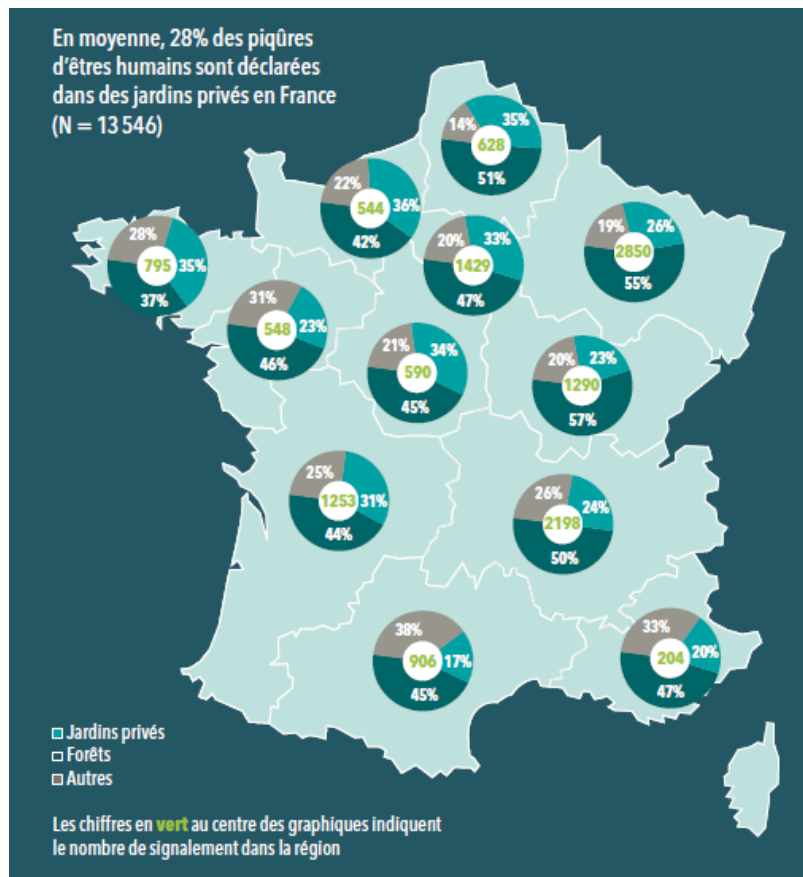


Figure 60 : Cartographie du bilan CITIQUE de 2017 à 2019 par l'INRAE (39)

Cette approche One Health invite aussi à participer à des recherches gratuites et ouvertes au public durant 2-3 jours. Ces stages accueillent des adultes et des élèves pour leur faire découvrir et comprendre la démarche scientifique, afin qu'ils contribuent, comme des chercheurs, à l'analyse des tiques envoyées par d'autres citoyens participant au programme. Depuis sa création en 2019, une quinzaine de stage a été organisée avec plus de 140 élèves, une cinquantaine de citoyens, et plus de 400 tiques identifiées.

En parallèle, un nouveau programme a été lancé, **TIQUOJARDIN**, qui a pour objectif de mieux caractériser la présence de tique dans les jardins privatifs. Il fait intervenir directement l'individu et ne se réalise pour l'instant qu'à Nancy. TIQUOJARDIN consiste à effectuer une chasse aux tiques 3 à 5 fois entre avril et octobre avec un espacement de 3 à 5 semaines entre chaque chasse.

L'unité mixte de recherche d'épidémiologie des maladies animales et zoonotiques de l'INRAE de Clermont-Auvergnes-Rhône Alpes et le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Clermont-Ferrand ont mené une étude de 2 ans afin de mieux estimer le nombre de nouveaux cas de la maladie de Lyme dans les Combrailles dans le Puy de dôme. Cette étude nommée LymeSnap a consisté à récolter entre avril 2017 et mars 2018 des informations sur la télé déclaration d'érythème migrant par la population avec l'envoi d'une photo et la déclaration d'un érythème migrant en cabinet médical ou directement avec son pharmacien. Il suffisait d'envoyer par MMS (07 51 52 98 31) ou par mail (*lyme-snap@chu-clermontferrand.fr*). Les personnes incluses dans l'étude étaient ensuite rappelées par un infectiologue qui les conseillait sur la démarche à suivre et les invitait à répondre à un questionnaire sur les circonstances de la piqûre.

Cette étude a conduit à la mise en place du projet DAPPEM (développement d'une application d'identification des érythèmes migrants) cofinancé par le FEDER (fond européen de développement régional) et la région Auvergne-Rhône-Alpes. Cette application vise à fournir une analyse automatique de photos de tache rouges afin d'établir un score de probabilité d'érythème migrant. Destiné aux professionnels de santé comme le pharmacien mais aussi aux patients, elle doit voir le jour en 2023 (figure 61).

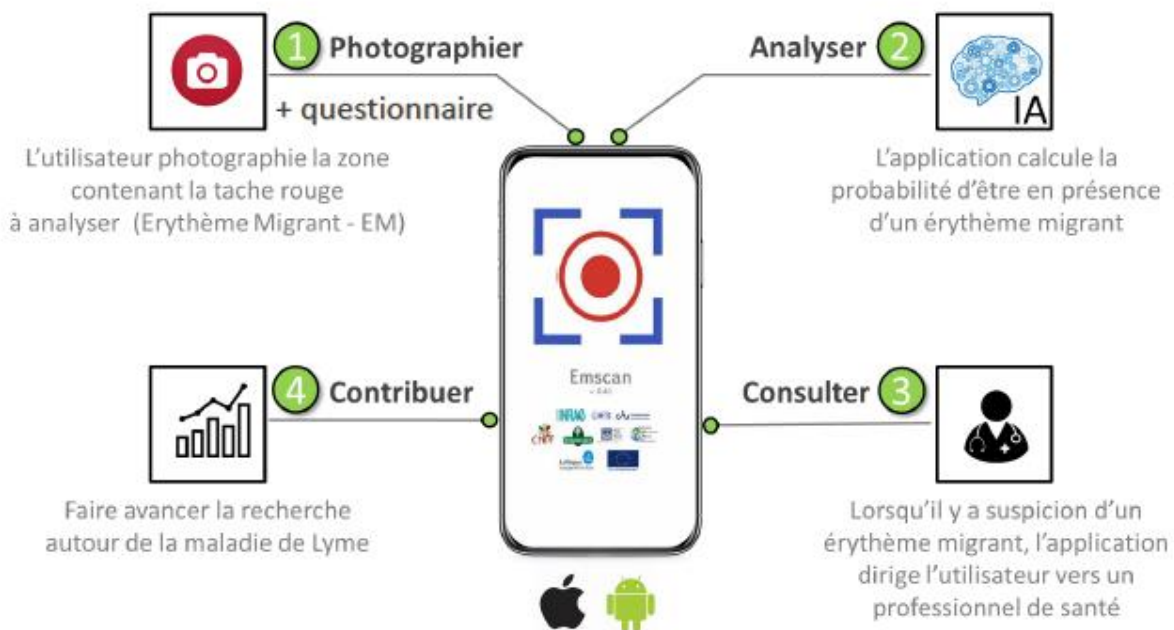


Figure 61 : Mise en place du projet DAPPEM* (124)

*le questionnaire demande s'il y a une tache rouge (date d'apparition, symptômes, taille, augmentation), une piqûre de tique (oui/non, date de piqûre, date de retrait), l'activité (professionnelles ou loisirs, type de lieu, localisation géographique de la piqûre), le sexe, classe d'âge.

