



HAL
open science

Les différents visages de l'encéphalite à tiques en Europe et plus particulièrement en France : épidémiologie-surveillance et prévention

Léna Carnet

► To cite this version:

Léna Carnet. Les différents visages de l'encéphalite à tiques en Europe et plus particulièrement en France : épidémiologie-surveillance et prévention. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04660748

HAL Id: dumas-04660748

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04660748v1>

Submitted on 24 Jul 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2024

**LES DIFFÉRENTS VISAGES DE L'ENCÉPHALITE À TIQUES
EN EUROPE ET PLUS PARTICULIÈREMENT EN FRANCE :
ÉPIDÉMIO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 21 juin 2024

par

Léna, Éléonore CARNET

sous la direction de

Nadia HADDAD/HOANG-XUAN

JURY

Président du jury :	M. Yves MILLEMANN	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Nadia HADDAD/HOANG-XUAN	Professeur à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Sophie LE PODER	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

version mai 2024



Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lélia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Guéric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. Yves MILLEMANN, Professeur à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mes hommages respectueux.

À la Directrice du Jury de cette thèse, Mme Nadia HADDAD/HOANG-XUAN, Professeur à l'EnvA,

Pour votre disponibilité, votre écoute, vos nombreux conseils et votre gentillesse, je vous remercie chaleureusement. Je vous remercie également de m'avoir fait découvrir les domaines passionnants que sont l'épidémiologie et les maladies vectorielles à tiques, ainsi que de m'avoir encouragée à poursuivre mes rêves.

À l'Examinatrice du Jury de cette thèse, Mme Sophie LE PODER, Professeur à l'EnvA,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être l'examinatrice de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mes hommages respectueux.

À ma famille, à mes amis, et à toutes les personnes qui m'ont permis de devenir qui je suis aujourd'hui,

Merci pour votre soutien tout au long de ces années, je vous aime.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	11
Introduction.....	13
Première partie : Généralités sur l'encéphalite à tiques et épidémiologie en Europe, et particulièrement en France	15
1. L'agent pathogène : le TBEV (Tick-Borne Encephalitis Virus)	15
1. <i>Caractéristiques</i>	15
1. Description	15
2. Sous-types	16
2. <i>Modes de transmission</i>	17
1. Transmission vectorielle	17
2. Transmission alimentaire par des produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés par le TBEV	18
3. Transmission artificielle.....	20
4. Autres modes de transmission envisagés mais non avérés	20
5. Bilan sur les modes de transmission du TBEV	21
2. Le vecteur : les tiques du genre <i>Ixodes</i>	22
1. <i>Anatomie et morphologie</i>	23
1. Anatomie et morphologie externe.....	23
2. Anatomie et morphologie interne.....	24
2. <i>Physiologie et développement</i>	25
3. <i>Persistence de l'infection par le TBEV à l'échelle individuelle et populationnelle</i>	27
3. L'infection des hôtes vertébrés par le TBEV	28
1. <i>Infection animale</i>	28
2. <i>Maladie humaine ou TBE</i>	32
1. Facteurs et indicateurs de risque	33
2. Physiopathologie de la maladie.....	34
3. Signes cliniques.....	36
4. Diagnostic	39
5. Traitement	42
6. Séquelles : le syndrome post-encéphalitique.....	43
7. Facteurs pronostiques	44
4. Aspects d'épidémiologie résultant des faits précédents	46
1. <i>Cycle épidémiologique du TBEV</i>	46
2. <i>État des lieux dans le monde et en Europe par rapport aux données disponibles</i>	47
1. Dans le monde	47
2. En Europe	49
3. <i>État des lieux en France par rapport aux données disponibles</i>	57
1. Prévalence et évolution du TBEV.....	57
2. Prévalence et évolution de la distribution géographique du vecteur	59
3. Prévalence et évolution de la TBE chez l'être humain	60
4. <i>La TBE, une arbovirose et une zoonose alimentaire neurotrophe émergente, un enjeu majeur de santé publique : quels facteurs d'émergence en Europe et en France ?</i>	63
Deuxième partie : L'encéphalite à tiques en France, étude du premier foyer humain d'origine alimentaire de 2020 dans le département de l'Ain	67
1. Présentation générale du foyer	67

2. Une approche globale et intégrée de la gestion du foyer par une collaboration des principaux acteurs de la santé publique et de l'environnement : illustration du concept d'une seule santé (<i>One Health</i>)	69
1. <i>Le concept One Health</i>	69
1. De One Medicine à One Health : histoire de l'émergence du concept.....	70
2. L'Alliance quadripartite : exemple de collaboration One Health récente	71
2. <i>Cartographie des acteurs impliqués dans la gestion du foyer</i>	73
3. <i>Du premier cas humain à la suspicion d'une origine alimentaire</i>	74
4. <i>Des enquêtes complémentaires à l'investigation chez les patients, au cœur d'un travail collaboratif et collectif pour garantir la santé publique, permettant de confirmer l'origine alimentaire et l'agent pathogène étiologique du foyer anadémique</i>	76
1. L'enquête microbiologique sur les aliments	76
2. L'enquête épidémiologique sur les animaux.....	77
3. L'enquête épidémiologique dans l'environnement	78
5. <i>Mise en œuvre des premières mesures sanitaires urgentes dès la confirmation de l'agent responsable de la TIAC</i>	79
1. Le retrait-rappel des fromages au lait cru suspectés et la pasteurisation du lait	79
2. Le confinement et le traitement sanitaire du cheptel de l'élevage.....	79
3. Les modifications des règles relatives à la transfusion dans la région et à l'échelle nationale.....	80
6. <i>Communication avec le grand public</i>	82
1. Communiqués de presse de la Préfecture de l'Ain et de l'Agence régionale de santé (ARS) Auvergne-Rhône-Alpes.....	82
2. Multiples communications des journaux locaux et nationaux	82
7. <i>Le séquençage du génome viral incriminé : la découverte d'une nouvelle souche du TBEV</i>	84
3. Ce premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France, une TIAC lançeuse d'alerte à l'échelle nationale : que peut-on en retenir ?	87
Troisième partie : Les systèmes d'épidémiologie-surveillance et de prévention de l'encéphalite à tiques actuellement en place en Europe et en France	89
1. L'épidémiologie-surveillance de la TBE : une centralisation de la gestion à différents niveaux.....	89
1. <i>Échelle européenne</i>	89
1. Le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)	89
2. L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)	93
3. Le Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF), un système européen de surveillance et de gestion des alertes alimentaires.....	94
4. Le projet VectorNet, fruit d'une collaboration entre l'EFSA et l'ECDC, pour une surveillance vectorielle dont celle des tiques du genre Ixodes	94
2. <i>En France</i>	97
1. Santé publique France (SPF), acteur central de l'épidémiologie-surveillance en santé humaine, notamment depuis la classification de la TBE comme maladie à déclaration obligatoire (MDO) depuis mai 2021.....	97
2. Le Centre National de Référence (CNR) Arbovirus et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).....	99
3. Les plateformes d'épidémiologie-surveillance en santé animale (ESA) et de surveillance de la chaîne alimentaire (SCA).....	100
4. Le projet CLIMATICK (ex-CC-EID) et le programme CiTIQUE : des outils d'épidémiologie-surveillance active des tiques mêlant expertise scientifique, participation citoyenne et sensibilisation du grand public.....	101
2. Les politiques publiques de prévention de la TBE : état des lieux, évaluation, perspectives et discussions	103
1. <i>Illustration des différents niveaux d'action théoriques de potentielles méthodes de lutte et de prévention</i>	103
2. <i>Pour la santé publique vétérinaire</i>	105
1. Gestion du risque d'exposition vectorielle des ruminants et d'amplification du TBEV au sein des élevages	105
2. Gestion du risque d'exposition alimentaire de l'être humain au niveau de l'élevage (cheptel et produits laitiers récoltés et transformés).....	109

3. Pour la santé publique humaine.....	111
1. Mesures préventives vis-à-vis de l'exposition alimentaire	111
2. Mesures préventives vis-à-vis de l'exposition vectorielle.....	112
3. Mesures préventives générales	116
4. Bilan général sur les systèmes d'épidémiologie-surveillance et sur les mesures de lutte et de prévention de la TBE en Europe et en France.....	123
1. Analyse <i>One Health</i> des mesures d'épidémiologie-surveillance et de prévention de la TBE actuellement en place en Europe et en France.....	123
2. Que pouvons-nous retenir de ces mesures actuellement en place ?.....	125
Conclusion	127
Liste des références bibliographiques	129
Annexe 1 : Recommandations actuelles sur la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de TBE (Bogovic et Strle, 2015 ; Ruzek <i>et al.</i>, 2019).....	141
Annexe 2 : État des lieux des molécules ayant possiblement des propriétés antivirales sur le TBEV et perspectives thérapeutiques (Eyer <i>et al.</i>, 2023 ; Lenz <i>et al.</i>, 2018).....	143
Annexe 3 : Communiqués de presse de la Préfecture de l'Ain et de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes concernant le foyer de TBE d'origine alimentaire (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020b, 2020c)	145
Annexe 4 : État des lieux des systèmes d'épidémiologie-surveillance de la TBE en 2020 au sein des pays d'Europe (ECDC, 2023d).....	151
Annexe 5 : Fiche de déclaration de cas de TBE, reconnue maladie à déclaration obligatoire (MDO) depuis mai 2021, à compléter par les professionnels de santé (Santé publique France, 2021).....	153
Annexe 6 : Schémas vaccinaux contre la TBE recommandés en France en 2023 pour les enfants et les adultes (Santé publique France, 2023f)	155

Liste des figures

Figure 1 : Photo par microscopie électronique de virions de TBEV purifiés à partir de cellules infectées (à gauche) et structure schématique du virion de TBEV (à droite) d'après (Pulkkinen <i>et al.</i> , 2018).....	16
Figure 2 : Représentation schématique de la morphologie externe d'une tique dure (famille des <i>Ixodidae</i>) d'après (Drouin, 2018)	23
Figure 3 : Représentation schématique de la morphologie interne d'une tique dure (famille des <i>Ixodidae</i>) du genre <i>Ixodes</i> impliquée dans la compétence vectorielle du TBEV d'après (Šimo <i>et al.</i> , 2017) : exemple d'un repas sanguin chez un organisme vertébré	24
Figure 4 : Représentation schématique du cycle de développement triphasique télotrope d'une tique du genre <i>Ixodes</i> d'après (Hofmeester, 2016)	26
Figure 5 : Synthèse de la physiopathologie de la TBE par les voies vectorielle et alimentaire chez l'être humain, création personnelle d'après (Hermance et Thangamani, 2018 ; Pustijanac <i>et al.</i> , 2023 ; Ruzek <i>et al.</i> , 2019)	35
Figure 6 : Evolution des séquelles des patients atteints de TBE suivant leur nature dans le temps d'après (Nygren <i>et al.</i> , 2023)	43
Figure 7 : Représentation schématique du cycle épidémiologique du TBEV, création personnelle d'après (Chiffi <i>et al.</i> , 2023)	46
Figure 8 : Distribution géographique des vecteurs <i>Ixodes ricinus</i> et <i>Ixodes persulcatus</i> (en haut) et des différents sous-types du TBEV (en bas) dans le monde d'après (Galgani <i>et al.</i> , 2017 ; Valarcher <i>et al.</i> , 2015).....	47
Figure 9 : Distribution géographique du taux d'incidence (pour 100 000 habitants) de cas confirmés de TBE (en haut) et proposition de classification du niveau de risque de TBE en 2017 (en bas) dans le monde d'après (Bonville et Domachowske, 2021 ; Graham, 2020).....	48
Figure 10 : Distribution géographique du vecteur <i>Ixodes ricinus</i> (en haut) et <i>Ixodes persulcatus</i> (en bas) en Europe en octobre 2023 d'après (ECDC, 2023b, 2023c)	50
Figure 11 : Distribution géographique du vecteur <i>Ixodes ricinus</i> en Europe entre 2017 (à gauche) et 2023 (à droite) d'après (ECDC, 2023b, 2017b).....	51
Figure 12 : Distribution géographique des zones endémiques du TBEV en Europe en 2010 d'après (Donoso Mantke <i>et al.</i> , 2011).....	52
Figure 13 : Incidence annuelle de la TBE au sein de l'UE entre 2012 et 2022 d'après (ECDC, 2024)	53
Figure 14 : Taux d'incidence annuel (pour 100 000 habitants) de cas confirmés de TBE en Europe entre 2012 et 2020 d'après (Van Heuverswyn <i>et al.</i> , 2023).....	54
Figure 15 : Répartition par mois des cas confirmés de TBE en Europe entre 2016 et 2020 d'après (ECDC, 2022).....	54

Figure 16 : Comparaison en pourcentage du taux d'incidence de cas confirmés de TBE en Europe en 2020 par rapport à la période 2016-2019 d'après (Zajac <i>et al.</i> , 2022)	55
Figure 17 : Carte de l'estimation de la distribution géographique des zones endémiques pour le TBEV en France hexagonale en 2022 d'après (Anses, 2022b).....	58
Figure 18 : Carte de la répartition par département en France hexagonale du vecteur <i>I. ricinus</i> grâce à des données jusqu'à 2020 d'après (Perez <i>et al.</i> , 2020).....	59
Figure 19 : Activité saisonnière bimodale des tiques <i>Ixodes ricinus</i> d'après (Agoulon <i>et al.</i> , 2015).....	60
Figure 20 : Incidence annuelle de la TBE en France depuis 2012, extraite des bases de données d'après (ECDC, 2024).....	61
Figure 21 : Répartition des 61 cas confirmés autochtones de TBE en France entre mai 2021 et mai 2023, création personnelle d'après (Santé publique France, 2023b)	62
Figure 22 : Localisation du premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France dans le département de l'Ain au printemps 2020, création personnelle d'après (Département de l'Ain, 2024 ; Wikipédia, 2023).....	67
Figure 23 : Frise chronologique simplifiée des événements majeurs du premier foyer humain de TBE d'origine alimentaire en France, création personnelle d'après (Gonzalez <i>et al.</i> , 2022)	68
Figure 24 : Illustration du concept <i>One Health</i> d'après (Duhamel, 2021).....	70
Figure 25 : La naissance de l'Alliance quadripartite en 2021, symbole mondial du concept <i>One Health</i> d'après (Keil, 2022).....	71
Figure 26 : Les pistes d'action majeures du plan d'action conjoint « Une seule santé » pour les années 2022 à 2026 d'après (OMSA, 2023)	72
Figure 27 : Cartographie des acteurs impliqués dans la gestion sanitaire du premier foyer de TBE d'origine alimentaire dans le département de l'Ain en 2020, création personnelle	73
Figure 28 : Répartition par semaine d'une partie des 43 cas humains confirmés ou suspectés de TBE à la date du 19 juin 2020 lors du premier foyer humain d'origine alimentaire de 2020 en France d'après (Santé publique France, 2020)	74
Figure 29 : Séroprévalence anti-TBEV du cheptel ruminant au sein des fermes dans le bassin d'Oyonnax aux alentours du foyer primaire suspecté d'être à l'origine de la TIAC d'après (Gonzalez <i>et al.</i> , 2022).....	77
Figure 30 : Exemples de titre de journaux de presse locaux ou nationaux, généralistes ou spécialistes, concernant le premier foyer de TBE d'origine alimentaire dans l'Ain de 2020 d'après (Brugère-Picoux, 2020 ; Evrard, 2020 ; Le Progrès, 2020 ; Pagès, 2020)	83
Figure 31 : Mise en évidence d'une nouvelle souche virale du TBEV grâce au séquençage génomique du matériel viral prélevé lors des différentes investigations épidémiologiques d'après (Gonzalez <i>et al.</i> , 2022).....	84
Figure 32 : Frise chronologique détaillée des événements majeurs du premier foyer humain de TBE d'origine alimentaire en France, création personnelle d'après (Gonzalez <i>et al.</i> , 2022)	86