De nombreux projets sont en cours afin de prédire dans le futur la façon d'aborder les tiques et leurs maladies :

- Le projet Xenobio-Tick vise à séquencer le transcriptome des tiques afin d'identifier de nouveaux gènes spécifiques aux tiques susceptibles d'être utilisés pour remplacer les acaricides présents aujourd'hui possédant des résistances.
- Le projet CLIMATICK depuis 2018 étudie l'impact et l'adaptation au changement climatique du risque lié aux tiques en s'intéressant à la dynamique des populations des tiques et leur activité en France métropolitaine. Cette étude s'intéresse à *Ixodes ricinus* et *Hyalomma marginatum*.
- Le projet OSCAR, Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage Agricole du Risque acarologique (2012-2016) explore les multiples facteurs qui déterminent les risques de transmission d'infections par les tiques. La mosaïque des paysages, la distribution spatiale et le déplacement des animaux doivent être pris en compte pour comprendre leur dissémination dans l'espace et dans le temps.

3.4. L'éducation du patient

L'éducation du patient fait partie intégrante des missions de santé du pharmacien d'officine. C'est une obligation à laquelle il se doit de répondre. Vis-à-vis des maladies transmises par les tiques, cette éducation passe par plusieurs points. Premièrement elle consiste à expliquer comment retirer correctement une tique suite à une morsure. Il faut bien expliquer que l'hypostome de la tique se casse facilement et que pour enlever une tique accrochée il faut appliquer un mouvement de rotation. En effet, lorsqu'une tique est mal retirée la tête reste en place et c'est à ce moment que la salive peut relarguer les agents pathogènes nocifs pour l'homme et l'animal.

Les conseils à donner sont :

- Interdit d'utiliser de l'alcool ou désinfectant, de l'éther, de l'huile, du vernis sur la tique. Cela conduit à la régurgitation des agents infectieux contenu dans la salive.
- Il ne faut pas utiliser de pince à épiler, ses propres doigts ou un coupe-ongles. Le risque de rupture du corps de la tique ou d'écrasement est trop important conduisant au même problème de relargage de pathogènes.
- Le bon geste à avoir est l'utilisation d'un tire-tique que l'on trouve en pharmacie qui contient un petit et un grand tire-tique en fonction de la taille de l'arthropode (le premier plus pour les nymphes, le deuxième plus pour les formes adultes).

Utilisation d'un tire-tique et attitude à adopter :

- Consulter le pharmacien ou médecin en cas de doute, le vétérinaire pour son animal
- Placer la tête de la tique à la base du tire-tique (*figure 62*)
- Effectuer un mouvement rotatif et perpendiculaire à la peau afin d'éviter un granulome inflammatoire
- Se laver les mains et appliquer un antiseptique classique sur la morsure de type biseptine®, diaseptyl®
- Jeter la tique dans un mouchoir imbibé d'alcool ou la mettre au feu
- Prendre une photo de la zone piquée afin d'évaluer l'évolution
- Surveiller l'apparition d'un érythème migrant ou d'autres symptômes durant 4 semaines
- Si nécessaire consulter son médecin
- Remarque : Il existe des tire tiques électriques de la marque Biocanina permettant un retrait facile et total de la tique peu importe sa taille en minimisant le risque de transmission de pathogènes. Il fonctionne en envoyant une décharge électrique qui désoriente la tique.

Il faut également expliquer au patient pourquoi l'extraction d'une tique se fait de cette manière :

- La partie de la tique qui est plantée dans la peau est hérissée de petites pointes comme un harpon lui permettant de se fixer. Lorsque l'on tire sur la tique, ces pointes s'ancrent et se verrouillent dans la peau. Tourner le tire-tique permet de désancrer ces pointes et d'ôter la tique.
- Quand la tique pique, elle secrète à travers sa salive ce qu'on appelle « ciment », une colle biologique qui lui permet d'être bien attachée à la peau de l'hôte. Tourner le tire-tique permet de casser cette colle et d'ôter la tique.
- Ne pas suivre ces consignes provoque la rupture du rostre, qui reste en partie ou en totalité dans la peau pouvant provoquer une infection.



Figure 62 : Technique d'extraction du tire-tique (130)

Le **CESPHARM**, comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française, a un rôle clé dans la circulation d'informations auprès des professionnels de santé et de la population. Il rédige des brochures, ou des affiches et permet une campagne de sensibilisation et de prévention chaque année afin de réduire le risque de morsure humaine et animale comme le montre la *figure 63*. Chaque officine a la possibilité de commander ces brochures et de les faire parvenir afin de les afficher en vitrine ou au comptoir pour engager le dialogue avec les patients ou les touristes.

1 Couvre-toi
 Porte des vêtements de couleur claire à manches longues, un pantalon à glisser dans des chaussettes hautes et un chapeau.

2 Utilise des répulsifs
 Laisse un adulte t'appliquer un répulsif en respectant les indications notées sur le produit.

3 Évite les herbes hautes et les feuilles mortes
 Quand tu te promènes, reste au centre des chemins, loin des arbustes. Ne t'assois pas ou ne t'allonge pas directement sur le sol.

4 Examine-toi
 Regarde attentivement « tout partout » sur ton corps et tes vêtements pour les chercher. Si tu n'y arrives pas tout seul, demande à quelqu'un de t'aider. La tique apparaîtra comme un petit point en relief. N'essaie pas de l'enlever tout seul !

5 Fais retirer la tique
 Demande à un adulte de t'enlever la tique à l'aide d'un crochet à tiques, sans l'écraser. Plus vite elle sera retirée, mieux c'est ! Fais désinfecter ta piqûre par un adulte et demande lui d'inscrire la date et le lieu de la piqûre dans ton carnet de santé.

6 Surveille la zone où tu as été piqué
 Au cours des mois qui suivent la piqûre, si tu vois une rougeur apparaître sur ton corps, ou si tu ne te sens pas bien, parles-en à tes parents pour qu'ils t'emmènent voir un médecin. Si besoin il pourra te donner un traitement adapté.

Figure 63 : Exemple de brochure du CESPHARM (131)

3.5. La prévention vaccinale

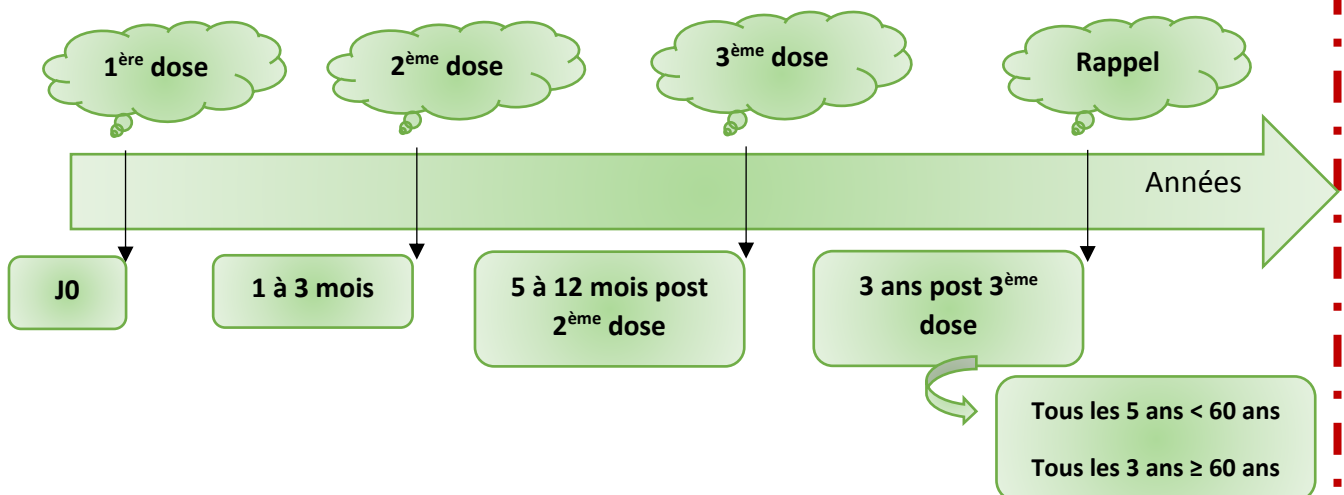
3.5.1. Humaine

Il existe deux vaccins pour l'encéphalite à tique commercialisés depuis 2005. Ces vaccins sont obtenus par inactivation du virus de l'encéphalite à tiques, ils ne sont pas obligatoires en France :

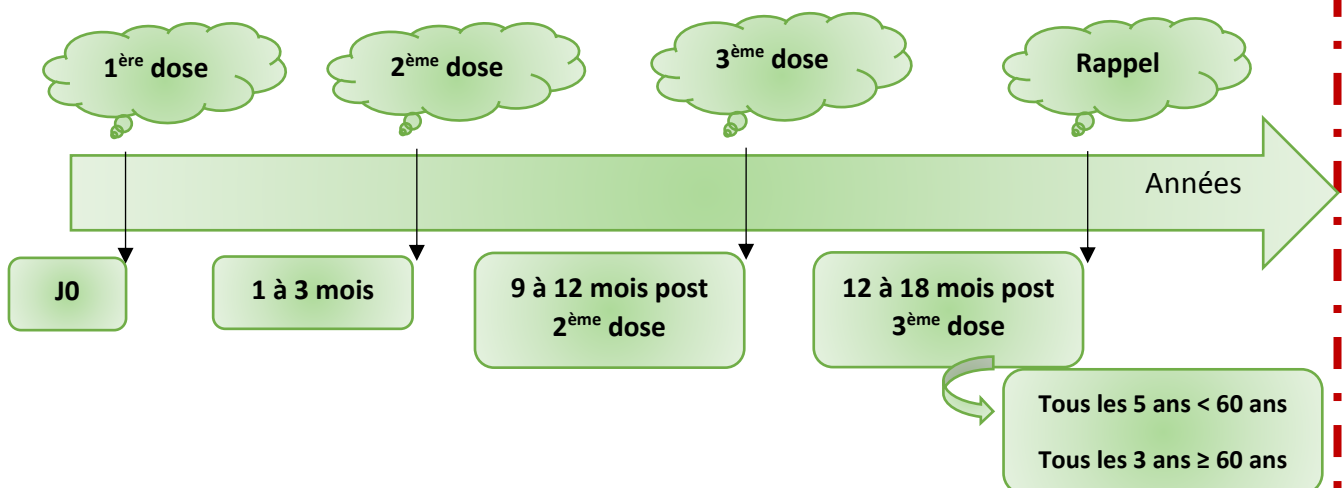
- **Encepur®** à partir de 12 ans (0.5mL)
- **Ticovac®** adulte (0.5mL) à partir de 16 ans et enfant (0.25mL)

Le pharmacien peut le recommander pour les gardes forestiers, les agriculteurs, les chasseurs, les personnes vivant en zones rurales reculées ou boisées, les touristes en zones endémiques.

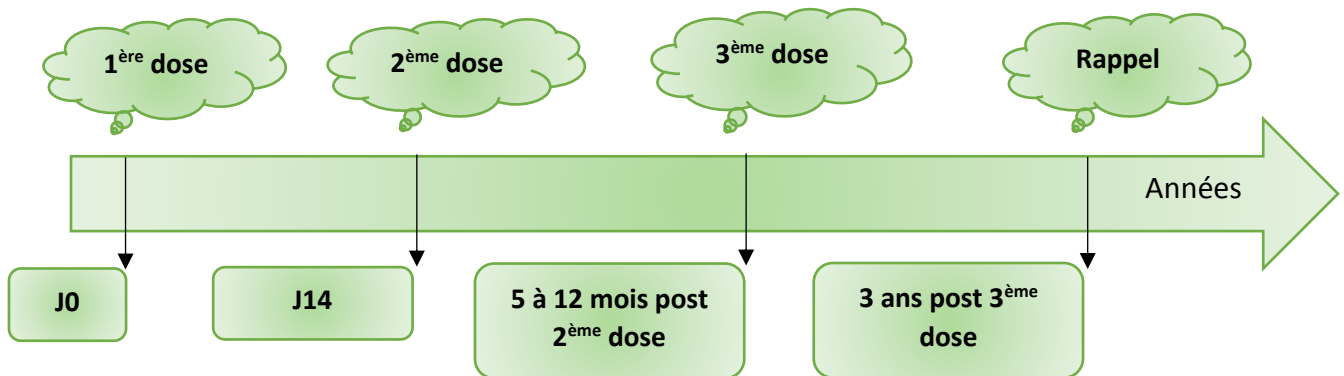
Le schéma d'injection est le suivant pour le Ticovac® :



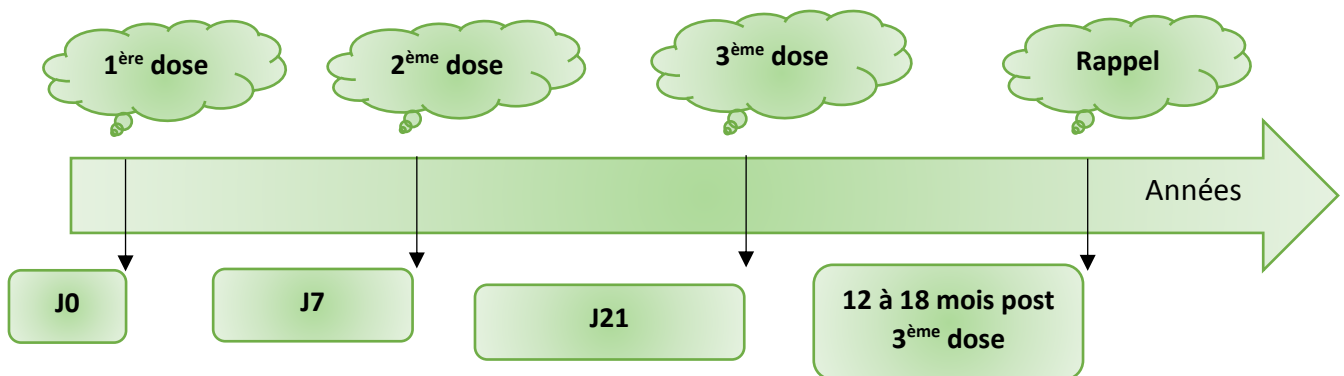
Le schéma d'injection est le suivant pour l'Encepur® :



- En cas d'immunisation rapide nécessaire pour le Ticovac® :



- Le schéma d'injection est le suivant pour l'Encepur® :



➔ Un schéma vaccinal (primo-vaccination et rappels) commencé avec l'un des vaccins peut être poursuivi avec l'autre, sauf dans le cas du schéma accéléré.

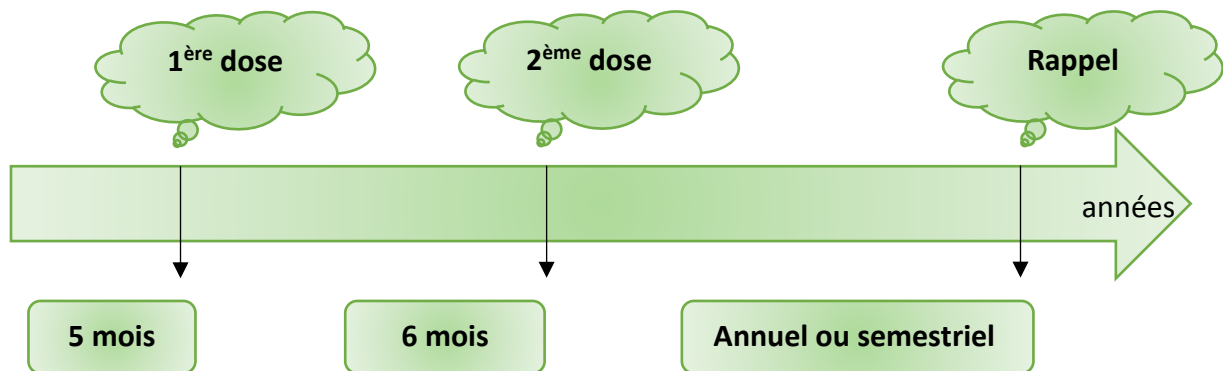
La vaccination intramusculaire peut être réalisée par un médecin ou un infirmier (sur prescription médicale), en libéral et à l'hôpital. Elle peut également être réalisée dans un centre de vaccinations internationales. Dans ce cas, la prescription, la délivrance du vaccin et la vaccination s'effectuent sur place. Cette vaccination n'est pas prise en charge par l'assurance maladie. Les complémentaires-santé (mutuelles) peuvent éventuellement prendre en charge l'intégralité ou une partie des frais si le contrat souscrit le prévoit.