Figure 33 : État des lieux de la qualité de la surveillance épidémiologique des tiques en Europe entre 2015 et 2019 (en haut) ; État des lieux de la qualité de la surveillance épidémiologique active saisonnière des tiques en Europe entre 2017 et 2019 (en bas) d'après (ECDC et EFSA, 2021a, 2021b).....	95
Figure 34 : Exemple de cartographie sur le score des habitats favorables à la tique <i>Ixodes ricinus</i> en France hexagonale, produite par le projet CLIMATICK d'après (Lebert <i>et al.</i> , 2022)	102
Figure 35 : Hypothèses de l'ensemble des méthodes théoriques de lutte et de prévention vis-à-vis du TBEV pouvant être utilisées pour la gestion du risque zoonotique posé par les voies vectorielle et alimentaire, et ce à l'échelle de tout le cycle épidémiologique du TBEV, d'après (Haddad, 2017)	103
Figure 36 : Exemple de communication des autorités sanitaires auprès du grand public concernant les recommandations de consommation de produits laitiers non pasteurisés par les populations les plus à risque, ici les jeunes enfants de moins de 5 ans, d'après (Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire, 2020).....	111
Figure 37 : Exemple de communication des autorités sanitaires concernant les recommandations de bonne pratique vis-à-vis des piqûres de tique, auprès du grand public adulte (à gauche) et enfant (à droite) d'après (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2023 ; Santé publique France, 2023d)	114
Figure 38 : Exemple de communication des autorités sanitaires pour le grand public par le biais de panneaux d'information en zone boisée concernant les risques et les mesures préventives vis-à-vis des piqûres de tique d'après (Europe 1, 2023 ; Le Dauphiné Libéré, 2023)	115
Figure 39 : État des lieux des recommandations vaccinales vis-à-vis de la TBE en vigueur en 2021 au sein des différents pays d'Europe d'après (Kunze <i>et al.</i> , 2022).....	120

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des sous-types du TBEV d'après (Ecker <i>et al.</i> , 1999).....	16
Tableau 2 : Classification des tiques reconnues vectrices de différents sous-types du TBEV ou susceptibles de l'être de façon minoritaire sur le terrain ou dont la compétence n'a été montrée que de façon expérimentale d'après (Chitimia-Dobler <i>et al.</i> , 2019).....	18
Tableau 3 : Nombre et proportion de cas d'infections alimentaires imputables au TBEV par rapport aux autres modes de transmission, dans certains pays d'Europe d'après (Ličková <i>et al.</i> , 2022)....	19
Tableau 4 : Synthèse des modes de transmission avérés du TBEV à l'être humain dans l'état actuel des connaissances d'après (Martello <i>et al.</i> , 2022).....	21
Tableau 5 : Synthèse des principales zoonoses infectieuses vectorielles transmissibles par les tiques dures du genre <i>Ixodes</i> d'après (ECDC, 2017a)	22
Tableau 6 : Synthèse des modes de transmission du TBEV au sein du cycle épidémiologique permettant son entretien à l'échelle populationnelle d'après (Dobler <i>et al.</i> , 2021).....	27
Tableau 7 : Synthèse des caractéristiques biologiques et cliniques des espèces animales réceptives et/ou sensibles par le TBEV d'après (Achazi <i>et al.</i> , 2011 ; Bauer <i>et al.</i> , 2021 ; Michelitsch <i>et al.</i> , 2019 ; Salat et Ruzek, 2020)	29
Tableau 8 : Synthèse des différents rôles des espèces animales au sein du cycle épidémiologique du TBEV d'après (Dobler <i>et al.</i> , 2021 ; Michelitsch <i>et al.</i> , 2019)	31
Tableau 9 : Synthèse des principaux indicateurs et facteurs de risque associés à la survenue de la TBE, toutes sources confondues, chez l'être humain d'après (Pustijanac <i>et al.</i> , 2023 ; Van Heuverswyn <i>et al.</i> , 2023)	33
Tableau 10 : Synthèse des principaux signes cliniques de la TBE (sous-type TBEV-Eu) chez l'adulte d'après (Bogovic et Strle, 2015 ; Pustijanac <i>et al.</i> , 2023)	37
Tableau 11 : Critères de diagnostic d'un cas confirmé et d'un cas probable de TBE au sein de l'UE d'après (Commission européenne, 2018)	40
Tableau 12 : Diagnostic différentiel (non exhaustif) de la TBE d'après (Bogovic et Strle, 2015 ; Taba <i>et al.</i> , 2017).....	41
Tableau 13 : Facteurs pronostiques des patients atteints de TBE d'après (Czupryna <i>et al.</i> , 2018 ; Kaiser, 2012 ; Nygren <i>et al.</i> , 2023).....	45
Tableau 14 : Bilan synthétique des caractéristiques épidémiologiques de la TBE (sous-type Européen) en Europe d'après (Bogovic et Strle, 2015 ; Kohlmaier <i>et al.</i> , 2021 ; Pustijanac <i>et al.</i> , 2023 ; Van Heuverswyn <i>et al.</i> , 2023).....	57
Tableau 15 : Bilan synthétique des conséquences du changement climatique sur le cycle épidémiologique du TBEV et pouvant contribuer à l'émergence de la TBE en Europe d'après (Saegerman <i>et al.</i> , 2023 ; Voyiatzaki <i>et al.</i> , 2022)	63

Tableau 16 : Bilan synthétique des vaccins inactivés contre la TBE ayant une autorisation de mise sur le marché dans différents pays du monde d'après (Kubinski *et al.*, 2020) 117

Tableau 17 : Analyse synthétique *One Health* de l'état des lieux des systèmes d'épidémiologie et de prévention de la TBE en Europe et en France reprenant les six pistes d'action majeure du premier plan d'action conjoint « Une seule santé » (2022-2026) par l'OHHLEP et l'Alliance quadripartite, création personnelle 125

Liste des abréviations

ABM : Agence de la biomédecine

ADALIS : Addictions drogues alcool info service (groupement d'intérêt public)

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CNR : Centre national de référence

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

DDPP : Direction départementale de la protection des populations

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGS : Direction générale de la santé

ECDC : European Centre for Disease prevention and Control (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)

ECEH : *Escherichia coli* entérohémorragiques

EFS : Établissement français du sang

EFSA : European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)

EM : État membre (de l'Union européenne)

EPRUS : Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires

ESA : Plateforme d'épidémiologie en santé animale

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture)

GIEC : Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat

GLASS : Global Antimicrobial resistance Surveillance System (Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens)

GLEWS : Global Early Warning and response System for major animal diseases including zoonoses (Système mondial d'alerte précoce pour les principales maladies animales, y compris les zoonoses)

HAS : Haute autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

HTIC : Hypertension intracrânienne

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses (Comité international de taxonomie des virus)

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRA(E) : Institut national de la recherche agronomique, devenu l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
INVS : Institut de veille sanitaire
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LCR : Liquide céphalorachidien
LNR : Laboratoire national de référence
MDO : Maladie à déclaration obligatoire
MUS : Mission des urgences sanitaires
OHHLEP : One Health High-Level Expert Panel (Groupe d'experts de haut niveau pour l'approche «Une seule santé»)
OMS : Organisation mondiale de la santé
OMSA : Organisation mondiale de la santé animale
PNUE : Programme des Nations Unies pour l'environnement
PSL : Produit sanguin labile
RAFI : Rigid amphipathic fusion inhibitors
RASFF : Rapid Alert System for Food and Feed (Système européen d'alerte rapide sur la sécurité des denrées alimentaires)
RdRp : Inhibiteurs d'ARN polymérase ARN-dépendante
SCA : Plateforme de surveillance de la chaîne alimentaire
SNC : Système nerveux central
SPF : Santé publique France
TBE : Tick-Borne Encephalitis (Encéphalite à tiques)
TBEV : Tick-Borne Encephalitis Virus (Virus de l'encéphalite à tiques)
TBEV-Blk : Sous-type Baïkalien du TBEV
TBEV-Eu : Sous-type Européen du TBEV
TBEV-FE : Sous-type Extrême-Orient du TBEV
TBEV-Him : Sous-type Himalayen du TBEV
TBEV-Sib : Sous-type Sibérien du TBEV
TESSy : The European Surveillance System (Système européen de surveillance)
TIAC : Toxi-infection alimentaire collective
UE : Union européenne
URSS : Union des républiques socialistes soviétiques
WCS : Wildlife Conservation Society (Société pour la conservation de la vie sauvage)

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) rapporte que **75% des maladies infectieuses humaines émergentes sont des zoonoses**, c'est-à-dire dont l'agent pathogène (bactérie, virus, prion ou parasite) peut être transmis naturellement des animaux aux êtres humains (WHO, 2024a). L'acceptation du terme « animaux » recouvre ici **l'ensemble des animaux vertébrés (non humains)**, ce qui exclut les arthropodes de la définition mais leur donne toute leur place en tant que vecteurs, ainsi qu'en tant qu'acteurs de la persistance de certains agents vectorisés au sein d'écosystèmes complexes.

Les maladies à transmission vectorielle, c'est-à-dire dont l'agent pathogène est transmis par des vecteurs arthropodes hématophages tels que les moustiques, comme la dengue et le paludisme, ou les tiques, comme l'encéphalite à tiques et la maladie de Lyme, en constituent une catégorie préoccupante en représentant **17% des maladies infectieuses humaines** (WHO, 2024a). En effet, plusieurs millions de cas et plus de 700 000 décès annuels leur sont associés, avec une augmentation de la prévalence attendue, en lien notamment avec le changement climatique (NIEHS, 2022). Les animaux sont également très concernés par des maladies vectorisées (babésiose, anaplasmose granulocytaire, fièvre catarrhale ovine...), et les tiques représentent en Europe les premiers vecteurs des maladies vectorisées humaines et animales, soulignant leurs **conséquences à la fois économiques et sanitaires**.

L'encéphalite à tiques est une de ces maladies émergentes à transmission (non exclusivement) vectorielle au cœur de cet enjeu majeur de santé publique mondiale. Cette maladie virale, dont environ **10 000 à 12 000 cas sont déclarés chaque année dans le monde** (WHO, 2024b ; Worku, 2023), est en **pleine expansion notamment en Europe, dont la France**. Cette émergence à l'échelle française a par ailleurs été illustrée par le **premier foyer d'encéphalite à tiques d'origine alimentaire dans le département de l'Ain en 2020**. Cet épisode, tant par son ampleur que par sa localisation inattendue, a ainsi fait office de lanceur d'alerte à l'échelle nationale, tout en démontrant l'importance d'une approche collective de gestion et de veille sanitaire au cœur du concept *One Health* (Une seule santé).

Au-delà de son émergence, l'encéphalite à tiques est également **alarmante sur le plan de la santé publique**, avec une gravité variable selon le sous-type viral (significative mais moindre en Europe de l'Ouest). En l'absence actuelle d'options thérapeutiques satisfaisantes, et malgré l'existence de vaccins, l'impact majeur sur la qualité de vie des patients survivants à une forme symptomatique soulève l'importance de l'intérêt qu'il est nécessaire de lui accorder en Europe et en France, pays où elle constitue la troisième cause la plus fréquente d'encéphalite (Le Maréchal et Mailles, 2023). Les politiques publiques de **prévention et d'épidémiologie-surveillance** à l'échelle française et européenne s'inscrivent ainsi au cœur de sa prise en charge.

De **nombreuses questions sur l'encéphalite à tiques demeurent** en raison de la diversité des espèces impliquées dans son cycle épidémiologique complexe. Cette étude bibliographique a ainsi pour objectif de faire une **synthèse non exhaustive** des caractéristiques protéiformes de cette maladie émergente, mais également des systèmes d'épidémiologie-surveillance et des politiques publiques de gestion et de prévention, y compris des nombreux acteurs impliqués, et ce à l'échelle européenne et française.

Dans une première partie, nous aborderons la diversité de l'encéphalite à tiques, de l'agent pathogène au vecteur puis à la maladie, ainsi que les données d'épidémiologie actualisées en Europe et en France. Dans une deuxième partie, nous rappellerons la séquence des événements ayant conduit à la découverte du premier foyer historique d'encéphalite à tiques par transmission alimentaire en France, et quels acteurs ont été impliqués, ainsi que les modalités de sa gestion. Enfin, nous terminerons en explicitant les systèmes d'épidémiologie-surveillance ainsi que les politiques publiques de prévention existantes et les acteurs qui y sont associés, et ce à l'échelle européenne et française.

Première partie : Généralités sur l'encéphalite à tiques et épidémiologie en Europe, et particulièrement en France

1. L'agent pathogène : le TBEV (Tick-Borne Encephalitis Virus)

En 1931, un médecin autrichien décrit les premiers cas d'encéphalite à tiques ou Tick-Borne Encephalitis (TBE) (*Schneider H, 1931*). Par ailleurs, en 1930, un épisode d'allure épidémique se traduisant par des atteintes du système nerveux central et plus spécifiquement des encéphalites à forte létalité fut rapporté au sein de l'Union des républiques socialistes soviétiques (URSS). D'après (*Zlobin et al., 2017*), les cas augmentèrent alors, notamment parmi les soldats soviétiques, sans pouvoir en identifier ni l'étiologie ni le mode de transmission, ce qui conduisit le ministère de la santé de l'URSS à commissionner en 1937 Lev Alexandrovitch Zilber, virologue et immunologiste soviétique pour se pencher sur cet épisode. Il fut le premier scientifique à mettre en évidence un virus, qu'il nomma Tick-Borne Encephalitis Virus (TBEV) comme étant responsable de la TBE chez des souris, des tiques et des êtres humains. Il mit aussi en évidence l'existence d'un vecteur, une tique dure, ici du genre *Ixodes* et de l'espèce *persulcatus* (*Ixodes persulcatus*), caractérisant ainsi la TBE comme une maladie à transmission vectorielle, considérée à l'époque comme exclusive.

1. Caractéristiques

1. Description

Le TBEV est une espèce virale appartenant à la **famille des *Flaviviridae*** et plus spécifiquement au **genre *Orthoflavivirus*** (*Simmonds et al., 2017*). Le genre *Orthoflavivirus* comprend 53 espèces virales décrites à ce jour, qui sont des virus enveloppés à acide ribonucléique (ARN) positif simple brin et dont certains sont très pathogènes pour l'être humain : on retrouve par exemple les virus de la dengue, de la fièvre jaune, de la fièvre de West Nile ou du Zika pour n'en citer que quelques-uns.

Ce genre comprend de nombreux virus transmis biologiquement par différents vecteurs, principalement des arthropodes hématophages comme les tiques et les moustiques, ce qui permet de qualifier ces espèces virales d'**arbovirus**.

Les *Orthoflavivirus* peuvent être classés selon leurs caractéristiques génomiques et entraînent pour les plus pathogènes d'entre eux principalement des atteintes neurologiques et/ou hémorragiques.

Le TBEV est un *Orthoflavivirus* **essentiellement transmis par voie vectorielle par les tiques dures du genre *Ixodes***, mais il bénéficie d'autres modes de transmission non vectorielle, plus minoritaires (cf sous-partie 1.2).

D'après (*Pulkkinen et al., 2018*), quand un organisme vertébré est infecté par le TBEV, ses cellules infectées produisent trois types de particules virales : des particules immatures non infectieuses, des particules partiellement matures et des particules matures infectieuses appelées virions.

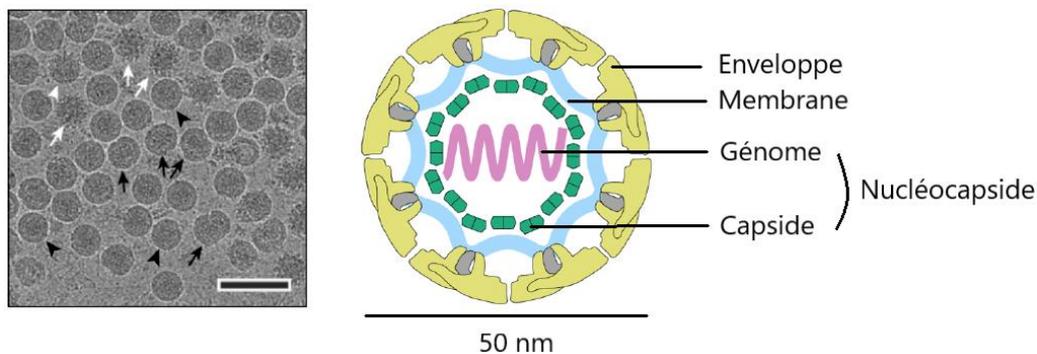


Figure 1 : Photo par microscopie électronique de virions de TBEV purifiés à partir de cellules infectées (à gauche) et structure schématique du virion de TBEV (à droite) d'après (Pulkkinen *et al.*, 2018)

Ces virions du TBEV sont semblables aux autres *Orthoflavivirus*. Ils présentent un diamètre de 50nm et sont constitués, comme l'indique la Figure 1 ci-dessus, d'une enveloppe, d'une membrane lipidique ancrée dans l'enveloppe et d'une nucléocapside composée d'un génome à ARN d'environ 11 kilo paires de base protégé par une capside.

D'un point de vue moléculaire, le virion du TBEV est constitué de trois protéines structurales : la protéine de l'enveloppe (protéine E), la protéine de membrane (protéine M) et de multiples copies d'une protéine constituant la capside (protéine C). Ces protéines structurales s'accompagnent de sept protéines non structurales (protéines NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) (Pulkkinen *et al.*, 2018).

La protéine E est identifiée comme étant l'antigène majeur du virion permettant son entrée dans les cellules et induisant la production d'anticorps neutralisants chez les organismes infectés (van Leur *et al.*, 2021).