3.5.2. Animale

Il existe un vaccin contre la piroplasmose canine (*Babesia canis*), une maladie très fréquente aujourd'hui. Cependant ce vaccin n'est pas intégral, il ne permet pas une protection à 100% mais diminue le risque de contamination et la sévérité des symptômes associés à la piroplasmose. Les chiens de chenil sont ceux que l'on recommande de faire vacciner, ou les chiens qui sont régulièrement en balade dans les forêts. Le vaccin inactivé compétent dans cette maladie est sur prescription et se réalise uniquement chez les chiens en bonne santé et vermifuger 10 jours avant. La période vaccinale la plus adéquate est hors pics de tiques donc en décembre et janvier :

- le **Pirodog®**

Le schéma d'injection est le suivant :



Solution alternative : Chimio prophylaxie

- Pour les chiens qui ont déjà eu la babébiose, avec une inefficacité du vaccin ou immunodéprimés, splénectomisés, on propose le **Carbesia®** :
 - Imidocarbe sous forme de dipropionate en intramusculaire ou sous-cutané.
 - Antiparasitaire sanguin puissant inhibiteur de la cholinestérase
 - utilisé à raison de 4.25 mg/kg correspondant à 0,5mg/10 kg de poids corporel (soit le double de la dose curative unique de 2.125mg/kg)
 - Cette injection doit s'effectuer au mieux quelques heures avant d'introduire l'animal dans la zone et elle lui confère une protection durant 4 à 6 semaines
 - Renouvelable durant la saison à tique dans la limite de 3 injections afin d'éviter un risque de toxicité chronique.

Pour les éleveurs, le pharmacien peut également spécifier que le **Carbesia**[®] est utilisable chez les bovins pour la babésiose :

- A visée préventive : 2.125mg/kg soit 2.5mL pour 100kg de poids corporel
- A visée curative : 0.85mg/kg soit 1mL pour 100kg de poids corporel
- Attention après utilisation du vaccin, un délai d'une semaine avant consommation du lait et 200 jours avant consommation de la viande est recommandé.

Conclusion

La population mondiale ne cesse de croître. Avec plus de 8 milliards d'habitants sur terre en 2023, les humains font une proie de choix pour les tiques et les maladies qu'elles transmettent. Ces arthropodes possèdent un véritable arsenal chimique pour contourner le système immunitaire de l'homme qui leur donne la capacité d'infecter le genre humain et animal. Même si la tique n'est pas toujours responsable de maladie, elle a un rôle vecteur important qui permet aux agents pathogènes transportés de survivre.

L'activité humaine, le réchauffement climatique, les mouvements migratoires des animaux et touristiques favorisent également l'implantation des tiques dans différentes sphères du globe terrestre. Les hivers plus doux incitent à un pic d'activité précoce des tiques avec un phénomène de diapause raccourci. La reforestation, la création d'espaces verts dans les zones urbaines sont à l'origine de recrudescence de tiques qui peuvent grâce au fauchage et à l'entretien de ces espaces diminuer ce fléau. L'augmentation des températures fait que maintenant certaines espèces sont établies à plus de 1500 mètres d'altitude. Ainsi, on assiste à une émergence de certaines maladies et une hausse de celles déjà présentes.

La place de la thérapie curative face à ces arthropodes doit être raisonnée et efficace. C'est alors que l'aspect préventif prend tout son sens. On constate depuis déjà de nombreuses années qu'une antibiothérapie massive est le plus souvent inutile car elle favorise le risque d'antibiorésistance. Avant de traiter un patient ou un animal à la suite d'une piqûre de tique, l'inspection du corps pendant le mois qui suit et le contrôle de l'apparition de symptômes sont importants car les signes cliniques observables sont souvent d'ordre général et peu spécifiques dans un premier temps.

Le pharmacien d'officine se voit attribuer un rôle primordial dans l'aspect préventif individuel et collectif des maladies vectorielles imputées aux tiques. Les bonnes pratiques à adopter, l'utilisation de répulsifs, le retrait d'une tique et les attitudes à avoir en cas de piqûres sont des outils que tout patient peut se faire apporter par son pharmacien. Malgré l'effort important en terme de communication par le CESPARM ou encore l'application « signalement tique » le pharmacien doit continuer de s'investir dans ce domaine afin d'aiguiller le patient mais également afin de réduire les prescriptions d'antibiotiques et diminuer le coût économique attribué en terme de prise en charge par la sécurité sociale.

Aujourd'hui, le monde animalier prend de l'importance. Le pharmacien n'est pas vétérinaire mais il possède un arsenal médicamenteux de prévention devenu facilement accessible pour les animaux de compagnie. Qu'il s'agisse de collier, spot on, spray ou médicament sur prescription, il a le devoir de trouver la solution la plus adaptée dans le but d'éviter la déclaration de maladies telle que la piroplasmose par exemple.

D'un point de vue scientifique, la recherche progresse avec notamment les études sur le séquençage de l'ADN de la tique *Ixodes ricinus* afin de mettre en place un traitement approprié pour toute personne atteinte de la maladie de Lyme. Néanmoins, les vaccins déjà présents comme pour l'encéphalite à tiques ou la babésiose chez l'animal ont prouvé leur efficacité et sont à recommander par le pharmacien dans les situations à risques.

Mme le Doyen-Directeur

Mme FORESTIER Christiane

Mme la présidente du jury

Mme CIVIALE Marie-Ange

Références bibliographiques

1. Charrier NP, Hermouet A, Hervet C, Agoulon A, Barker SC, Heylen D, et al. A transcriptome-based phylogenetic study of hard ticks (Ixodidae). *Sci Rep.* 9 sept 2019;9:12923.
2. François JB. Les tiques chez les bovins en France [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2008 [cité 20 janv 2023]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732400>
3. Horak IG, Camicas JL, Keirans JE. The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida): A World List of Valid Tick Names. :28.
4. Guglielmone AA, Robbins RG, Apanaskevich DA, Petney TN, Estrada-Peña A, Horak IG. Comments on controversial tick (Acari: Ixodida) species names and species described or resurrected from 2003 to 2008. *Exp Appl Acarol.* août 2009;48(4):311-27.
5. Cosson Jean Francois, V taussat M. Tiques, santé, agriculture & environnement. *INRA Sci Impact.* 7 nov 2018;16.
6. Mans BJ, de Klerk D, Pienaar R, Latif AA. Nuttalliella namaqua: A Living Fossil and Closest Relative to the Ancestral Tick Lineage: Implications for the Evolution of Blood-Feeding in Ticks. *PLoS ONE.* 17 août 2011;6(8):e23675.
7. Peñalver E, Arillo A, Delclòs X, Peris D, Grimaldi DA, Anderson SR, et al. Ticks parasitised feathered dinosaurs as revealed by Cretaceous amber assemblages. *Nat Commun.* 12 déc 2017;8:1924.
8. Mccoy K, Boulanger N. Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie. 1 janv 2015;
9. Perez-Eid C, Gilot B. Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte. *Médecine Mal Infect.* mai 1998;28(4):335-43.
10. Beati L, Klompen H. Phylogeography of Ticks (Acari: Ixodida). *Annu Rev Entomol.* 7 janv 2019;64(1):379-97.
11. La biologie des tiques | Citique [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.citique.fr/les-tiques/biologie-tiques/>
12. Guiguen C, Belaz S, Degeilh B. Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. *Rev Francoph Lab.* juin 2019;2019(513):24-33.
13. Estrada-Peña A. Ticks as vectors: taxonomy, biology and ecology: -EN- -FR- Les tiques en tant que vecteurs : taxonomie, biologie et écologie -ES- Las garrapatas como vectoros: taxonomía, biología y ecología. *Rev Sci Tech OIE.* 1 avr 2015;34(1):53-65.
14. TIQUES ET MALADIES - oglass.free.froglass.free.fr/images1/Tiques_Vial.pdf · III. Biologie/écologie des tiques et conséquences parasitaires et ... Méthodes de lutte anti-vectorielle - [PDF Document] [Internet]. vdocuments.net. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://vdocuments.net/tiques-et-maladies-iii-biologieecologie-des-tiques-et-consequences-parasitaires.html>