Les virions du TBEV, et les *Orthoflavivirus* de manière générale, sont relativement peu résistants à la température et aux détergents. Les virions du TBEV sont ainsi généralement inactivés dans le lait lorsqu'ils sont exposés à 65 degrés pendant 30 minutes (Ličková *et al.*, 2022).

2. Sous-types

Le TBEV, comme généralement tout virus à ARN, présente une fréquence de mutation élevée et a ainsi la capacité d'évoluer rapidement. Grâce à une analyse phylogénétique fondée sur le gène codant pour la protéine E de différents virions du TBEV retrouvés en Europe et en Asie, (Ecker *et al.*, 1999) ont pu établir l'**existence de trois sous-types du TBEV** et mieux les caractériser, comme le résume le Tableau 1 ci-dessous :

	Sous-type 1 : Occidental ou Européen	Sous-type 2 : Extrême-Oriental	Sous-type 3 : Sibérien
Abréviation	TBEV-Eu	TBEV-FE	TBEV-Sib
Régions dans lesquelles ont été retrouvés ces sous-types	Europe (Autriche, France, Suisse, Allemagne, Hongrie, République tchèque, Slovaquie, Croatie, Finlande, Biélorussie, Russie de l'Ouest)	Russie de l'Est, Chine, Japon, Ukraine, Lettonie	Sibérie centrale

Tableau 1 : Classification des sous-types du TBEV d'après (Ecker *et al.*, 1999)

Cette classification en différents sous-types du TBEV trouve son origine dans une variabilité de la séquence des acides aminés de la protéine E qui atteint un maximum de 5 à 6%, ce qui est comparable au degré de variabilité des différents sous-types qu'il est possible de retrouver chez d'autres *Orthoflavivirus*. Cette variabilité est également associée à une virulence et à une symptomatologie variables (détaillées par la suite) entre les différents sous-types du TBEV.

Il existe également une variabilité dans la séquence des acides aminés au sein de la protéine E des TBEV d'un même sous-type : pour le sous-type Européen, elle est par exemple au maximum de 2,2%. C'est ainsi qu'il est possible d'affiner la classification au sein d'un même sous-type en distinguant des souches, et ce grâce à un séquençage génomique total quasi-systématique des virions (Zakotnik *et al.*, 2022).

Enfin, **cette classification en trois sous-types est régulièrement discutée et débattue**, et récemment une analyse génomique datant de 2020 (Deviatkin *et al.*, 2020) a suggéré l'existence de quatre sous-types supplémentaires, notamment les sous-types Himalayen (TBEV-Him) et Baïkalien (TBEV-Blk). Ils ne sont cependant pas (encore) reconnus par le comité international de taxonomie des virus (ICTV).

Dans la suite de ce présent document, seuls les trois sous-types historiques mentionnés dans le Tableau 1 seront considérés : les sous-types Européen (TBEV-Eu), Sibérien (TBEV-Sib) et Extrême-Oriental (TBEV-FE), qui sont les seuls officiellement reconnus à ce jour. Il demeure néanmoins important de tenir compte de l'évolution constante de cette classification avec les avancées des études scientifiques, notamment en phylogénétique et en génomique, sur le sujet.

2. Modes de transmission

Le TBEV se transmet **très majoritairement par voie vectorielle**, et plus spécifiquement par piquûre de tique du genre *Ixodes*, mais il est estimé qu'environ **1% des cas de TBE chez l'être humain aurait une origine alimentaire** (Buczek *et al.*, 2022). En dehors de ces deux modes de transmission, il est également rapporté des modes de transmission artificielle comprenant **la transfusion, la transplantation et l'inoculation par du matériel infecté**, qui demeurent néanmoins anecdotiques (Martello *et al.*, 2022).

1. Transmission vectorielle

Les tiques dures, ou tiques de la famille des *Ixodidae*, constituent les vecteurs du TBEV. D'après (Chitimia-Dobler *et al.*, 2019), trois genres de cette famille ont été mis en évidence comme pouvant transmettre le TBEV : le genre *Ixodes*, le genre *Dermacentor* et le genre *Haemaphysalis*.

La notion de **compétence vectorielle** est fondamentale dans la compréhension du rôle d'un vecteur. D'après (Santé publique France, 2023a), il s'agit de l'aptitude d'un vecteur à s'infecter sur un hôte vertébré, à assurer la multiplication ou le développement d'un agent infectieux ou parasitaire et à transmettre cet agent à un autre hôte. Elle s'intègre, avec d'autres facteurs, à la notion de capacité vectorielle qui prend en compte les conditions du milieu.

Il est parfois difficile de démontrer la compétence d'un vecteur expérimentalement, c'est pourquoi elle est parfois admise grâce à des données cumulatives du terrain.

Plus spécifiquement, ces tiques de la famille des *Ixodidae* ont des compétences vectorielles en lien avec des sous-types préférentiels du TBEV, comme résumé dans le Tableau 2 sur la page suivante.

Genres et espèces de tiques dures (famille des <i>Ixodidae</i>) vectrices du TBEV			
	Prédominantes sur le terrain	Minoritaires voire anecdotiques sur le terrain	Compétence montrée expérimentalement seulement
TBEV-Eu	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Ixodes arboricola</i> , <i>Ixodes hexagonus</i> , <i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Haemaphysalis punctata</i> , <i>Haemaphysalis concinna</i>	<i>Ixodes frontalis</i> <i>Haemaphysalis inermis</i>
TBEV-FE	<i>Ixodes persulcatus</i>		
TBEV-Sib			

Tableau 2 : Classification des tiques reconnues vectrices de différents sous-types du TBEV ou susceptibles de l'être de façon minoritaire sur le terrain ou dont la compétence n'a été montrée que de façon expérimentale d'après (Chitimia-Dobler *et al.*, 2019)

Ainsi, *Ixodes* représente le genre de tique dure prédominant doté de compétence vectorielle vis-à-vis des trois sous-types officiellement reconnus du TBEV (TBEV-Eu, TBEV-FE et TBEV-Sib).

Plus spécifiquement, ce travail se concentrera par la suite sur *Ixodes ricinus* et *Ixodes persulcatus*, principaux vecteurs respectivement du TBEV-Eu et du TBEV-FE et TBEV-Sib.

2. Transmission alimentaire par des produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés par le TBEV

1. Historique et découverte

La transmission du TBEV par voie alimentaire a été décrite pour la première fois en Russie, (ex-URSS) entre 1947 et 1951. En Slovaquie (ex-Tchécoslovaquie), le premier foyer de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) imputable au TBEV a été rapporté en 1951 (Ličková *et al.*, 2022) : 660 personnes ayant consommé un mélange de lait de vache et de chèvre insuffisamment pasteurisé ont été infectées et 271 d'entre elles ont été hospitalisées suite à des signes de méningo-encéphalite.

Ces premiers cas de TIAC signalés en Europe de l'Est causés par le TBEV, mais aussi les nombreux autres épisodes similaires qui ont suivi, mettent ainsi en lumière l'existence d'une transmission par voie alimentaire. En l'occurrence, **les denrées alimentaires pouvant constituer une source de danger correspondent aux produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés par le TBEV (Buczek *et al.*, 2022)**. Plus spécifiquement, les espèces rapportées sont les bovins, les caprins et les ovins.

Le risque pour le consommateur existe ainsi en cas de **consommation de ces denrées alimentaires crues ou insuffisamment cuites**.

2. Importance et spécificités épidémiologiques de la transmission alimentaire

La proportion de cas humains de TBE pouvant être reliée à une source alimentaire est estimée dans le monde à 1% (Buczek *et al.*, 2022) mais elle est très variable selon les pays.

En effet, en Europe et d'après le Tableau 3 présenté sur la page suivante, (Ličková *et al.*, 2022) mettent en évidence des proportions pouvant atteindre 46% en Roumanie par exemple. Ces valeurs varient selon les années et selon les pays (une hypothèse est émise sur l'impact de l'industrialisation, avec les pays les plus industrialisés qui présenteraient une proportion imputable à la transmission alimentaire plus faible, probablement en lien avec les traitements thermiques).

	Nombre de cas d'infections alimentaires dues au TBEV étudiées	Années étudiées (parfois de manière discontinue*)	Proportion estimée de cas humains de TBE imputables à la voie alimentaire (en %)
Slovaquie	667	1952-2020*	11-23,9
Croatie	13	2015-2019*	27-46
Hongrie	253	1953-2011*	4,4-45
République tchèque	96	1960-2008*	0,9-4,2
Slovénie	3	2012	1,8
Autriche	10	2008-2020*	1,9-6,9
Pologne	52	1993-2017*	2-7
Estonie	43	1950-2005*	16,5
Allemagne	15	2016-2017*	0,6-2,7
Roumanie	17	1999-2006	46
			Moyenne pondérée : 17,5

Tableau 3 : Nombre et proportion de cas d'infections alimentaires imputables au TBEV par rapport aux autres modes de transmission, dans certains pays d'Europe d'après (Ličková *et al.*, 2022)

La moyenne pondérée de 17,5% de cas humains de TBE imputables à la voie alimentaire indiquée dans ce Tableau 3 peut sembler très élevée par rapport à la proportion de 1% avancée par (Buczek *et al.*, 2022). Les **cas** alimentaires étant souvent comptabilisés dans un contexte anadémique de toxi-infection alimentaire collective (TIAC), ils peuvent ainsi paraître plus nombreux par rapport aux cas individuels en lien avec les piqûres de tique (voie de transmission vectorielle). En revanche, le nombre de cas d'infection par piqûre de tique(s) reste probablement très majoritaire par rapport au nombre d'**épisodes** de TIAC imputables à une même source alimentaire.

Deux situations pourraient se présenter lors de l'établissement d'une estimation de la proportion des deux modes de transmission du TBEV à l'être humain :

- **Il pourrait y avoir une sous-estimation de la proportion estimée de la transmission par voie alimentaire** dans les cas d'infection par le TBEV de l'être humain, pour deux raisons. Premièrement, en zone endémique la probabilité d'exposition à des piqûres de tique est plus élevée, ce qui peut faire pencher la balance en faveur de la transmission vectorielle si on s'intéresse au pourcentage d'épisodes de transmission. Deuxièmement, les professionnels de santé n'ont parfois pas connaissance de la transmission alimentaire et ne rechercheraient donc pas cette modalité de transmission ;
- Il pourrait au contraire y avoir une **surestimation de la proportion estimée de la transmission par voie alimentaire et une sous-estimation de la transmission vectorielle**, notamment si les patients ont consommé récemment des produits laitiers non pasteurisés de ruminants. Si on s'intéresse ainsi au pourcentage du nombre de cas, cela fait pencher la balance en faveur de la voie alimentaire (sauf dans les zones très endémiques le cas échéant). Par ailleurs, (Brockmann *et al.*, 2018) rapportent qu'en Allemagne, **entre 30 à 50% des patients atteints de TBE n'ont pas souvenir d'avoir été piqués par une tique**

avant la maladie. Cela pourrait notamment s'expliquer par le fait que les piqûres par *I. ricinus* peuvent facilement passer inaperçues.

Il apparaît dès lors plus cohérent de rester prudent quant à l'estimation de la fréquence respective des voies alimentaire et vectorielle dans le contexte de la transmission du TBEV à l'être humain.

Pour davantage de clarté, dans la suite du document l'acronyme TBE réfèrera à l'infection de l'être humain par le TBEV, en l'absence d'indication contraire.

3. Transmission artificielle

1. Transmission par transfusion

(Wahlberg *et al.*, 1989) rapportent l'existence en Finlande de deux cas avérés de TBE suite à une transfusion à partir d'un même donneur infecté, dans le cadre d'investigations portant sur la période entre 1959 et 1987. Le donneur, qui avait présenté des signes évocateurs de TBE quelques heures après le don du sang, a ainsi infecté un homme et une femme tous deux receveurs, qui ont présenté le lendemain des signes cliniques compatibles avec la TBE, confirmée par la suite.

Il s'agit de la seule étude scientifique à ce jour rapportant un cas de transmission du TBEV par transfusion entre un donneur infecté et un receveur.

2. Transmission par transplantation

En Pologne, (Lipowski *et al.*, 2017) rapportent un rare cas de transmission du TBEV suite à une transplantation d'organes. Trois patients receveurs d'organes (un foie et deux reins) d'un donneur décédé d'un accident de la route ont présenté entre 17 et 49 jours après la greffe des signes cliniques compatibles avec une TBE : une encéphalite pour les receveurs d'un rein et un syndrome méningé pour le receveur du foie. Les trois patients greffés sont par la suite décédés et des analyses post-mortem ont pu confirmer l'infection par le TBEV à la fois chez les receveurs et chez le donneur.

Il s'agit du seul cas ayant permis jusqu'à présent de mettre en évidence ce mode de transmission du TBEV.

3. Transmission par du matériel infecté

(Martello *et al.*, 2022) ont fait un état des lieux des études rapportant des cas de TBE suite à des manipulations de matériel infecté au sein d'unités de recherche. Six personnes ont été identifiées comme infectées par le TBEV et ont présenté des anticorps anti-TBEV suite à la manipulation de cellules infectées par le TBEV.

4. Autres modes de transmission envisagés mais non avérés

1. Transmission par allaitement mère-enfant

Le TBEV présente une stabilité dans le lait, comme le démontre l'existence d'une transmission par voie alimentaire par consommation de produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés. Par ailleurs, le virus Zika qui est un autre *Orthoflavivirus*, est capable de se transmettre à un enfant allaité à partir de sa mère infectée (Desgraupes *et al.*, 2021).

(Desgraupes *et al.*, 2021) ont mis également en évidence le fait que le TBEV et le virus Zika sont les seuls arbovirus à être capables expérimentalement de traverser la barrière intestinale.

Des études se sont intéressées au risque d'une éventuelle transmission du TBEV par l'allaitement d'un enfant par une mère infectée. Seules des suspicions cliniques et sérologiques ont été rapportées, sans jamais pouvoir confirmer un diagnostic de TBE secondaire à la consommation de lait maternel. (Kerlik *et al.*, 2022) ont ainsi exclu, sur la base des connaissances scientifiques actuelles, la transmission du TBEV par allaitement mère-enfant comme mode de transmission avéré.

Cependant cette hypothèse n'a été explorée que récemment, et par un nombre limité d'études seulement, ce qui conduit à **rester prudent avant d'invalider ce mode de transmission**.

2. Transmission verticale mère-enfant durant la grossesse

Deux cas de femmes enceintes infectées par le TBEV ont été recensés dans la littérature (Divé *et al.*, 2020). Ces deux femmes, non vaccinées contre le TBEV, ont accouché de nouveau-nés ne présentant aucun signe clinique compatible avec une TBE.

Des analyses sérologiques ont mis en évidence la présence d'anticorps de classe IgG dans le cordon ombilical et dans le sang des nouveau-nés, décroissant progressivement jusqu'à ne plus être détectables entre 9 et 15 mois d'âge. Ces résultats sont **en défaveur d'une possibilité de transmission verticale du TBEV**, non observée à ce jour.

Davantage de couples mère enceinte-enfant apparaît néanmoins comme nécessaires afin de pouvoir exclure plus sereinement ce mode de transmission du TBEV.

5. Bilan sur les modes de transmission du TBEV

Le Tableau 4 ci-dessous récapitule tous les modes de transmission du TBEV connus et étayés scientifiquement à l'heure actuelle, avec ou sans conséquences cliniques.

Mode de transmission du TBEV	Compléments d'information	Proportion estimée du mode de transmission
Voie vectorielle	Tiques dures du genre <i>Ixodes</i> : <i>Ixodes ricinus</i> (TBEV-Eu majoritairement) <i>Ixodes persulcatus</i> (TBEV-FE et TBEV-Sib majoritairement)	Majoritaire
Voie alimentaire	Produits laitiers non pasteurisés provenant de ruminants infectés par le TBEV Plus spécifiquement des bovins, caprins et ovins	Minoritaire Probablement sous-estimée
Voie artificielle	Transfusion	Anecdotique
	Transplantation	
	Manipulation de matériel infecté	

Tableau 4 : Synthèse des modes de transmission avérés du TBEV à l'être humain dans l'état actuel des connaissances d'après (Martello *et al.*, 2022)

2. Le vecteur : les tiques du genre *Ixodes*

Les tiques dures sont des arthropodes acariens hématophages appartenant à la famille des *Ixodidae*. Comme indiqué précédemment, ce travail se focalisera plus spécifiquement sur le genre *Ixodes* qui constitue le vecteur principal des trois-sous types considérés du TBEV dans toutes les régions du monde où le virus est signalé (Chitimia-Dobler *et al.*, 2019).

Les tiques du genre *Ixodes* sont responsables de la transmission vectorielle de nombreux agents de maladies zoonotiques dont le TBEV. Le Tableau 5 ci-dessous liste les maladies les plus importantes et les agents pathogènes correspondants transmis par des tiques appartenant à ce genre.