15. Carr AL, Salgado VL. Ticks home in on body heat: A new understanding of Haller's organ and repellent action. *PLoS ONE*. 23 août 2019;14(8):e0221659.
16. Sojka D. Book review: Sonenshine D.E. & Roe R.M. 2013: *Biology of Ticks*. 2nd ed. *Eur J Entomol* [Internet]. 15 juill 2015 [cité 10 sept 2022];112(3). Disponible sur: <http://www.eje.cz/doi/10.14411/eje.2015.069.html>
17. texte I de médecine tropicale du S de santé des armées (Marseille) A du. *Médecine tropicale* [Internet]. Gallica. 2008 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6452464g>
18. Les tiques Ixodidae [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <http://lymeaware.free.fr/lyme/Websave/maladiesatiques/www.maladies-a-tiques.com/Les-tiques.htm>
19. Kazimírová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:43.
20. Wikel SK. Tick-host-pathogen systems immunobiology: an interactive trio. *Front Biosci Landmark Ed*. 1 janv 2018;23(2):265-83.
21. Ali A, Zeb I, Alouffi A, Zahid H, Almutairi MM, Ayed Alshammari F, et al. Host Immune Responses to Salivary Components - A Critical Facet of Tick-Host Interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:809052.
22. Est-ce une tique? [Internet]. INSPQ. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/est-tique>
23. Bonnet S, Huber K, Joncour G, René-Martellet M, Stachurski F, Zenner L. 2. Biologie des tiques. In: Boulanger N, McCoy KD, éditeurs. *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie* [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 16 déc 2022]. p. 53-84. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9020>
24. Glossary | Bristol University Tick ID [Internet]. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.bristoluniversitytickid.uk/glossary/>
25. Boulanger N. Les tiques de France : mieux les connaître et apprendre à vivre avec | DEFI-Écologique : le blog [Internet]. 2021 [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://blog.defi-ecologique.com/tiques-france-mieux-connaître-vivre-avec/>
26. Anne-Sophie Jossand - Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la piroplasmose canine - UPthèses - Les thèses en ligne de l'Université de Poitiers [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/57584>
27. Guetard M. *Ixodes ricinus* : morphologie, biologie, élevage, données bibliographiques [Internet] [other]. 2001 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://oatao.univ-toulouse.fr/175/>
28. Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of Climate Change on Ticks and Tick-Borne Diseases in Europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2009;2009:593232.
29. Ogden NH, St-Onge L, Barker IK, Brazeau S, Bigras-Poulin M, Charron DF, et al. Risk maps for range expansion of the Lyme disease vector, *Ixodes scapularis*, in Canada now and with climate change. *Int J Health Geogr*. 22 mai 2008;7:24.

30. A climate-based model predicts the spatial distribution of the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in the United States. [Internet]. [cité 6 janv 2023]. Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.6052>
31. Jaenson TGT, Eisen L, Comstedt P, Mejlön HA, Lindgren E, Bergström S, et al. Risk indicators for the tick *Ixodes ricinus* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Sweden. *Med Vet Entomol*. 2009;23(3):226-37.
32. Belozero V. CHAPTER 13 - Diapause and Biological Rhythms in Ticks. In: Obenchain FD, Galun R, éditeurs. *Physiology of Ticks* [Internet]. Pergamon; 1982 [cité 6 janv 2023]. p. 469-500. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080249377500184>
33. Kahl O, Alidousti I. Bodies of liquid water as a source of water gain for *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae).
34. Dautel H, Dippel C, Kämmer D, Werkhausen A, Kahl O. Winter activity of *Ixodes ricinus* in a Berlin forest. *Int J Med Microbiol*. 1 sept 2008;298:50-4.
35. Wikel SK. Ticks and Tick-Borne Infections: Complex Ecology, Agents, and Host Interactions. *Vet Sci*. 20 juin 2018;5(2):E60.
36. Léger E, Vourc'h G, Vial L, Chevillon C, McCoy KD. Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Exp Appl Acarol*. févr 2013;59(1-2):219-44.
37. *Dermacentor reticulatus* - current known distribution: February 2023 [Internet]. 2023 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/dermacentor-reticulatus-current-known-distribution-february-2023>
38. *Ixodes ricinus* - current known distribution: February 2023 [Internet]. 2023 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-february-2023>
39. Tiques, maladie de Lyme et autres maladies à tiques [Internet]. INRAE Institutionnel. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/Presse-Tiques-maladi-Lyme>
40. Estrada-Peña A, Gray J, Kahl O, Lane R, Nijhoff A. Research on the ecology of ticks and tick-borne pathogens—methodological principles and caveats. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2013 [cité 6 janv 2023];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2013.00029>
41. Voordouw MJ. Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology*. févr 2015;142(2):290-302.
42. Seasonal active surveillance for ticks over 2017–2019 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-active-surveillance-ticks-2017-2019>
43. Boulanger N, Wikel S. Induced Transient Immune Tolerance in Ticks and Vertebrate Host: A Keystone of Tick-Borne Diseases? *Front Immunol*. 2021;12:625993.
44. Kotál J, Langhansová H, Lieskovská J, Andersen JF, Francischetti IMB, Chavakis T, et al. Modulation of host immunity by tick saliva. *J Proteomics*. 14 oct 2015;128:58-68.
45. Kuijpers MJE, Heemskerk JWM, Jurk K. Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Thrombo-Inflammation. *Int J Mol Sci*. 23 mai 2022;23(10):5825.

46. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):326-36.
47. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* mai 2015;29(3):153-62.
48. Sismeiro D, Le Reun B. *Hématologie*: 2018. 3e éd. Paris: Éditions Vernazobres-Grego; 2018. (Inter pharma).
49. LearnHaem. Normal Haemostasis [Internet]. LearnHaem | Haematology Made Simple. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.learnhaem.com/courses/coag/lessons/haemostasis/>
50. Wikel S. Ticks and tick-borne pathogens at the cutaneous interface: host defenses, tick countermeasures, and a suitable environment for pathogen establishment. *Front Microbiol.* 19 nov 2013;4:337.
51. Denisov SS, Dijkgraaf I. Immunomodulatory Proteins in Tick Saliva From a Structural Perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:769574.
52. Chmelař J, Kotál J, Langhansová H, Kotsyfakis M. Protease Inhibitors in Tick Saliva: The Role of Serpins and Cystatins in Tick-host-Pathogen Interaction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:216.
53. Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. *Médecine Mal Infect.* 1 mars 2019;49(2):87-97.
54. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Médecine Mal Infect.* 1 août 2019;49(5):335-46.
55. Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol.* 9 janv 2012;10(2):87-99.
56. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* août 2019;49(5):318-34.
57. Septfons A, Figoni J, Gautier A, Soullier N, de Valk H, Desenclos JC. Increased awareness and knowledge of Lyme Borreliosis and tick bite prevention among the general population in France: 2016 and 2019 health barometer survey. *BMC Public Health.* 8 oct 2021;21:1808.
58. LIBRARY SSP. *Borrelia burgdorferi* - Stock Image - C012/1339 [Internet]. Science Photo Library. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencephoto.com/media/445340/view/borrelia-burgdorferi>
59. Borréliose de lyme [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme>
60. Pace EJ, O'Reilly M. Tickborne Diseases: Diagnosis and Management. 2020;101(9).
61. Linfocitoma - DermIS [Internet]. DermIS.net. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://dermis.net/dermisroot/pt/22429/diagnose.htm>

62. Acrodermatite chronique atrophiante de Herxheimer - DermIS [Internet]. DermIS.net. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://dermis.net/dermisroot/fr/35111/diagnose.htm>
63. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
64. Herrador Z, Fernandez-Martinez A, Gomez-Barroso D, León I, Vieira C, Muro A, et al. Mediterranean spotted fever in Spain, 1997-2014: Epidemiological situation based on hospitalization records. Munderloh UG, éditeur. PLOS ONE. 29 mars 2017;12(3):e0174745.
65. Brissos J, de Sousa R, Santos AS, Gouveia C. Rickettsial infection caused by accidental conjunctival inoculation. BMJ Case Rep. 7 janv 2015;2015:bcr2014207029.
66. Socolovschi C, Mediannikov O, Raoult D, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in Europe. Parasite. déc 2009;16(4):259-73.
67. Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clin Microbiol Rev. oct 2005;18(4):719-56.
68. Bouchaib H, Amrane A, Sevestre J, Bitam I, Parola P. Mediterranean spotted fever and peripheral facial nerve palsy: a rare neurological complication. Int J Infect Dis. avr 2022;117:15-7.
69. Baltadzhiev I, Zaprianov Z, Baltadjiev A. Renal Involvement in Mediterranean Spotted Fever: Clinical and Histopathological Data. Med Princ Pract. août 2021;30(4):369-75.
70. Spornovasilis N, Markaki I, Papadakis M, Mazonakis N, Ierodiakonou D. Mediterranean Spotted Fever: Current Knowledge and Recent Advances. Trop Med Infect Dis. 24 sept 2021;6(4):172.
71. SEVEMUR Blog | Rickettsia conorii [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.visavet.es/sevemur/2015/07/garrapatas/rickettsia-conorii-2/>
72. Rhipicephalus sanguineus - current known distribution: February 2023 [Internet]. 2023 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rhipicephalus-sanguineus-current-known-distribution-february-2023>
73. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. Clin Microbiol Rev. oct 2013;26(4):657-702.
74. Pfeffer M, Dobler G. Tick-borne encephalitis virus in dogs - is this an issue? Parasit Vectors. déc 2011;4(1):59.
75. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. Clin Microbiol Infect. déc 2004;10(12):1040-55.
76. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. Eurosurveillance [Internet]. 24 avr 2008 [cité 12 févr 2023];13(17). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.13.17.18848-en>
77. 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. 1 août 2009;90(8):1781-94.
78. Gonzalez G, Bournez L, Moraes RA, Marine D, Galon C, Vorimore F, et al. A One-Health Approach to Investigating an Outbreak of Alimentary Tick-Borne Encephalitis in a Non-endemic Area

in France (Ain, Eastern France): A Longitudinal Serological Study in Livestock, Detection in Ticks, and the First Tick-Borne Encephalitis Virus Isolation and Molecular Characterisation. *Front Microbiol.* 11 avr 2022;13:863725.

79. Hudopisk N, Korva M, Janet E, Simetinger M, Grgič-Vitek M, Gubenšek J, et al. Tick-borne Encephalitis Associated with Consumption of Raw Goat Milk, Slovenia, 2012 - Volume 19, Number 5—May 2013 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cité 12 févr 2023]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/5/12-1442_article
80. Bournez L, Umhang G, Moinet M, Richomme C, Demerson JM, Caillot C, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus: Seasonal and Annual Variation of Epidemiological Parameters Related to Nymph-to-Larva Transmission and Exposure of Small Mammals. *Pathogens.* 27 juin 2020;9(7):518.
81. Pulkkinen LIA, Butcher SJ, Anastasina M. Tick-Borne Encephalitis Virus: A Structural View. *Viruses.* 28 juin 2018;10(7):350.
82. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2 juin 2022, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé) [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionnels-de-santé>
83. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Pham M, Bäumer P, Martinez-Torres F, et al. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 25 avr 2016;11(4):e0154143.
84. SPF. Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'Homme en France [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/bilan-de-10-annees-de-surveillance-de-la-tularemie-chez-l-homme-en-france>
85. cahier BIOFORMA n°40 2007 Des agents très spéciaux en bactériologie | Labac [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: https://www.labac.eu/bdd_biologie/cahier-bioforma-n40-2007-des-agents-tres-speciaux-en-bacteriologie/
86. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, Shah MS ud D. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha).* 2021;66(1):1-14.
87. Maurin M. Francisella tularensis, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 26 oct 2020;10:512090.
88. Wawszczak M, Banaszczak B, Rastawicki W. Tularaemia – a diagnostic challenge. *Ann Agric Environ Med.* 21 mars 2022;29(1):12-21.
89. Tularemie - Données épidémiologiques 2018 [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/documents/donnees/tularemie-donnees-epidemiologiques-2018>.
90. Tularémie - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-n%C3%A9gatifs/tular%C3%A9mie>
91. Esmaeili S, Rohani M, Ghasemi A, Gouya MM, Khayat-zadeh S, Mahmoudi A, et al. Francisella tularensis human infections in a village of northwest Iran. *BMC Infect Dis.* 31 mars 2021;21:310.

92. Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev.* oct 1999;12(4):518-53.
93. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* janv 2017;30(1):115-90.
94. Melenotte C, Protopopescu C, Million M, Edouard S, Carrieri MP, Eldin C, et al. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open.* 24 août 2018;1(4):e181580.
95. Details - Public Health Image Library(PHIL) [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=18158>
96. Delaloye J, Greub G. Fièvre Q : une zoonose souvent méconnue. *Rev Médicale Suisse.* 2013;
97. Lotrič-Furlan S, Rojko T, Petrovec M, Avšič-Županc T, Strle F. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with human granulocytic anaplasmosis in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr.* 1 nov 2006;118(21):708-13.
98. Blanco JR, Oteo JA. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect.* déc 2002;8(12):763-72.
99. Hansmann Y, Jaulhac B, Kieffer P, Martinot M, Wurtz E, Dukic R, et al. Value of PCR, Serology, and Blood Smears for Human Granulocytic Anaplasmosis Diagnosis, France. *Emerg Infect Dis.* mai 2019;25(5):996-8.
100. Dumic I, Jevtic D, Veselinovic M, Nordstrom CW, Jovanovic M, Mogulla V, et al. Human Granulocytic Anaplasmosis—A Systematic Review of Published Cases. *Microorganisms.* 15 juill 2022;10(7):1433.
101. Matei IA, Estrada-Peña A, Cutler SJ, Vayssier-Taussat M, Varela-Castro L, Potkonjak A, et al. A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe. *Parasit Vectors.* 21 déc 2019;12:599.
102. Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, Barat NS, Scorpio DG, Garyu JW, et al. Human Granulocytic Anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*. *Emerg Infect Dis.* déc 2005;11(12):1828-34.
103. Ladzinski AT, Baker M, Dunning K, Patel PP. Human Granulocytic Anaplasmosis presenting as Subacute Abdominal Pain and Hyponatremia. *IDCases.* 10 juin 2021;25:e01183.
104. Ladha D, Khalife R, Hummel B, Pursell A. Human granulocytic anaplasmosis complicated by hemophagocytic syndrome and coinfection. *CMAJ Can Med Assoc J.* 19 déc 2022;194(49):E1685-8.
105. Bah MT, Grosbois V, Stachurski F, Muñoz F, Duhayon M, Rakotoarivony I, et al. The Crimean-Congo haemorrhagic fever tick vector *Hyalomma marginatum* in the south of France: Modelling its distribution and determination of factors influencing its establishment in a newly invaded area. *Transbound Emerg Dis.* sept 2022;69(5):e2351-65.
106. Reynard O, Ritter M, Martin B, Volchkov V. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique de santé en France ? *médecine/sciences.* févr 2021;37(2):135-40.
107. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* avr 2006;6(4):203-14.
108. Madison-Antenucci S, Kramer LD, Gebhardt LL, Kauffman E. Emerging Tick-Borne Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2).