	Maladie	Agent(s) pathogène(s)
Maladies bactériennes	Maladie de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi s.l.</i>
	Rickettsioses	<i>Rickettsia helvetica, Rickettsia monacensis...</i>
	Anaplasmose granulocytaire	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
	Tularémie	<i>Francisella tularensis</i>
Maladies virales	Encéphalite à tiques ou TBE	<i>Tick-Borne Encephalitis Virus</i> (TBEV)
	Louping ill	<i>Louping ill virus</i>
Maladie parasitaire	Babésiose humaine	<i>Babesia divergens</i> et <i>Babesia microti</i>

Tableau 5 : Synthèse des principales zoonoses infectieuses vectorielles transmissibles par les tiques dures du genre *Ixodes* d'après (ECDC, 2017a)

Les agents pathogènes et les maladies listés dans le Tableau 5 ci-dessus reflètent l'impact majeur des tiques du genre *Ixodes* sur la santé publique humaine.

Le genre *Ixodes* comprend plus de 240 espèces dont 2 d'intérêt pour la transmission vectorielle du TBEV en tant que vecteur : *Ixodes ricinus* (TBEV-Eu) et *Ixodes persulcatus* (TBEV-Sib et TBEV-FE).

1. Anatomie et morphologie

1. Anatomie et morphologie externe

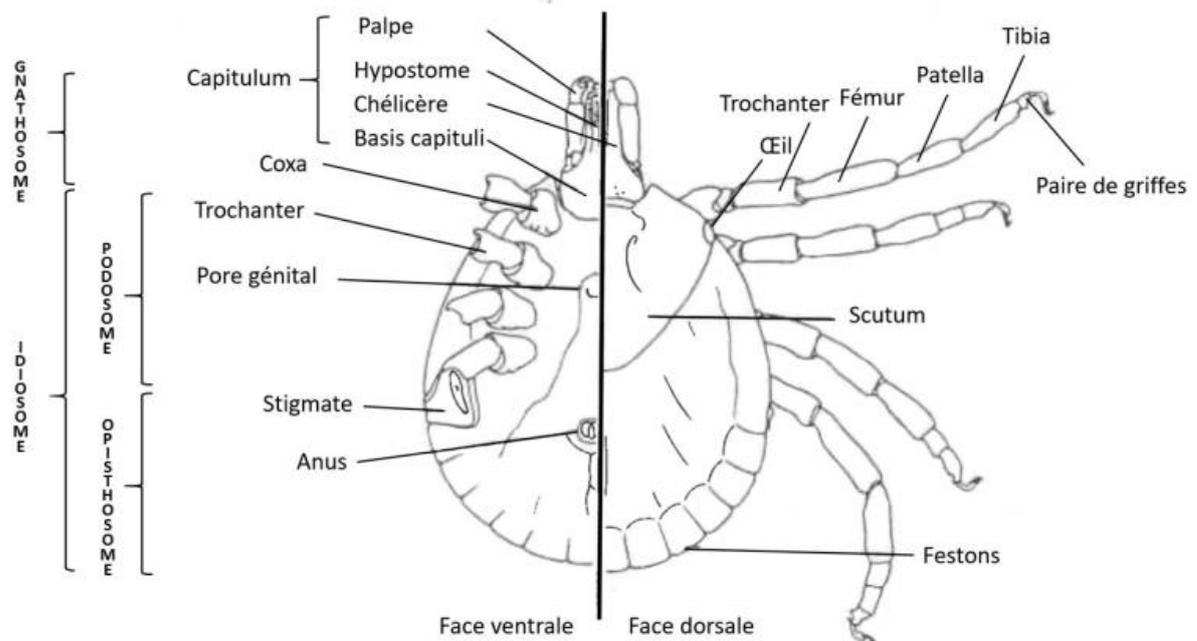


Figure 2 : Représentation schématique de la morphologie externe d'une tique dure (famille des *Ixodidae*) d'après (Drouin, 2018)

Comme toutes les tiques, les tiques du genre *Ixodes* possèdent un corps en deux parties ou tagmes : le capitulum ou gnathosome portant notamment les pièces buccales et l'idiosome (Bonnet *et al.*, 2017).

Sur le tagme de l'idiosome, il est possible de distinguer deux régions : la région antérieure appelée podosome portant les pattes, au nombre de trois ou quatre paires selon les stades de développement, et la région postérieure nommée opisthosome.

Chez les *Ixodidae*, l'idiosome est recouvert plus ou moins intégralement en face dorsale d'une cuticule appelé scutum. Chez les mâles du stade adulte, le scutum couvre quasiment l'intégralité de la face dorsale ce qui limite la dilatation de l'idiosome et explique qu'ils n'absorbent que peu de sang. Chez les femelles, ce scutum ne recouvre qu'une petite partie du corps, permettant une absorption de sang bien plus conséquente : une femelle adulte gorgée multiplie son poids par un facteur 200 par rapport à une femelle adulte non gorgée (Bonnet *et al.*, 2017).

Une représentation schématique simple d'un *Ixodidae* est illustrée par la Figure 2 précédente d'après (Drouin, 2018).

Au sein des *Ixodidae*, chaque genre possède des caractéristiques morphologiques propres permettant sa diagnose. Les tiques du genre *Ixodes* sont ainsi identifiables à chacun des stades, grâce à des critères de diagnose qui ne seront pas détaillés ici, mais qui sont présents pour les principaux genres dans l'étude réalisée par (Heylen *et al.*, 2014) qu'il est possible de consulter pour plus d'informations.

2. Anatomie et morphologie interne

L'étude de l'anatomie interne de la tique du genre *Ixodes* est essentielle pour la compréhension de sa compétence vectorielle vis-à-vis du TBEV. En ce sens, seule l'anatomie interne ayant un rôle dans le stockage et la réplication du TBEV sera évoquée.

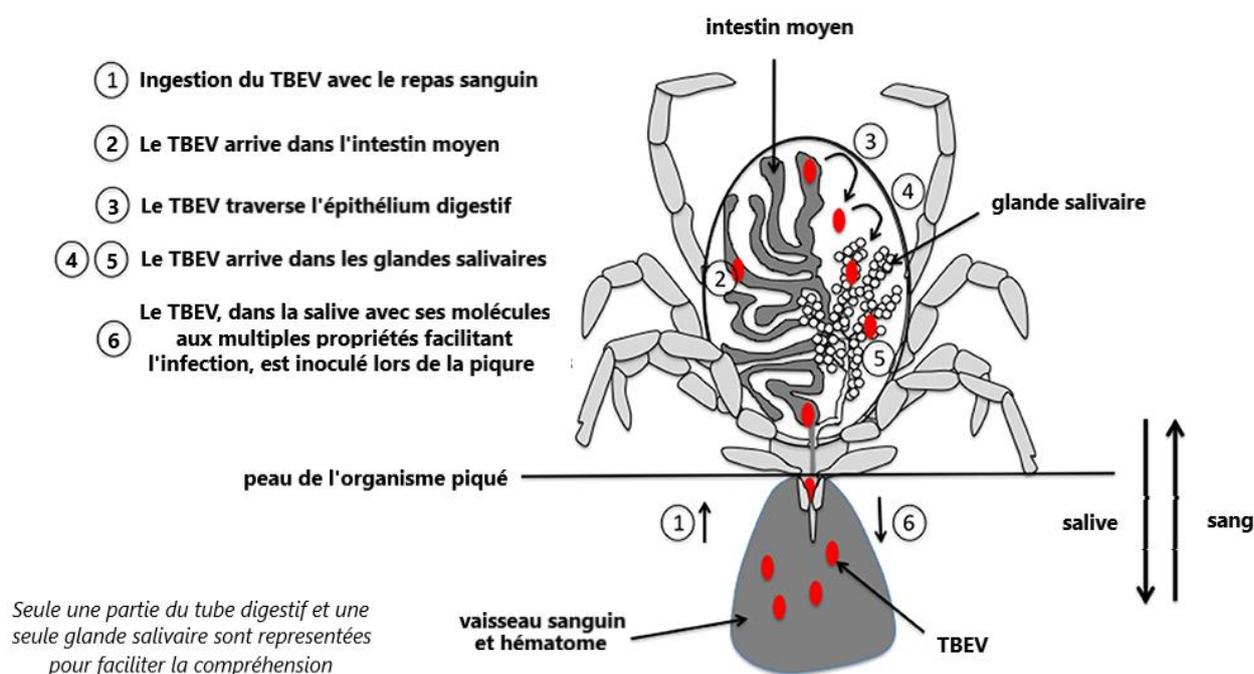


Figure 3 : Représentation schématique de la morphologie interne d'une tique dure (famille des *Ixodidae*) du genre *Ixodes* impliquée dans la compétence vectorielle du TBEV d'après (Šimo *et al.*, 2017) : exemple d'un repas sanguin chez un organisme vertébré

Les tiques du genre *Ixodes* possèdent deux glandes salivaires qui sont constituées de grains appelés acini, regroupés en grappes. Les acini sont reliés entre eux par des canaux et contiennent des granules de sécrétion. La taille des glandes salivaires varie selon l'état physiologique avec un développement plus important lors de la prise du repas sanguin. Il existe entre trois et quatre types d'acini selon le sexe, ayant chacun des fonctions différentes : absorption de la vapeur d'eau de l'atmosphère, concentration des nutriments présents dans le repas sanguin et élimination d'une partie de l'eau dans la plaie, production d'un ciment permettant la fixation de l'hypostome des pièces buccales dans la peau de l'organisme piqué notamment (Bonnet *et al.*, 2017 ; Šimo *et al.*, 2017).

Lors du repas sanguin sur un organisme vertébré, la tique du genre *Ixodes* se gorge de sang, qui se stocke alors dans son système digestif et plus spécifiquement dans son intestin moyen. De par la proximité anatomique entre l'intestin moyen et les glandes salivaires, les constituants du sang (pouvant contenir des agents pathogènes dont le TBEV, provenant du vertébré piqué) peuvent traverser l'épithélium digestif et rejoindre les acini des glandes salivaires, comme détaillé dans la Figure 3 ci-dessus.

En 1993, (Labuda *et al.*, 1993) ont souhaité comprendre le rôle des glandes salivaires des tiques de l'espèce *Ixodes ricinus* dans la transmission du TBEV à des mammifères, ici des cochons d'indes. Pour ce faire, ils ont inoculé à un groupe témoin de cochon d'indes du TBEV seul et à un autre groupe de cochon d'indes un mélange de TBEV et d'extrait de glandes salivaires de tiques *Ixodes ricinus* au moins partiellement gorgées. Un même nombre de nymphes non infectées par le TBEV

étaient placées, préalablement à l'inoculation, sur ces deux groupes et ils ont mesuré la proportion de nymphes gorgées qui ont développé une infection par le TBEV. En moyenne quatre fois plus de nymphes étaient infectées par le TBEV quand elles s'étaient nourries sur le groupe de cochons d'inde inoculés par le mélange de TBEV et d'extrait de glandes salivaires par rapport aux nymphes du groupe témoin.

Il s'agit de la première étude à avoir démontré que les glandes salivaires et la salive des tiques du genre *Ixodes* ne sont pas seulement un lieu de stockage du TBEV, préalablement à l'inoculation du TBEV à des espèces animales réceptives par piqûre (ou à la co-infection d'autres tiques par le phénomène de co-feeding, cf Tableau 6 sous-partie 2.3). La salive des tiques du genre *Ixodes* permet ainsi l'augmentation de l'infectiosité du TBEV et *in fine* est un composant indispensable de la compétence vectorielle des tiques du genre *Ixodes* pour le TBEV (Nuttall, 2023).

La transmission du TBEV par voie vectorielle est ainsi rendue plus efficace par des molécules, non identifiées à ce jour, présentes dans la salive et les glandes salivaires des tiques du genre *Ixodes*, qui ont de multiples rôles chez l'organisme vertébré piqué : anti-inflammatoire, vasoconstricteur, anti-coagulant et immunomodulateur notamment (Nuttall, 2023).

2. Physiologie et développement

Les tiques du genre *Ixodes* présentent trois stases (ou stades) de développement séparées par deux métamorphoses vraies (ou mues) : **la larve, la nymphe et l'adulte mâle ou femelle** (Bonnet *et al.*, 2017). Ces métamorphoses sont conditionnées à un repas sanguin.

On nomme **formes immatures** les stades de larve et de nymphe et **forme mature** le stade adulte comprenant les mâles et les femelles pouvant se reproduire sexuellement.

Le genre *Ixodes* possède un cycle de développement **triphase** signifiant qu'il est nécessaire d'avoir trois hôtes différents afin de passer du stade larvaire au stade nymphal puis au stade adulte produisant des œufs. Autrement dit, un repas sanguin sur un premier hôte permet le passage du stade larvaire au stade de nymphe, qui nécessitera un deuxième repas sanguin sur un deuxième hôte pour passer au stade adulte. Ce dernier aura enfin recours à un troisième repas sanguin sur un troisième hôte afin d'achever la reproduction sexuée (et produire des œufs, futures larves) (Bonnet *et al.*, 2017).

La tique ne reste ainsi pas fixée sur un même hôte tout le long de son cycle (il serait alors monophasique) : après un repas, elle se détache de l'hôte, digère le sang et entame ensuite sa mue si les conditions sont propices.

Par ailleurs, on désigne également le cycle du genre *Ixodes* comme étant **télotrope** car les hôtes sur lesquels les tiques se nourrissent sont constitués de plusieurs espèces différentes.

Plus spécifiquement, on recense jusqu'à **300 espèces hôtes** pour les repas sanguins des tiques du genre *Ixodes* (Kahl et Gray, 2023).

Il existe des préférences d'espèces hôtes selon le stade :

- **Chez les formes immatures**, les espèces hôtes préférentielles sont les **petits mammifères** tels que les musaraignes, les campagnols, les souris, les écureuils, les hérissons, les lagomorphes, les mustélidés et les ongulés mais aussi **les oiseaux** ;

- **Chez les stades adultes**, on retrouve surtout les **moyens et grands mammifères** (du hérisson au cerf, ayant un grand rôle dans la pérennisation du TBEV à l'échelle populationnelle, cf sous-partie 2.3).

Ainsi, les stades adultes sont plus sélectifs que les stades immatures.

La Figure 4 ci-dessous résume le cycle biologique des tiques du genre *Ixodes* :

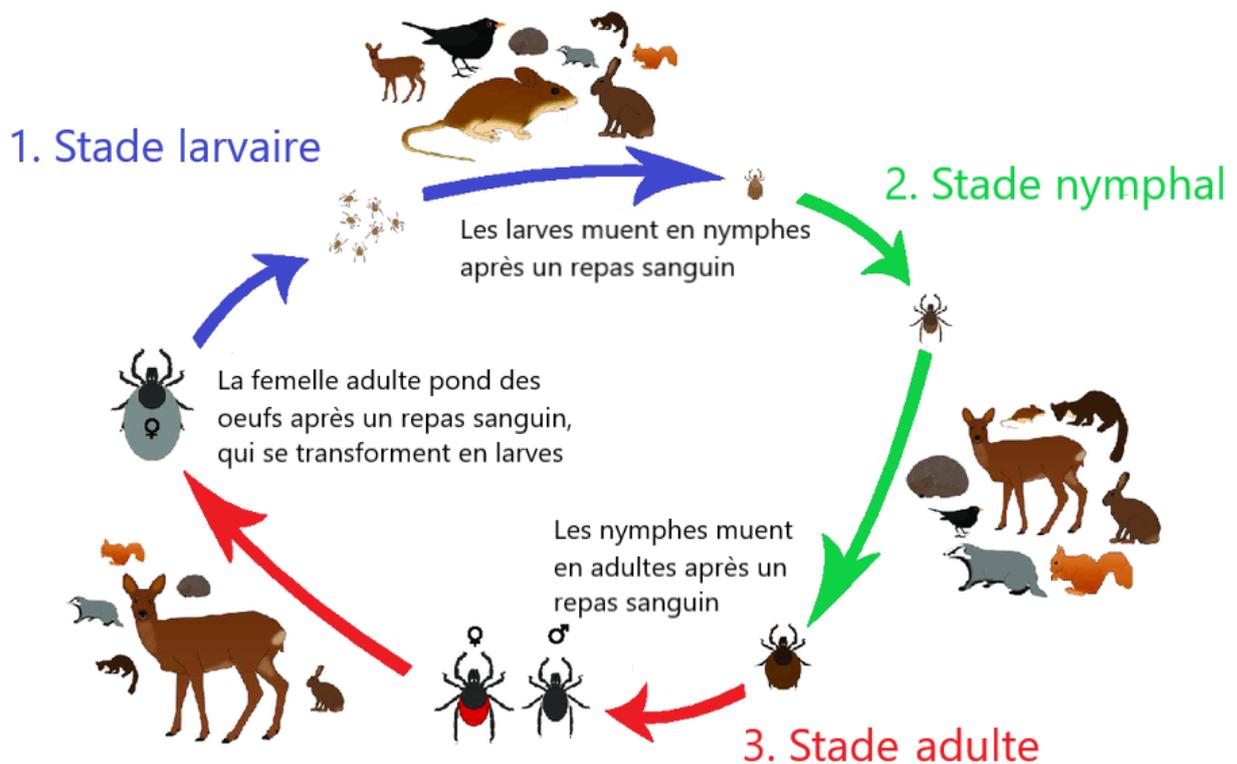


Figure 4 : Représentation schématique du cycle de développement triphasique télotrope d'une tique du genre *Ixodes* d'après (Hofmeester, 2016)

D'après (Kahl et Gray, 2023), la durée du cycle de développement du genre *Ixodes* est longue et varie de **2-3 ans à 6 ans au maximum**. Il est intéressant de noter que les périodes de repas sanguin nécessaires à chaque mue, ne représentent que 2 à 3 semaines sur tout le cycle (entre 5 et 9 jours à chaque prise), soit moins de 1% de sa durée totale.

Après un repas sanguin, le passage au stade suivant dans le cycle biologique dure plusieurs semaines et ne peut se faire que dans **certaines conditions environnementales, principalement à des températures tempérées, mais aussi selon l'hygrométrie ambiante et la teneur en eau de la tique**. Ainsi, lorsqu'une forme immature a réalisé son repas sanguin à la fin de l'été ou en automne, elle rentre en diapause tout en restant gorgée de sang pour survivre à l'hiver et entame sa mue seulement à l'arrivée du printemps suivant (cela explique ainsi la durée parfois longue du cycle).

L'activité des tiques du genre *Ixodes* est donc saisonnière. Les périodes d'activité dépendent du stade et des conditions environnementales (et donc des zones géographiques) mais il est possible de considérer qu'en Europe centrale et du nord, les **3 stades sont principalement actifs du printemps à l'automne** (Kahl et Gray, 2023).

3. Persistance de l'infection par le TBEV à l'échelle individuelle et populationnelle

Afin de comprendre la persistance du TBEV, il est d'abord nécessaire d'étudier tous les modes de transmission possibles du TBEV à l'échelle individuelle au sein du cycle de développement présenté précédemment, que cela concerne **la tique du genre *Ixodes*, vecteur et hôte de persistance**, mais aussi toutes les espèces animales hôtes de persistance du TBEV impliquées, que l'on détaillera par la suite.

		Physiopathologie	Précisions
ESPECES HÔTES DE PERSISTANCE VERTEBRÉES	Transmission par la salive d'une tique infectée	Une espèce hôte de persistance peut être infectée suite au repas sanguin d'une tique infectée et rester virémique pendant une durée suffisante pour qu'une tique s'infecte	Le TBEV peut survivre jusqu'à 5 jours dans les glandes salivaires de la tique
	Transmission verticale	Certaines espèces hôtes de persistance infectées comme les rongeurs, peuvent contaminer leur progéniture sans intervention d'une tique	Transmission in-utero par voie sanguine et après la mise-bas par allaitement. Permet un entretien populationnel au sein des hôtes de persistance sans nécessité d'intervention du vecteur
HÔTES DE PERSISTANCE INVERTEBRÉS : LES TIQUES DU GENRE <i>IXODES</i>	Transmission à partir d'un animal virémique	La tique s'infecte en se nourrissant sur un animal virémique	
	Co-feeding ou transmission non virémique	Une tique infectée peut infecter une autre tique non infectée si les deux se nourrissent sur un animal non-infecté (cf. infra)	
	Transmission transovarienne	Une tique adulte infectée peut transmettre le TBEV à ses œufs après la reproduction sexuée	Taux de transmission <1%
	Transmission transstadiale	Persistance du TBEV entre différents stades, après la mue d'un stade à un autre de la tique	Du TBEV infectieux a été détecté au sein de nymphes 2 mois après le repas sanguin des larves ayant par la suite mué en nymphes infectées
	Transmission sexuelle	Le mâle adulte non infecté peut mordre la femelle infectée s'étant nourrie lors de la reproduction sexuée et s'infecter alors à son tour	Ces morsures du mâle sur la femelle lors de l'accouplement sont observées dans moins de 10% des cas

Tableau 6 : Synthèse des modes de transmission du TBEV au sein du cycle épidémiologique permettant son entretien à l'échelle populationnelle d'après (Dobler *et al.*, 2021)

On note dans le Tableau 6 ci-dessus l'existence d'une grande variété de modes de transmission du TBEV au sein du cycle épidémiologique du TBEV (Cf sous-partie 4.1).

Autrement dit, il existe ainsi **une persistance individuelle du TBEV au sein des tiques du genre *Ixodes*** qui peuvent s'infecter par piqûre sur un animal lui-même virémique mais également au sein des animaux s'infectant par piqûre de tiques infectées.

Il est pertinent dans ce cadre de s'intéresser à la **durée maximale de la virémie notamment chez les espèces connues pour constituer des hôtes de persistance** au sein du cycle épidémiologique du TBEV, mais également chez des espèces animales ne jouant pas ce rôle. Ces durées sont indiquées dans le Tableau 7 présenté par la suite.

Il existe par ailleurs **une persistance populationnelle du TBEV** au sein des tiques du genre *Ixodes* qui peuvent s'infecter les unes aux autres par transmission sexuelle, par transmission transovarienne ou transstadiale, et par co-feeding. Cette persistance caractérise le rôle de réservoir du TBEV des tiques du genre *Ixodes*. La persistance populationnelle du TBEV concerne également certaines espèces animales hôtes de persistance dont les réservoirs, notamment les rongeurs (par transmission verticale in-utero du TBEV à leur progéniture).

D'après (Slovák *et al.*, 2014), le **co-feeding serait considéré comme étant le mode de transmission permettant majoritairement la survie du TBEV au sein des populations de tiques du genre *Ixodes***. Il est également intéressant de noter qu'au-delà de la pérennité populationnelle qu'il permet, le co-feeding peut également être à l'origine d'une co-infection par différents agents pathogènes (cf Tableau 6) au sein d'un même vecteur, pouvant en cas de piqûre sur un être humain mener à une co-infection chez ce dernier (Moniuszko *et al.*, 2014).

Par ailleurs, la voie horizontale permet le maintien au long cours du TBEV au sein des populations de la même espèce ou d'espèces différentes. On parle ainsi de **persistance écosystémique**.

Cette persistance écosystémique du TBEV à différentes échelles, entre et au sein de différentes espèces impliquées dans le cycle épidémiologique du TBEV, ainsi que la longue durée du cycle du vecteur (également hôte de persistance) pouvant survivre par ailleurs toute l'année, expliquent ainsi la pérennité et l'extension géographique du TBEV (cf sous-partie 4.2).

3. L'infection des hôtes vertébrés par le TBEV

1. Infection animale

Comme indiqué précédemment, la pérennisation du TBEV repose sur l'existence d'hôtes de persistance au sein du cycle épidémiologique du TBEV. Ce travail s'est intéressé à l'hôte de persistance invertébré qui est la tique du genre *Ixodes*, également vecteur du TBEV, et il convient ainsi ici d'étudier les espèces animales ayant de multiples rôles au sein du cycle. Ces rôles varient par ailleurs selon l'écosystème considéré.

D'après le Tableau 6 (cf sous-partie 2.3), les espèces vertébrées sont majoritairement infectées par la tique du genre *Ixodes* elle-même infectée par le TBEV, et ce par piqûre. Cette piqûre se traduit par une inoculation du TBEV ainsi que des composants salivaires aux multiples propriétés favorisant l'infection chez l'animal concerné (Nuttall, 2023).

Les espèces animales pouvant être infectées par le TBEV sont très variées et comprennent aussi bien des oiseaux que des mammifères, que l'on retrouve dans le Tableau 7 sur la page suivante.

	Signes cliniques	Virologie	Sérologie	Précisions
Rongeurs (mulots, campagnols)	Asymptomatiques	4-9 jours	Présence d'anticorps jusqu'à au moins 3 mois post-infection	La virémie est suffisante pour infecter les tiques se nourrissant sur eux (hôtes de persistance) Les rongeurs pourraient être des espèces sentinelles . Les oiseaux et les cervidés ont aussi un rôle de dispersion géographique du vecteur.
Hérissons		AD	AD	
Oiseaux (passeriformes)				
Faune sauvage (cervidés, sangliers, renards, lièvres)				
Bovins	Asymptomatiques (cas symptomatiques anecdotiques)	Sang : 2-4 jours Lait : 2-8 jours	Présence d'anticorps jusqu'à un an post-infection Séroprévalence variable (jusqu'à 43% du troupeau des petits ruminants dans les zones endémiques)	La virémie constatée n'est pas suffisante pour infecter des tiques se nourrissant sur les ruminants infectés (ce ne sont donc pas des hôtes de persistance) La présence de TBEV dans le lait fait des produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés une source potentielle de danger pour les êtres humains par voie alimentaire . La longue durée de la séropositivité fait du dépistage sérologique une piste à explorer pour une surveillance épidémiologique (espèces sentinelles)
Caprins		Sang : 1-5 jours Lait : jusqu'à 23 jours		
Ovins		Sang : 1-5 jours Lait : jusqu'à 6 jours		
Chiens	Majoritairement asymptomatiques mais des signes neurologiques, musculaires, parfois mortels sont rapportés. 1 à 2 semaines d'incubation	AD	Séroprévalence variable (jusqu'à 42,7% dans les zones endémiques)	La virémie constatée n'est pas suffisante pour infecter des tiques se nourrissant sur eux (ce ne sont donc pas des hôtes de persistance) Possibilité de surveillance épidémiologique (espèces sentinelles)
Chevaux	Majoritairement asymptomatiques, rares séquelles neurologiques		Séroprévalence variable (jusqu'à 30% dans les zones endémiques)	

Petits mammifères, moyens et grands mammifères (faune sauvage et domestiques), oiseaux

AD : Absence de données

Tableau 7 : Synthèse des caractéristiques biologiques et cliniques des espèces animales réceptives et/ou sensibles par le TBEV d'après (Achazi et al., 2011 ; Bauer et al., 2021 ; Michelitsch et al., 2019 ; Salat et Ruzek, 2020)

Le Tableau 7 indique ainsi que **la majorité des espèces animales réceptives au TBEV sont relativement peu sensibles à l'infection et sont ainsi asymptomatiques**. Au sein de ces espèces, il est intéressant d'étudier la physiopathologie de l'infection et plus spécifiquement d'étudier leur capacité à être virémiques et à présenter une séroconversion.

Il apparaît que **certaines espèces peuvent présenter des anticorps anti-TBEV pendant une période relativement longue, notamment les ruminants** jusqu'à un an après l'infection. Par ailleurs, certaines espèces présentent une virémie après l'infection par le TBEV, notamment les ruminants et les rongeurs. Ces deux informations soulignent la possibilité de titrer ces anticorps et l'ARN viral du TBEV, en fonction du moment où on se situe par rapport à la date estimée de l'infection.

Les ruminants et les rongeurs, de par leur séroconversion et leur virémie en cas d'infection par le TBEV, **constituent ainsi des espèces ou hôtes sentinelles**. Les **espèces animales sentinelles** sont des espèces indicatrices de la circulation de l'agent pathogène. Dans le cadre du TBEV, elles sont indicatrices de la circulation virale. Elles jouent ainsi **un rôle important dans la surveillance épidémiologique du TBEV**. A cet effet, la surveillance sérologique voire virémique du TBEV permettrait de détecter la présence du TBEV (et donc d'un danger potentiel pour l'être humain) sur un territoire donné, et ainsi alerter les acteurs en charge de prendre des actions préventives et correctives pour la santé publique humaine. Le dépistage sérologique voire virémique constitue ainsi une piste envisageable dans l'épidémiologie-surveillance de la TBE, abordée plus précisément dans la troisième partie.

Par ailleurs, la notion de virémie renvoie à celle d'hôte de persistance. Un **hôte de persistance** peut être défini comme étant un hôte assurant dans les conditions naturelles la pérennisation de l'agent pathogène considéré et sa mise à disposition des individus cibles. Autrement dit dans le cas du cycle épidémiologique du TBEV, il s'agit des espèces vertébrées et invertébrées (les tiques du genre *Ixodes*, aussi vectrices) réceptives au TBEV et capables d'assurer sa réplication et sa mise à disposition à d'autres espèces réceptives. Un hôte de persistance peut être qualifié d'**hôte réservoir** s'il constitue une réserve d'infection d'une espèce cible, ici l'être humain, par l'agent pathogène.

Ainsi, **les espèces animales pouvant être considérées comme des hôtes de persistance** (et le cas échéant comme des hôtes réservoirs) dans le cycle épidémiologique du TBEV sont toutes celles qui présentent, après avoir été infectées par le TBEV, une virémie suffisante et de durée suffisamment longue pour pouvoir infecter à leur tour les tiques du genre *Ixodes* qui effectuent leur repas sanguin sur ces dernières.

On appelle **hôte de liaison** un animal d'une espèce incapable de maintenir seule, de façon pérenne, l'infection sans source de contamination à partir d'hôtes de persistance mais pouvant transmettre l'agent pathogène à des individus d'une espèce cible (Rhyan et Spraker, 2010), comme l'être humain pour les agents zoonotiques. Il facilite ainsi l'infection de l'être humain par le TBEV. On appelle un **hôte nourricier** un animal d'une espèce sur lequel la tique du genre *Ixodes* effectue son repas sanguin, nécessaire à son propre cycle, avec des préférences selon son stade comme indiqué précédemment, mais sans que cet hôte ou l'espèce à laquelle il appartient joue nécessairement un rôle quelconque dans le cycle épidémiologique de l'agent pathogène (cf sous-partie 4.1).

	Famille ou Ordre	Espèces prédominantes	Stade préférentiel de la tique du genre <i>Ixodes</i>	Précisions	Rôle(s) dans le cycle naturel du TBEV
PETITS MAMMIFERES	Rongeurs	Mulots (<i>Apodemus</i> , surtout <i>Apodemus flavicollis</i>) Campagnols (<i>Myodes</i> , surtout <i>Myodes glareolus</i>)	Formes immatures (larves et nymphes)	Forte prolificité, y compris au printemps (période d'activité maximale du vecteur) et accessibilité simple (vivant au sol) pour le vecteur + Capacité de persistance populationnelle par transmission verticale = HÔTES DE PERSISTANCE ET PROBABLEMENT RESERVOIRS VERTÉBRÉS PRINCIPAUX	Hôtes de persistance et possiblement réservoirs Hôtes nourriciers et sentinelles
	Hérissons	Hérisson de Roumanie (<i>Erinaceus roumanicus</i>) et Hérisson commun (<i>Erinaceus europaeus</i>)		Accessibilité aisée pour le vecteur	Hôtes de persistance et possiblement réservoirs Hôtes nourriciers
MOYENS ET GRANDS MAMMIFERES	Cervidés	Chevreuril d'Europe (<i>Capreolus capreolus</i>)	Formes matures (adultes)	La densité de population de <i>C. capreolus</i> est corrélée à la prévalence de tiques	Hôtes nourriciers, sentinelles et transporteurs
	Ruminants domestiques	Bovins (<i>Bos taurus</i>), caprins (<i>Capra hircus</i>) et ovins (<i>Ovis aries</i>)		Hôtes de liaison pour les êtres humains (voie alimentaire), nourriciers, sentinelles	
	Autres	Sangliers (<i>Sus scrofa</i>), renards (<i>Vulpes</i>), lièvres (<i>Lepus</i>)		Hôtes de persistance et possiblement réservoirs, nourriciers	
OISEAUX	Passeriformes		Formes immatures (larves et nymphes)	Seraient impliquées dans l'extension du TBEV dans de nouvelles régions endémiques. L'extension est cependant limitée car la tique ne se nourrit (et reste donc accrochée) que 5 à 9 jours maximum.	Hôtes nourriciers et transporteurs (par voie aérienne)

Tableau 8 : Synthèse des différents rôles des espèces animales au sein du cycle épidémiologique du TBEV d'après (Dobler *et al.*, 2021 ; Michelitsch *et al.*, 2019)

Enfin, la notion d'**hôte transporteur** correspond à des animaux d'espèces permettant la diffusion géographique d'un agent pathogène, sans que cet hôte ou l'espèce à laquelle il appartient joue nécessairement un rôle quelconque dans le cycle épidémiologique de ce dernier. On retrouve notamment certaines espèces d'oiseaux et de cervidés qui permettent de transporter les tiques du genre *Ixodes*, et donc le TBEV si elles sont infectées, qui se nourrissent sur elles (un hôte transporteur est donc forcément un hôte nourricier).