109. Lorenzo Juanes HM, Carbonell C, Sendra BF, López-Bernus A, Bahamonde A, Orfao A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Spain, 2013–2021. *Emerg Infect Dis.* févr 2023;29(2):252-9.
110. Hawman DW, Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean–Congo hemorrhagic fever virus. *F1000Research.* 29 oct 2018;7:F1000 Faculty Rev-1715.
111. Chauvin A, Moreau E, Bonnet S, Plantard O, Malandrin L. Babesia and its hosts: adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Vet Res.* 2009;40(2):37.
112. Halos L, Lebert I, Chao I, Vourc’h G, Ducrot C, Abrial D, et al. Questionnaire-based survey on distribution and clinical incidence of canine babesiosis in France. *BMC Vet Res.* 28 févr 2013;9:41.
113. Coudert P, Donas É. Les maladies transmises aux chiens par les tiques. *Actual Pharm.* déc 2013;52(531):44-8.
114. René-Martellet M, Moro CV, Chêne J, Bourdoiseau G, Chabanne L, Mavingui P. Update on epidemiology of canine babesiosis in Southern France. *BMC Vet Res.* 25 août 2015;11:223.
115. Solano-Gallego L, Sainz Á, Roura X, Estrada-Peña A, Miró G. A review of canine babesiosis: the European perspective. *Parasit Vectors.* 11 juin 2016;9:336.
116. OIE Technical Disease Card: Bovine Babesiosis [Internet]. WOAHA - World Organisation for Animal Health. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: https://www.woah.org/en/document/bovine_babesiosis/
117. Tirosh-Levy S, Gottlieb Y, Fry LM, Knowles DP, Steinman A. Twenty Years of Equine Piroplasmiasis Research: Global Distribution, Molecular Diagnosis, and Phylogeny. *Pathogens.* 8 nov 2020;9(11):926.
118. Parvizi O, El-Adawy H, Melzer F, Roesler U, Neubauer H, Mertens-Scholz K. Seroprevalence and Molecular Detection of Bovine Anaplasmosis in Egypt. *Pathogens.* 16 janv 2020;9(1):64.
119. Babesia, les parasites responsables de la piroplasmose (babésiose) [Internet]. ESCCAP France. [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.esccap.fr/maladies-vectorielles/piroplasmose-babesiose.html>
120. Sainz Á, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, et al. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasit Vectors.* 4 févr 2015;8:75.
121. EHRLICHIOSIS [Internet]. MyVet. 2017 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.clinicaveterinariamyvet.es/ehrlichiosis/>
122. Bissinger BW, Roe RM. Tick repellents: Past, present, and future. *Pestic Biochem Physiol.* 1 févr 2010;96(2):63-79.
123. Boulanger N, de Gentile L. 2. Les répulsifs cutanés. In: Duvallet G, de Gentile L, éditeurs. Protection personnelle antivectorielle [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 31 mars 2023]. p. 50-116. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9385>
124. Lebert I. Tiques et maladies à tiques Tiques et maladies à tiques - Projet de recherche DAPPEM: identification des érythèmes migrants.
125. SPF. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 19 juin 2018, n°19-20Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur:

<https://www.santepubliquefrance.fr/notices/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-juin-2018-n-19-20borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-transmises-par-les-tiques>

126. Richards SL, Driver J, Dyer MC, Mather TN, Funkhouser S, Mitchell C, et al. Assessing Durability and Safety of Permethrin Impregnated Uniforms Used by Outdoor Workers to Prevent Tick Bites after One Year of Use. *J Med Entomol.* 27 déc 2021;59(2):615-22.

127. Med’Vet [Internet]. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.med-vet.fr/>

128. Encéphalite à tiques [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>

129. Eviter la piqûre de tique : 7 astuces pour éviter une morsure à risque ! [Internet]. Tique & Lyme. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.tique-lyme.fr/se-proteger-de-piqure-tique/>

130. Comment enlever une tique sur l’homme et éviter Lyme ? [Internet]. Tique & Lyme. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.tique-lyme.fr/comment-retirer-une-tique/>

131. Cespharm - Tiques et maladie de Lyme : les réflexes à adopter [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2020/Tiques-et-maladie-de-Lyme-les-reflexes-a-adopter>

Annexe

Mon petit pense-tique

A quoi ça ressemble ?

- 4 paires de pattes
- Un corps aplati
- 1 coque dure sur le haut du dos chez la femelle, sur tout le dos chez le mâle
- Une bouche avec 2 chélicères pour percer la peau

Elle grossit beaucoup pendant son repas ?

0 jour 2 jours 3 jours > 4 jours

2 CM

Quelles tiques je peux rencontrer en France ?

- Moi c'est Ixodes ricinus
- Moi c'est Amblyomma
- Moi c'est Hyalomma marginatum
- Moi c'est Dermacentor reticulatus
- Moi c'est Rhipicephalus sanguineus

Rougeur

érythème

Je risque quoi si elle me pique ?

Nausée

Vomissement

Mal de tête

Fièvre

Un érythème migrant, c'est quoi ?

Ce n'est pas contagieux

C'est une plaque rouge au centre et un cercle rosé autour

Il fait plus de 5cm

Tu dois aller voir ton médecin

Il pourra te donner un traitement pour le faire disparaître

Il apparaît vers le 3^{ème} jour et il peut rester 1 mois

Tu dois examiner si il grossit au fur et à mesure



Ce que tu dois faire :



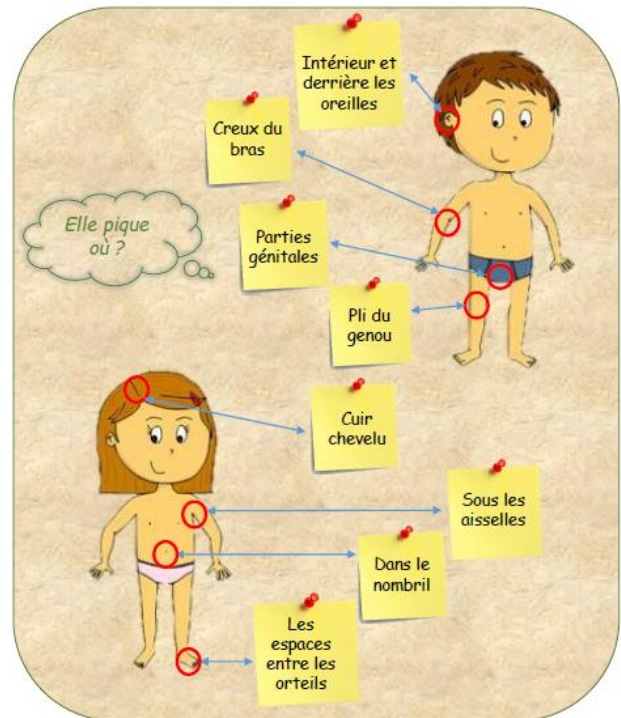
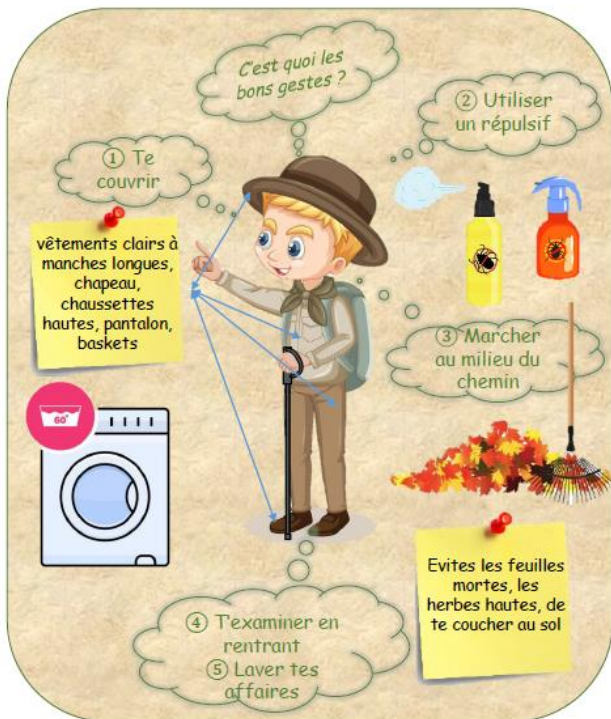
- ① Tu te laves les mains
- ② Tu places la tête de la tique à la base du tire-tique
- ③ Tu fais un mouvement circulaire pour que la tique se détache
- ④ Tu utilises un antiseptique pour nettoyer ta peau
- ⑤ Tu écrases la tique dans un mouchoir puis tu peux la jeter au feu ou tu la déposes à la pharmacie
- ⑥ Tu signales la pique sur l'application « signalement tique »