C'est ainsi qu'une **espèce animale peut jouer plusieurs rôles dans le cycle épidémiologique du TBEV, variant selon les écosystèmes complexes dans lesquels ils évoluent**, comme résumé dans le Tableau 8 sur la page précédente.

Un « **bon** » **hôte de persistance vertébré** pour le TBEV est une espèce qui s'infecte facilement par le TBEV, qui est suffisamment virémique, qui permet sa réplication et sa persistance sur de longues périodes en étant peu ou pas symptomatique et qui est facilement accessible au vecteur pour son repas sanguin (permettant ainsi un bon entretien à la fois individuel et populationnel du TBEV pour le vecteur et son espèce) (Michelitsch *et al.*, 2019).

Dès lors, parmi les hôtes vertébrés du TBEV figurant au Tableau 8, les petits mammifères et notamment **les rongeurs, de par leur forte prolificité, constituent l'hôte de persistance vertébré majoritaire et probablement aussi l'hôte réservoir vertébré majoritaire**.

Plus spécifiquement, le **mulot à collier (*Apodemus flavicollis*) est considéré comme étant l'hôte de persistance le plus adapté au TBEV et à la tique du genre *Ixodes ricinus*** (Michelitsch *et al.*, 2019). Ce rôle doit surement varier en fonction de la composition des écosystèmes qui constituent des **systèmes complexes multi-hôtes pour le TBEV**. **Peu de données sont disponibles actuellement sur les rôles de chaque espèce animale pour le TBEV au sein des différents écosystèmes**. Cela apparaît pourtant comme essentiel afin de définir les zones géographiques à risque pour l'être humain, espèce cible susceptible de développer la TBE en cas d'exposition au TBEV, et ainsi orienter les politiques publiques de surveillance, de gestion et de prévention.

Les espèces animales domestiques telles que **les ruminants (caprins, ovins et bovins)** ne présentent pas, si elles sont infectées, une virémie suffisante pour infecter à leur tour des tiques et ne constituent ainsi **pas des hôtes de persistance de TBEV pour la tique** du genre *Ixodes* (Dobler *et al.*, 2021) ni a fortiori des espèces réservoirs mais constituent **tout de même une source de virus pour l'être humain, par voie alimentaire**, au sein du cycle épidémiologique du TBEV. Ils sont ainsi des **hôtes de liaison** en permettant d'amplifier la réplication du TBEV et s'agissant d'animaux domestiques, de faciliter l'infection de l'être humain, espèce cible, en l'exposant au TBEV via leur lait dont les êtres humains se nourrissent.

2. Maladie humaine ou TBE

L'être humain est considéré comme un **hôte accidentel et constitue un cul-de-sac épidémiologique** dans le cycle épidémiologique du TBEV, n'étant que peu virémique et ne permettant pas de ce fait l'infection de tiques du genre *Ixodes* se nourrissant sur lui, ni le co-feeding comme processus de persistance populationnelle du TBEV au sein des tiques (Michelitsch *et al.*, 2019).

Comme indiqué précédemment, l'être humain peut être infecté par le TBEV quasi-exclusivement par **deux modes de transmission : majoritairement par voie vectorielle via les tiques dures du**

genre *Ixodes* infectées par le TBEV et minoritairement par voie alimentaire, via la consommation de produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés par le TBEV.

Il sera étudié dans cette partie la TBE ou maladie humaine due au TBEV, principalement par un abord médical afin de comprendre son importance en santé publique, qui sera complété ensuite par un abord épidémiologique. La prévention sera abordée dans la troisième partie.

1. Facteurs et indicateurs de risque

Un **facteur de risque d'une maladie** est défini comme étant un facteur d'un individu qui présente une association statistique avec la survenue d'une maladie particulière, et pour lequel il existe une relation causale avec cette maladie. On parle **d'indicateur de risque d'une maladie** si seule l'association statistique, mais pas la relation causale, est présente.

Les facteurs de risque peuvent être **intrinsèques**, c'est-à-dire propres à l'individu (tels que l'âge, le sexe, un caractère héréditaire) ou bien **extrinsèques**, c'est-à-dire liés à son environnement (ses conditions de vie telles que son activité professionnelle, son lieu d'habitation...) (INSERM, 2009).

L'étude des facteurs de risque associés à la TBE apparaît ainsi comme essentielle, car cela permet aux acteurs compétents en politique de santé publique de pouvoir adopter des mesures de prévention ciblées, complémentaires aux mesures générales qui seront détaillées dans la troisième partie, auprès des personnes les plus à risque.

		Informations	Précisions
INDICATEURS DE RISQUE INTRINSEQUES	Sexe	Sex-ratio homme/femme = 1,5/1	Les hommes sont davantage atteints que les femmes, notamment en relation avec leurs activités professionnelles davantage à risque
	Age	Groupe d'âge entre 45 et 64 ans Age médian = 49 ans	En lien avec les activités professionnelles et de loisir, plus fréquentes dans cette tranche d'âge
FACTEURS DE RISQUE EXTRINSEQUES	Comportements alimentaires	Consommation de produits laitiers non pasteurisés de ruminants infectés par le TBEV	En raison du mode de transmission par voie alimentaire du TBEV Principalement des produits laitiers de chèvre consommés l'été
	Comportements de loisir	Activités de loisir telles que le pique-nique, la chasse ou la randonnée en forêt	En lien avec le milieu environnemental où le vecteur, ici la tique du genre <i>Ixodes</i> , est davantage présent
	Activité professionnelle	Forestier, chasseur, soldat et toute autre profession allant dans les milieux forestiers	
	Saisonnalité et climat	Climat tempéré, du printemps à l'automne en Europe	95% des cas de TBE sont diagnostiqués entre mai et novembre , avec un pic des cas diagnostiqués entre juin et août En lien avec l'activité du vecteur, ici la tique du genre <i>Ixodes</i>
	Localisation	Zone forestière, zone rurale, zone endémique du TBE(V) et du vecteur	

Tableau 9 : Synthèse des principaux indicateurs et facteurs de risque associés à la survenue de la TBE, toutes sources confondues, chez l'être humain d'après (Pustijanac et al., 2023 ; Van Heuverswyn et al., 2023)

Les principaux facteurs et indicateurs de risque de TBE, résumés dans le Tableau 9 sur la page précédente, sont ainsi multiples. Le type de patient le plus à risque d'être infecté par le TBEV serait ainsi un **homme entre 45 et 64 ans, ayant une activité professionnelle et/ou de loisir dans un milieu forestier et/ou zone endémique du TBE(V) entre mai et novembre en lien avec les caractéristiques épidémiologiques du vecteur, la tique dure du genre *Ixodes*.**

Les facteurs de risque sont pour la plupart en lien avec la transmission vectorielle du TBEV, estimée comme étant majoritaire. Il apparaît donc pertinent d'étudier plus finement les facteurs de risque de la TBE par transmission alimentaire.

En effet, analyser les facteurs de risque de TBE d'origine alimentaire revient à analyser le profil des consommateurs de produits laitiers non pasteurisés de ruminants. Peu de données précises sont disponibles quant aux caractéristiques socio-démographiques de ces consommateurs, mais des méta-analyses comme celle d'(Elbaz *et al.*, 2022) ont mis en évidence **plusieurs spécificités des cas de TBE par voie alimentaire en Europe.**

La totalité des cas de TBE par voie alimentaire survient entre avril et novembre dont **89% d'entre eux entre avril et août.** Cette **saisonnalité** s'explique par le fait que les ruminants s'infectent et excrètent le TBEV dans leur lait lors de la période d'activité des tiques du genre *Ixodes*, également saisonnière comme indiqué précédemment.

Les cas alimentaires de TBE en Europe sont majoritairement en lien avec la consommation de produits laitiers non pasteurisés de chèvre, représentant 66% des cas alimentaires de TBEV, puis de brebis pour 25% des cas puis de vache pour 7% des cas et enfin de source mixte pour 2% des cas.

Il est par ailleurs important de garder à l'esprit que **la consommation de produits laitiers non pasteurisés de ruminants est source de nombreux autres dangers** pouvant être considérés par les autorités publiques comme plus importants que le TBEV, tant par leur fréquence que par la gravité des conséquences, comme ***Listeria monocytogenes*, les *Escherichia coli* entérohémorragiques (ECEH), *Salmonella enterica* subsp. *enterica* et *Staphylococcus aureus*** classés par fréquence décroissante du nombre d'alertes alimentaires sur les fromages et autres produits laitiers au lait cru en France (Anses, 2022a).

Ainsi, des mesures de gestion du risque sont prises en premier lieu pour ces agents pathogènes. Ces mesures notamment préventives telles que **des communications déconseillant la consommation des produits laitiers crus pour les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées** (Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire, 2020), influencent ainsi le profil des consommateurs susceptibles d'être infectés par le TBEV par voie alimentaire.

2. Physiopathologie de la maladie

La physiopathologie des voies alimentaire et vectorielle de la TBE est résumée par la Figure 5 située sur la page suivante.

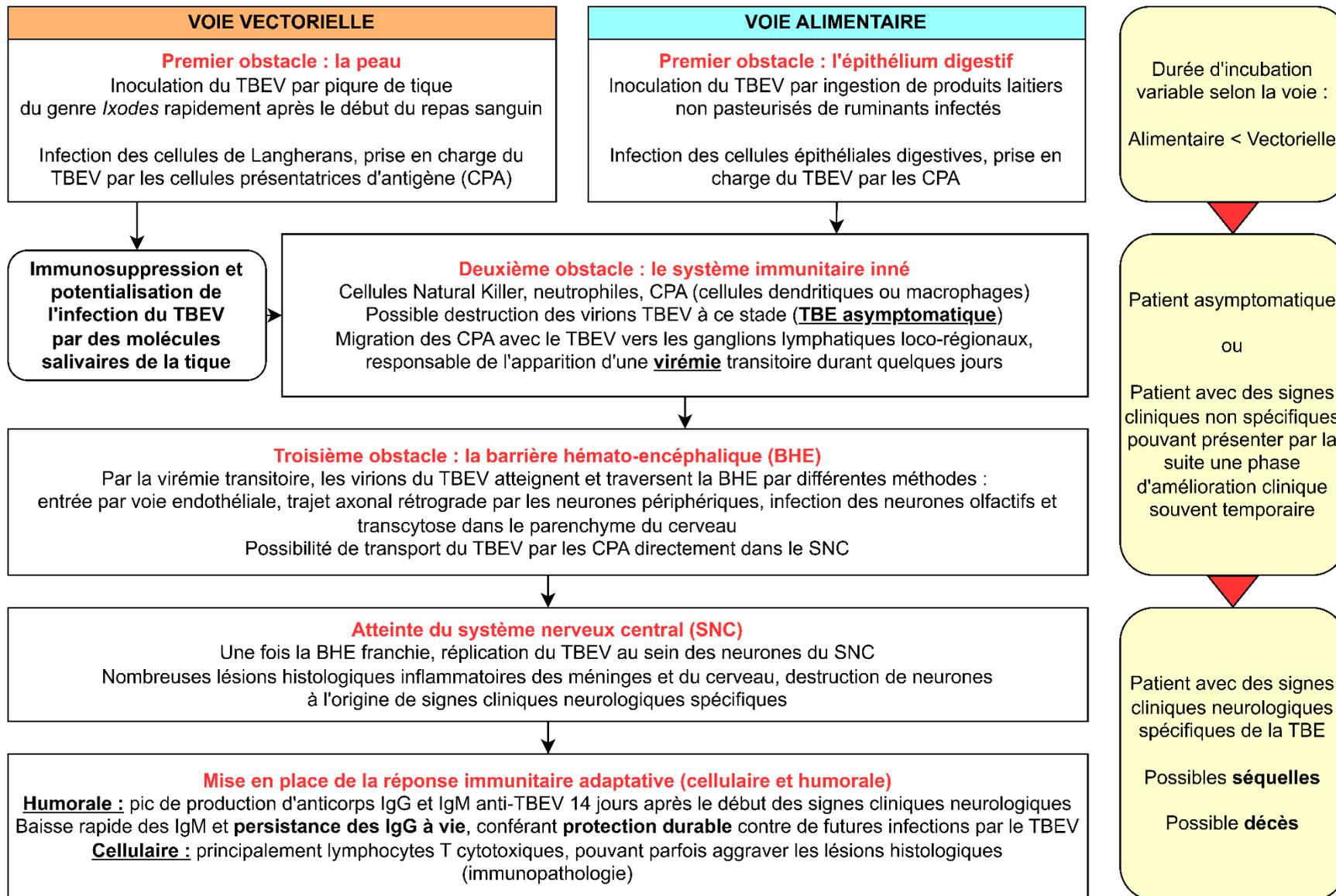


Figure 5 : Synthèse de la physiopathologie de la TBE par les voies vectorielle et alimentaire chez l'être humain, création personnelle d'après (Hermance et Thangamani, 2018 ; Pustijanac *et al.*, 2023 ; Ruzek *et al.*, 2019)

3. Signes cliniques

La TBE se caractérise par des **manifestations cliniques très variables** selon le **sous-type du TBEV**, selon le **mode d'infection** (alimentaire ou vectorielle) et selon la **sensibilité de chaque individu**. Il est ainsi essentiel pour les professionnels de santé de prendre en compte les données épidémiologiques de la zone géographique dans laquelle ils exercent (sous-type du TBEV majoritaire notamment), et de recueillir l'anamnèse du patient de la façon la plus exhaustive possible (mode de transmission probable, comorbidités connues du patient affectant sa compétence immunitaire et *de facto* sa sensibilité) afin de pouvoir rechercher les signes cliniques pertinents.

Les signes cliniques présentés par la suite ne se veulent aucunement exhaustifs afin de gagner en clarté et en compréhension. Compte-tenu de la délimitation géographique de ce sujet (Europe et plus particulièrement la France), seront **principalement présentés les signes cliniques des patients atteints du sous-type Européen (TBEV-Eu)**, mais les autres sous-types seront également brièvement abordés afin d'éclairer sur la diversité clinique et la variabilité du pronostic selon les sous-types du TBEV en cause.

Enfin, il apparaît pertinent de rappeler que **la TBE, lorsque le virus a été transmis par voie vectorielle, peut être associée à une co-infection par d'autres agents pathogènes** transmis par les tiques, notamment l'agent de la **maladie de Lyme** (Moniuszko *et al.*, 2014), ce qui peut rendre atypiques les manifestations cliniques.

1. Chez le patient adulte

L'âge médian de diagnostic de TBE dans l'Union Européenne (UE) est de **49 ans** d'après une analyse sur près de 30 000 cas entre 2012 et 2020 (Van Heuverswyn *et al.*, 2023), avec un **sex-ratio de 1,47 en faveur des hommes** (59,3% des cas recensés sont des hommes). Dès lors, les cas chez des enfants sont considérés comme plus rares et seront abordés séparément car ils présentent des spécificités cliniques.

Environ **70 à 98% des cas d'infection chez les adultes par le sous-type TBEV-Eu sont asymptomatiques** (Bogovic et Strle, 2015). Il s'agit donc de la majorité des individus infectés. Cependant, cette fréquence pourrait être considérée comme surestimée car des cas légers symptomatiques peuvent ne pas être déclarés auprès des professionnels de santé.

La TBE (sous-type TBEV-Eu) est caractérisée par un délai d'incubation variable selon la voie de contamination : **entre 7 et 14 jours (2-28 jours) en moyenne par voie vectorielle et entre 3 et 4 jours en moyenne par voie alimentaire** (Bogovic et Strle, 2015). Une nette différence est donc observée.

Parmi les cas symptomatiques, il existe une **forte diversité des manifestations cliniques** chez les patients adultes, détaillée dans le Tableau 10 sur la page suivante avec :

- Soit une présentation clinique en deux phases, appelée **manifestation biphasique (75% des cas)** : avec une première phase correspondant à la virémie transitoire associée à des symptômes pseudo-grippaux, suivie d'une période d'amélioration partielle ou totale et enfin d'une deuxième phase associée à des signes neurologiques très variés eux aussi ;
- Soit une présentation clinique en une seule phase, appelée **manifestation monophasique (25% des cas)**, correspondant soit à la première phase (on parle de forme abortive de la TBE) soit à la deuxième phase de la manifestation biphasique présentée précédemment.

Manifestation clinique	Phases	Durée	Diagnostic posé	Signes cliniques	Séquelles	
Asymptomatique 70-98%	Absence de signes cliniques					
Symptomatique 2-30%	Biphasique 75%	1 ^{ère} phase Virémie transitoire	2-7 jours	Syndrome pseudo-grippal (<u>signes cliniques non spécifiques</u>) : fièvre modérée, anorexie, maux de tête, nausées, vomissements, douleurs musculo-articulaires, fatigue)		Pas de séquelles
		Intervalle asymptomatique	7 jours (1-21 jours)	Amélioration voire disparition des signes cliniques		
	<u>2^{ème} phase</u> <u>Signes spécifiques neurologiques de la TBE, associés ultérieurement à des séquelles</u>	Variable selon les individus	Méningite 40%	Syndrome méningé : fièvre sévère, maux de tête, vomissements, raideur de la nuque, vertiges, photophobie		Variables selon les patients
			Méningo-encéphalite 50%	Altération de la conscience (sommolence à coma), troubles cognitifs et du comportement, épilepsie		
			Méningo-encéphalomyélite 10%	Douleurs musculaires sévères, tremblements, paralysie flasque (pouvant être respiratoire nécessitant une ventilation assistée)		Syndrome post-encéphalitique (séquelles neurologiques) Très variable selon les formes cliniques, entre 20% et 50% des patients adultes atteints par la 2 ^{ème} phase
Myélite seule (très rare)						
Monophasique 25%	2^{ème} phase de la manifestation biphasique (plus fréquemment): signes cliniques spécifiques de la TBE				Pas de séquelles	
	Forme abortive de la TBE (rare) : seulement la 1 ^{ère} phase pseudo-grippale					

Tableau 10 : Synthèse des principaux signes cliniques de la TBE (sous-type TBEV-Eu) chez l'adulte d'après (Bogovic et Strle, 2015 ; Pustijanac *et al.*, 2023)

Il est enfin important de souligner **l'importance des séquelles, qui concernent entre 20% et 50% des patients adultes symptomatiques atteints de TBE (TBEV-Eu)**. Ces séquelles, neurologiques principalement, sont associées à la survenue d'une encéphalite (méningo-encéphalite ou méningo-encéphalo-myélite). Elles sont très variées et sont regroupées sous le terme de **syndrome post-encéphalitique**, qui sera présenté dans la sous-partie 3.2.6.

Il est estimé que la TBE due au sous-type européen (TBEV-Eu) a une **létalité d'environ 2%** (CDC, 2023 ; Ruzek *et al.*, 2019).

Les signes cliniques des patients adultes symptomatiques atteints par les deux autres sous-types (TBEV-FE et TBEV-Sib) diffèrent de ceux du sous-type européen (TBEV-Eu) présentés précédemment :

- La **TBE due au sous-type Extrême-Oriental (TBEV-FE)** est caractérisée par une létalité bien supérieure à celle de la TBE du sous-type Européen: entre **20% et 40%** (Bogovic et Strle, 2015 ; Ruzek *et al.*, 2019). Par ailleurs, ce sous-type surtout étudié en Russie, est associé à des formes cliniques particulières. Environ 50% des formes cliniques correspondent à la **forme abortive** décrite précédemment. Par ailleurs, les **manifestations chroniques** qui sont rapportées secondairement aux signes cliniques neurologiques sont similaires à celles décrites pour le sous-type Européen. On retrouve dans cette forme de nombreux signes cliniques comme ceux associés à des encéphalites et des méningo-encéphalites, une amyotrophie et une épilepsie de Kozhevnikov avec initialement une parésie progressive des membres puis d'éventuelles crises convulsives généralisées. Enfin, il est rapporté une **forme hémorragique** avec des signes neurologiques similaires à la 2^{ème} phase du sous-type Européen, suivis d'hémorragies gastro-intestinales et d'hématomes sur les muqueuses et la peau. La mort est systématique pour cette forme rare ;
- La **TBE due au sous-type Sibérien (TBEV-Sib)** est caractérisée par une létalité également supérieure à celle de la TBE du sous-type Européen, entre **6 et 8%** (CDC, 2023). Peu d'informations sont disponibles sur les signes cliniques associés à ce sous-type, mais des **manifestations chroniques** sont couramment rapportées, ainsi qu'une **forme hémorragique**, avec des signes cliniques similaires dans les deux cas à ceux du TBEV-FE.

On note ainsi une létalité supérieure dans le cas de la TBE due à ces deux sous-types de TBEV, associée à des séquelles plus importantes.

2. Particularités pédiatriques

Une récente étude rétrospective hongroise publiée en 2021, qui a porté sur l'ensemble des cas de TBE des quarante dernières années dans le pays, a révélé que les **enfants de moins de 14 ans représentent 8,15% des cas déclarés de TBE** (Egyed *et al.*, 2023). D'autres études rétrospectives ont précisé le profil épidémiologique des patients pédiatriques en indiquant un **âge médian de diagnostic de 9 ans**, avec comme pour les adultes, un **sex-ratio en faveur des garçons**. Ce sex-ratio est toutefois récemment remis en cause pour les enfants de moins de 16 ans dans d'autres études (Egyed *et al.*, 2023 ; Parfut *et al.*, 2023).

Les enfants seraient par ailleurs, selon certains auteurs, **plus à risque d'être infectés par le TBEV par voie alimentaire**, avec une incidence 2,5 fois plus élevée des cas de TBE par rapport aux adultes, qui pourrait être associée à une consommation de produits laitiers non pasteurisés

probablement plus importante. Cette voie représente ainsi entre 2% et 6,9 % des cas de TBE pédiatriques (Parfut *et al.*, 2023).

La durée d'incubation après infection par voies vectorielle versus alimentaire n'est pas significativement différente de celle des adultes, avec une médiane de 2 semaines et de 3-4 jours respectivement.

Similairement aux adultes, les patients pédiatriques symptomatiques **présentent majoritairement une forme biphasique** (entre 58% et 100% des cas) avec une première phase associée à un syndrome pseudo-grippal (durée médiane de 14 jours), un intervalle asymptomatique (durée médiane entre 6 et 12 jours), et une deuxième phase associée à des signes neurologiques.

Sans détailler les signes cliniques associés à chaque forme neurologique (méningite plus ou moins encéphalite et/ou myélite), qui sont proches de ceux des adultes dans le Tableau 10, **les principales caractéristiques des cas de TBE chez les enfants** sont (Parfut *et al.*, 2023) :

- La fréquence différente des signes neurologiques observés lors de la 2^{ème} phase de la forme biphasique : **les enfants présentent le plus souvent une méningite (57–79%)**, suivie d'une méningo-encéphalite (13–41%) et rarement d'une méningo-encéphalo-myélite (0-4%) ;
- Les cas pédiatriques sont associés à des **signes cliniques moins graves** que chez les patients adultes, avec **moins de séquelles neurologiques et un taux de létalité plus faible**.

Ainsi, la TBE présente des caractéristiques épidémiologiques et cliniques très variées qui diffèrent selon le mode d'infection (alimentaire ou vectoriel), l'âge du patient (adulte ou enfant), le sous-type de TBEV et l'individu. Cette **présentation protéiforme illustre la diversité des visages de la plus fréquente arbovirose en Europe et en Asie ayant une atteinte prédominante du système nerveux central** (Stupica *et al.*, 2014). Cette variabilité peut entraîner des difficultés de diagnostic pour les professionnels de santé.

4. Diagnostic

Suite à un recueil le plus exhaustif possible de l'anamnèse et des données cliniques, une **suspicion de TBE peut être envisagée** par tout professionnel de santé lorsqu'il est face à un patient chez lequel un des éléments suivants est rencontré :

- Des **signes neurologiques évocateurs d'une atteinte du SNC** (compatible avec la deuxième phase de la forme biphasique de TBE) ;
- Un **état fébrile** (compatible avec la phase non spécifique de TBE) ;
- Une **piqûre de tique récente** et/ou la **consommation récente de produits laitiers non pasteurisés** ;
- L'appartenance à un **groupe à risque de TBE** (voir Tableau 9 précédemment) et/ou **vivant dans une zone endémique de TBE** ;

En 2012, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a établi **la définition d'un cas de TBE ainsi que ses critères diagnostiques à l'échelle de l'UE**. Cette décision a été approuvée par le Parlement et le Conseil européens, et a été par la suite adoptée par la Commission européenne à travers sa décision n°2012/506 (Commission européenne, 2012) remplacée par la décision n°2018/945 (Commission européenne, 2018).

Cela permet **d'exiger des États membres de déclarer à l'UE, par l'intermédiaire de l'ECDC, tout cas diagnostiqué de TBE** (en respectant certains critères diagnostiques présentés par la suite) sur son territoire et de prendre des mesures de surveillance (voir la troisième partie pour plus de précisions) en **partant des mêmes définitions et des mêmes critères de diagnostic**.

Dans le diagnostic de TBE, il est ainsi uniformément considéré dans l'UE l'existence de deux statuts de cas :

- **Cas probable de TBE** : toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire pour les cas probables OU toute personne répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique ;
- **Cas confirmé de TBE** : toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire pour la confirmation du cas.

Les définitions des critères cliniques, épidémiologiques et de laboratoire sont présentées dans le Tableau 11 ci-dessous :

	Cas confirmé	Cas probable
Critères cliniques	Toute personne présentant les symptômes d'une inflammation du système nerveux central (méningite, méningoencéphalite, encéphalomyélite, encéphaloradiculite...)	
Critères épidémiologiques	Exposition à une source commune de produits laitiers non pasteurisés	
Critères de laboratoire	<p><u>Au moins un des critères suivants :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Présence d'anticorps IgM ET IgG anti-TBEV dans le sang 2) Présence d'anticorps IgM anti-TBEV dans le liquide céphalorachidien (LCR) 3) Séroconversion ou multiplication par quatre du nombre d'anticorps anti-TBEV dans deux prélèvements successifs 4) Détection d'acide nucléique du TBEV dans un échantillon clinique 5) Isolement du TBEV à partir d'un échantillon clinique. 	Détection d'anticorps IgM anti-TBEV dans un échantillon unique de sérum

Tableau 11 : Critères de diagnostic d'un cas confirmé et d'un cas probable de TBE au sein de l'UE d'après (Commission européenne, 2018)

Ainsi, la **confirmation d'un cas de TBE** passe par un critère clinique et au moins un critère biologique positif de laboratoire.

Chacun des critères de laboratoire présente des limites, compliquant le diagnostic et ainsi la confirmation d'un cas de TBE.

Pour ce qui est du critère de diagnostic sérologique afin de confirmer un cas (critère 1 dans le Tableau 11), il est notamment **indispensable de recueillir le statut vaccinal** du patient vis-à-vis de la TBE. En effet, un patient vacciné contre la TBE présentera des anticorps anti-TBEV, ce qui rendra impossible l'interprétation sérologique du test (Taba *et al.*, 2017). Par ailleurs, il existe des interférences entre les différents *Orthoflavivirus* limitant également son interprétation (Reusken *et al.*, 2019). Ce constat justifie le fait de **recueillir plus largement tout antécédent d'infection par des *Orthoflavivirus* et/ou de vaccination pour ceux vis-à-vis desquels un vaccin est disponible (encéphalite japonaise, fièvre jaune, TBE).**

Les critères 4 et 5 du Tableau 11 ne sont que peu utilisés en routine car la majorité des patients hospitalisés sont admis avec des signes neurologiques très évocateurs de TBE (manifestation clinique biphasique) et ne présentent plus d'ARN viral dans leur sang ou leur LCR (Pustijanac *et al.*, 2023), rendant impossible leur détection par RT-PCR.

Pour les patients vaccinés mais aussi pour tous les patients plus généralement, le critère de laboratoire principalement retenu en routine, afin de confirmer un cas de TBE, sera la **détection d'anticorps IgM anti-TBEV dans le LCR** (critère 2 dans le Tableau 11) obtenu grâce à une **ponction lombaire** (Taba *et al.*, 2017). Il est par ailleurs pertinent de rappeler que l'acte médical qu'est la **ponction lombaire présente de nombreuses contre-indications** : hypertension intracrânienne (HTIC), infections locales au niveau de la ponction, thrombopénie sévère et troubles de la coagulation ou traitements modifiant l'hémostase notamment (Haute Autorité de Santé et Société française d'anesthésie et de réanimation, 2019).

Par ailleurs, outre les critères cliniques, épidémiologiques et de laboratoire présentés dans le Tableau 11 indispensables à la confirmation d'un cas, (Taba *et al.*, 2017) recommandent le recours à des **examens complémentaires d'imagerie par résonance magnétique (IRM)**. L'IRM, bien que peu sensible et peu spécifique pour la TBE, est un outil précieux dans le diagnostic différentiel afin d'écartier ou de confirmer d'autres hypothèses que la TBE pouvant être à l'origine d'atteintes du système nerveux central.

Ce diagnostic différentiel est présenté dans le Tableau 12 ci-dessous :

	Patient présentant un syndrome fébrile (première phase de la manifestation biphasique ou forme abortive de la TBE)	Patient présentant des signes neurologiques (deuxième phase de la manifestation biphasique de la TBE ou manifestation monophasique)
Diagnostic différentiel non exhaustif	Syndromes viraux très variés, notamment gastro-entérites si diarrhées, vomissements et anorexie	Autres agents responsables de méningo-encéphalites aseptiques virales : West Nile, virus de l'encéphalite japonaise, herpèsvirus notamment
		Zoonoses infectieuses vectorielles transmissibles par les tiques dures du genre <i>Ixodes</i> présentées précédemment dans le Tableau 5 : maladie de Lyme, rickettsiose, anaplasmose granulocytaire humaine, tularémie, babésiose notamment

Tableau 12 : Diagnostic différentiel (non exhaustif) de la TBE d'après (Bogovic et Strle, 2015 ; Taba *et al.*, 2017)

Il est également important de prendre en compte **l'existence possible de co-infections** dans le diagnostic du patient, notamment avec la maladie de Lyme, l'anaplasmose granulocytaire humaine et la babésiose (Bogovic et Strle, 2015).

Enfin, (Pustijanac *et al.*, 2023) indiquent que le dosage de marqueurs biologiques tels que la protéine C réactive, la procalcitonine ainsi que la présence d'une pléïocytose oriente vers un diagnostic d'une TBE.

5. Traitement

1. Recommandations actuelles

Il n'existe actuellement **aucun traitement antiviral spécifique du TBEV autorisé en Europe** (Chiffi *et al.*, 2023 ; Ruzek *et al.*, 2019 ; Taba *et al.*, 2017). Les recommandations suggèrent un **traitement symptomatique** des patients suspects et/ou confirmés d'être atteints par le TBEV. Elles sont **détaillées dans l'Annexe 1**, mais peuvent être résumées par l'utilisation, selon les signes cliniques et les complications présentés par le patient (Bogovic et Strle, 2015 ; Ruzek *et al.*, 2019) :

- **D'analgésiques et d'antipyrétiques** pour la fièvre et la douleur ;
- **D'antiémétiques** pour les nausées et les vomissements ;
- **De solutés de perfusion** pour corriger les troubles hydro-électriques et la déshydratation, mais aussi pour lutter contre l'hypertension intracrânienne (HTIC) secondaire à un œdème cérébral (fréquent du fait de l'inflammation et de la destruction des neurones par le TBEV) ;
- **D'anticonvulsivants** pour les troubles convulsifs ;
- **D'hypnotiques et/ou de curares** en cas de nécessité d'intubation orotrachéale et de ventilation artificielle pour corriger une défaillance respiratoire secondaire à une paralysie des muscles respiratoires ;
- **D'une alimentation adaptée voire d'une sonde nasogastrique** en cas de difficultés de déglutition (dysphagie) secondaires à une atteinte de certains nerfs crâniens par le TBEV.

Ces recommandations doivent être adaptées au cas par cas pour chaque patient (au vu de la diversité clinique de la TBE discutée précédemment) et sont amenées à évoluer.

2. Perspectives thérapeutiques

Deux approches thérapeutiques prometteuses contre la TBE sont en cours d'étude : **les antiviraux et l'immunothérapie par utilisation d'immunoglobulines** (Eyer *et al.*, 2023). Ces deux approches ciblent notamment la **protéine E** du TBEV, qui constitue l'antigène majeur du virion et permet son entrée dans les cellules, comme vu précédemment (van Leur *et al.*, 2021).

De nombreuses molécules de classe biochimique différente seraient associées à une **activité antivirale vis-à-vis du TBEV**, avec des mécanismes d'action variés. Une présentation détaillée des découvertes scientifiques récentes sur ces molécules est disponible en **Annexe 2**.

Ainsi, dans l'attente de nouvelles perspectives thérapeutiques en cours d'étude et en l'état actuel de la prise en charge thérapeutique disponible pour les patients symptomatiques infectés par le TBEV, il convient **d'accorder une importance majeure à la prévention, d'autant plus pour les personnes appartenant à un groupe à risque**. La prévention contre la TBE, enjeu majeur de santé publique, comprend des mesures générales et spécifiques (dont la vaccination qui s'avère efficace), qui seront abordées dans la troisième partie.

6. Séquelles : le syndrome post-encéphalitique

Comme précisé précédemment, **entre 20% et 50% des patients adultes symptomatiques atteints de TBE (TEBV-Eu) avec une implication de l'encéphale (méningo-encéphalite ou méningo-encéphalo-myélite) présentent des séquelles**, regroupées sous le terme de **syndrome post-encéphalitique** (Bogovic et Strle, 2015 ; Pustijanac *et al.*, 2023).