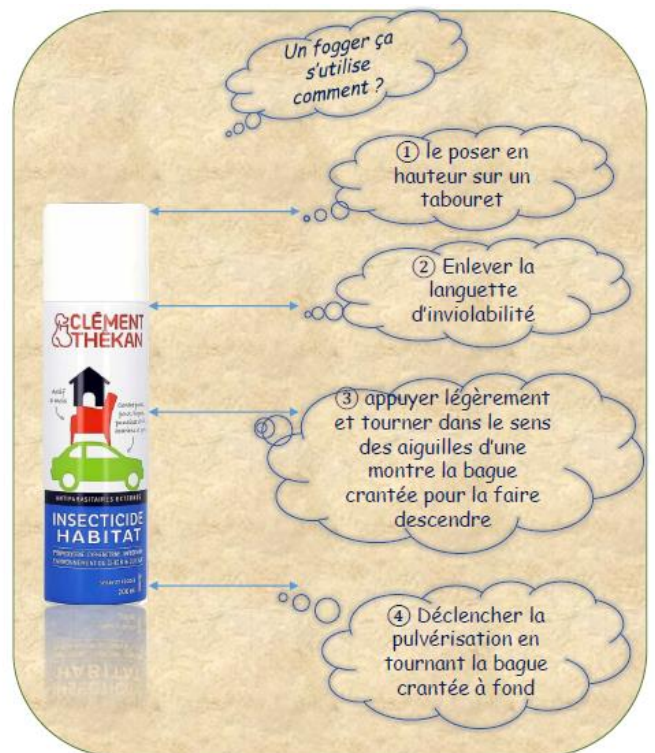
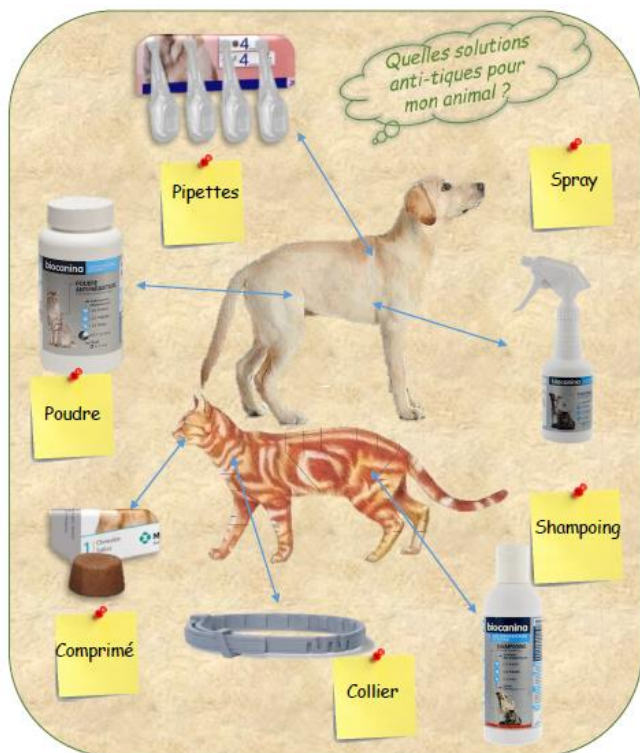
Ce que tu ne dois pas faire :

- ① Utiliser de l'alcool, désinfectant, éther, huile, vernis sur la tique
- ② Utiliser une pince à épiler ou tes doigts
- ③ Tirer avec le tire-tique car la tête peut rester
- ④ Laisser la tique accrochée à ta peau

Tes aides :

- ① Ta pharmacie :
numéro : _____
adresse : _____
- ② Ton médecin :
numéro : _____
adresse : _____





Un point important pour Papa Maman sur le fogger ?

LES REGLES IMPORTANTES :

- ① Il protège d'une ré infestation pendant 6 mois
- ② Il traite jusqu'à 40-50m² et agit en 3 minutes
- ③ Protéger vos meubles, objets fragiles avant utilisation
- ④ Tester la comptabilité du produit sur une petite surface car il peut tacher
- ⑤ Faire sortir toute personne et animal de la pièce pendant 3 heures et couvrir l'aquarium
- ⑥ Bien faire aérer la pièce pendant minimum 30 minutes

A QUOI FAIRE ATTENTION :

- ① Toxique pour les organismes aquatiques
- ② Ne pas laisser le fogger au soleil
- ③ Ne pas pulvériser de substances inflammables dessus
- ④ Ne pas laisser à la portée des enfants
- ⑤ Contacter le centre antipoison le plus proche si ingestion :
Centre de Lyon
04 72 11 69 11
Ouvert H24 7j/7j

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

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



**AMEIL Florian : l'implication des ixodidae dans les pathologies humaines et animales ;
diagnostic-prise en charge et conseils à l'officine**

Thèse de Docteur en pharmacie à Clermont-Ferrand

Résumé :

Avec l'évolution du monde vivant, les pathologies vectorisées par les tiques sont devenues un sujet de santé publique d'importance mondiale. Les mouvements des populations humaines et animales, couplés aux changements climatiques, obligent la communauté scientifique à élaborer des solutions face à l'augmentation de ces arthropodes.

Malgré la présence de traitements efficaces contre diverses maladies que les tiques peuvent engendrer, le pharmacien d'officine a pour rôle d'éviter leurs morsures. Sa mission dans la prévention individuelle mais aussi dans des projets d'envergure nationaux, le place en première ligne avec les vétérinaires et les médecins dans ce domaine.

Dans cette thèse, nous proposons de reprendre la classification et la morphologie des Ixodidae, puis de faire un versant sur sa facilité à infecter l'homme et l'animal afin de mieux comprendre son impact dans la santé. Après une description de son cycle de développement et de ses capacités d'adaptation en fonction du climat, nous présentons un éventail de pathologies humaines et animales les plus fréquemment rencontrées. Ce travail s'illustre par un focus sur le pharmacien d'officine et la responsabilité qui lui est imputée comme professionnel de santé à travers ses missions de préventions, ses conseils, son accessibilité et sa connaissance du médicament.

Mots-clés :

- *Parasitologie*
- *Tiques*
- *Ixodidae*
- *Vecteur*
- *Maladies humaines et animales*
- *Traitement*
- *Prévention officinale*
- *Conseils officinaux*