Ces séquelles sont classées en deux catégories : systémiques et neurologiques, et peuvent être soit temporaires soit permanentes selon les patients.

Parmi les **séquelles systémiques**, on retrouve par ordre de fréquence décroissante de la fatigue, des maux de tête, des faiblesses générales, des douleurs musculaires (myalgies), une altération du sommeil, des difficultés à écrire et une transpiration excessive.

Parmi les **séquelles neurologiques**, on retrouve par ordre de fréquence décroissante des troubles d'équilibre, des troubles de la concentration, des troubles de la mémoire, de l'ataxie, de la dysphasie, des tremblements, de l'altération de la conscience, des déficits sensoriels, des parésies, des troubles de l'audition, de la dysphagie et enfin des crises convulsives.

(Nygren *et al.*, 2023) ont réalisé une étude prospective en Allemagne et ont suivi 523 patients atteints de TBE. Ils ont ainsi suivi l'évolution des éventuelles séquelles dans le temps, comme le montre la Figure 6 ci-dessous :

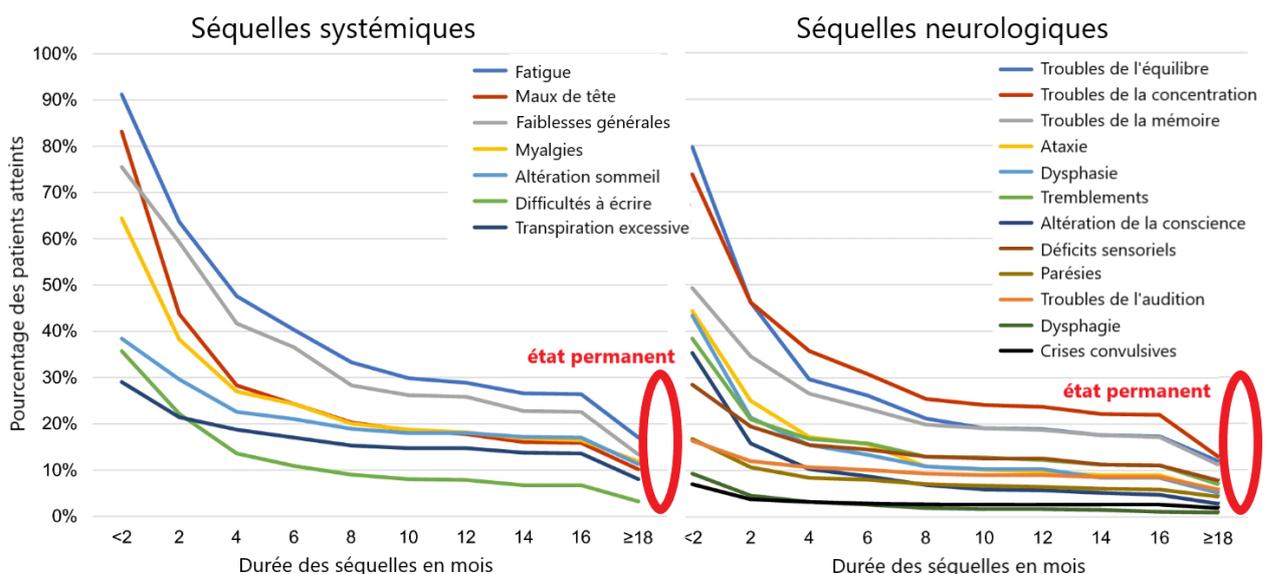


Figure 6 : Evolution des séquelles des patients atteints de TBE suivant leur nature dans le temps d'après (Nygren *et al.*, 2023)

(Nygren *et al.*, 2023) ont ainsi mis en évidence que **51% et 33% des patients adultes présentaient encore des séquelles, respectivement 3 mois et 18 mois** après le début des symptômes de TBE. Ces résultats corroborent de précédentes études sur le sujet.

Par ailleurs, la capacité de rétablissement n'est pas la même selon la nature et la durée des séquelles. Elle **devient faible 8 mois** après le début des symptômes de TBE. Par ailleurs, les **séquelles toujours présentes 18 mois après le début des symptômes de TBE pourraient être considérées comme permanentes** (faibles chances de rétablissement ultérieur).

Le **rétablissement est inégal selon les catégories de patients : seuls 5% des patients pédiatriques présentaient encore des séquelles à long terme** (contre 33% des patients adultes comme vu précédemment). Par ailleurs, les manifestations cliniques et notamment la **sévérité de la TBE sont corrélées au pronostic et à la fréquence des séquelles** (Nygren *et al.*, 2023). Le pronostic diffère ainsi selon différentes variables, étudiées dans la sous-partie suivante.

La TBE se caractérise ainsi par une pluralité de séquelles de différentes natures qui sont permanentes et graves pour une part importante des patients. Cela a un **impact considérable sur la qualité de vie des patients** et leurs activités quotidiennes, soulignant une nouvelle fois l'importance de la prévention de cette arbovirose qui peut être mortelle ou invalidante.

7. Facteurs pronostiques

Les patients atteints de TBE présentent un **pronostic très variable** de par la diversité des symptômes et des séquelles étudiés précédemment. Au-delà d'une variabilité purement individuelle, il est pertinent comme pour toute autre affection médicale d'étudier les facteurs de pronostic étayés à ce jour pour la TBE.

Il est à noter que le sexe du patient n'est pas un facteur pronostique négatif ou positif. Ces facteurs pronostiques sont des **outils précieux pour les professionnels de santé** afin de pouvoir dans une certaine mesure, prévoir l'évolution de la maladie. Ils peuvent ainsi estimer la future qualité de vie de leur patient pour prendre des mesures thérapeutiques et de soutien adaptées à chaque situation.

Ces facteurs pronostiques sont résumés dans le Tableau 13 situé sur la page suivante.

	Classement croissant du pronostic	Précisions
Age	40 ans et plus ▼ 18-39 ans ▼ Enfants	L'âge est corrélé à une forme plus sévère de TBE et une fréquence de séquelles plus élevée Les patients de plus de 40 ans se rétablissent 45% moins bien que les patients âgés de 18 à 39 ans Les enfants ont un rétablissement 79% meilleur par rapport aux patients âgés de 18 à 39 ans, et n'ont presque pas de syndrome post-encéphalitique (5% de séquelles à long terme)
Manifestation clinique et sévérité des symptômes	Myélite ▼ Méningo-encéphalite ou méningo-encéphalo-myélite ▼ Méningite	Les patients susceptibles de présenter un syndrome post-encéphalitique , c'est-à-dire ceux ayant une forme biphasique et qui sont atteints d'une méningo-encéphalite ou d'une méningo-encéphalo-myélite, ont un pronostic nettement plus sombre que ceux atteints de méningite Les patients présentant une myélite (seule ou associée à une méningo-encéphalite) ont le pronostic le plus sombre de toutes les manifestations cliniques
Durée des séquelles	Pronostic de plus en plus sombre avec le temps	Les patients avec des séquelles persistantes après 18 mois , considérées comme permanentes, ont une qualité de vie altérée et donc un pronostic plus sombre
Comorbidités antérieures	Hypertension ▼ Autres	L'hypertension serait associée à la survenue (probabilité double) de formes plus sévères de TBE, et donc à un pronostic plus sombre D'autres comorbidités telles que des inflammations chroniques ou d'autres atteintes du SNC sont également associées à des formes plus sévères, dans une moindre mesure que l'hypertension
Marqueurs biologiques	Protéïnorrhachie	La concentration en protéines dans le LCR (protéïnorrhachie) est positivement corrélée à la sévérité des symptômes neurologiques et des séquelles Les cytokines constitueraient de bons marqueurs biologiques dans l'évaluation de la sévérité clinique et du pronostic de la TBE

Tableau 13 : Facteurs pronostiques des patients atteints de TBE d'après (Czupryna *et al.*, 2018 ; Kaiser, 2012 ; Nygren *et al.*, 2023)

4. Aspects d'épidémiologie résultant des faits précédents

1. Cycle épidémiologique du TBEV

La compréhension du cycle de reproduction de la tique vectrice du genre *Ixodes*, la connaissance des espèces animales domestiques et sauvages réceptives au TBEV et des modes de transmission avérés du TBEV à l'être humain permettent de dresser le cycle épidémiologique du TBEV, représenté dans la Figure 7 ci-dessous :

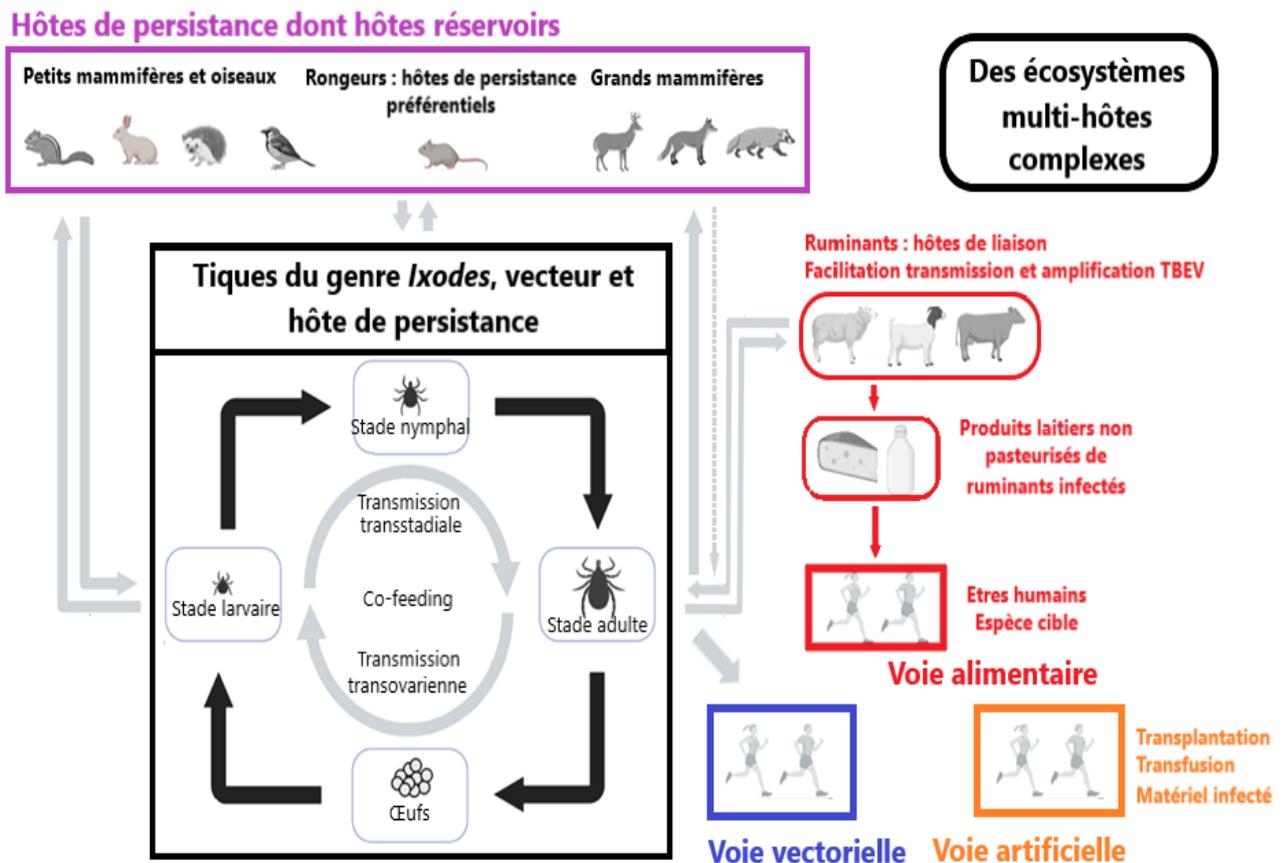


Figure 7 : Représentation schématique du cycle épidémiologique du TBEV, création personnelle d'après (Chiffi *et al.*, 2023)

Ce cycle épidémiologique du TBEV offre le constat d'une **richesse d'espèces animales vertébrées et invertébrées impliquées** et de leurs interactions complexes, à l'**origine d'une persistance individuelle et populationnelle du TBEV** au sein de nombre d'entre eux (système multi-hôtes)

Il apparaît ainsi comme évident que les mesures de prévention et de gestion de la TBE, détaillées dans la troisième partie, ne peuvent pas se limiter au vecteur ou à l'être humain, hôte accidentel du cycle épidémiologique du TBEV, mais nécessitent une approche intégrée et globale intéressant dans l'idéal tous les êtres vivants impliqués.

2. État des lieux dans le monde et en Europe par rapport aux données disponibles

1. Dans le monde

La Figure 8 ci-dessous fait un état des lieux de la distribution géographique mondiale des vecteurs majoritaires du TBEV : les tiques dures du genre *Ixodes* et plus précisément les espèces *Ixodes ricinus* et *Ixodes persulcatus*.

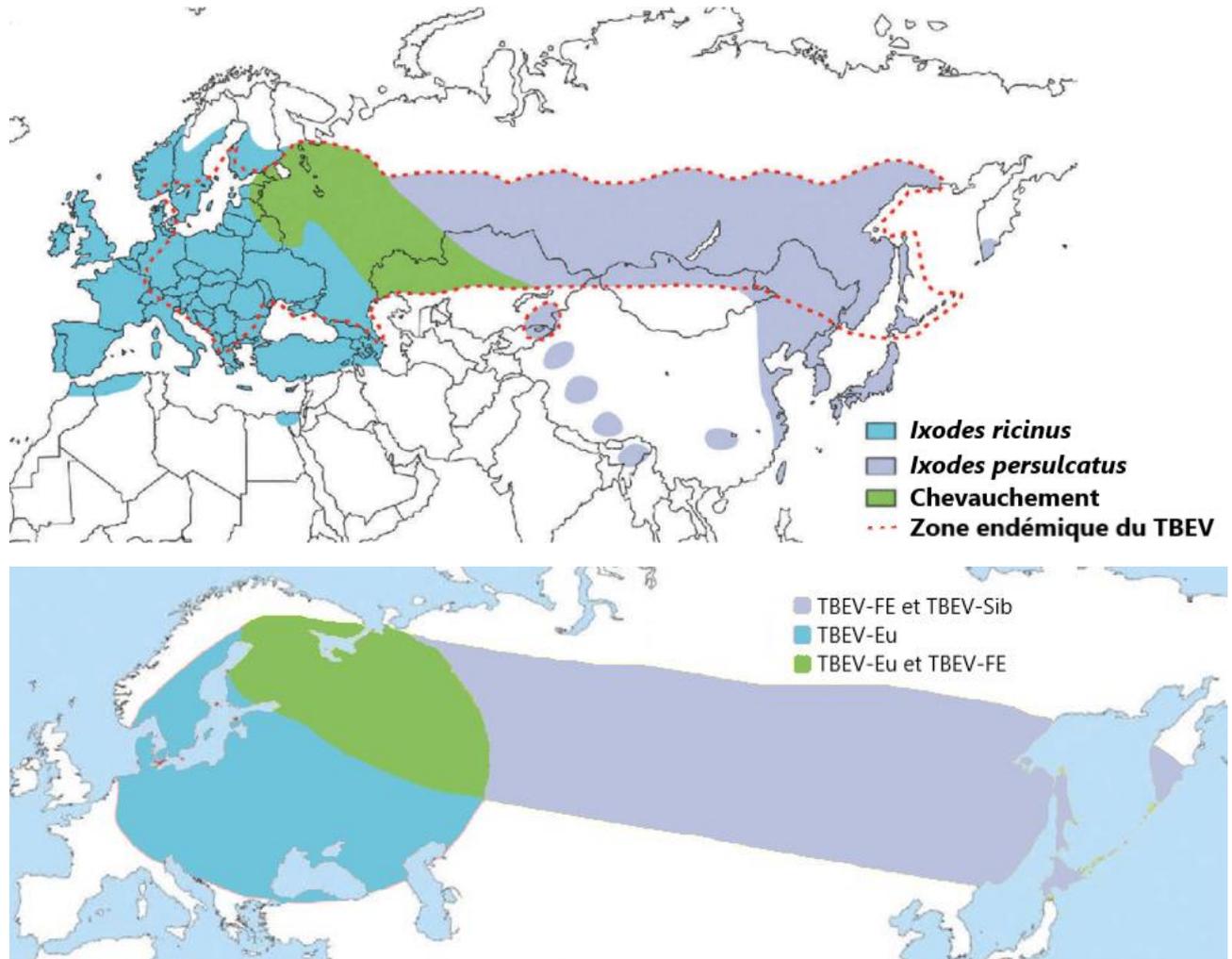


Figure 8 : Distribution géographique des vecteurs *Ixodes ricinus* et *Ixodes persulcatus* (en haut) et des différents sous-types du TBEV (en bas) dans le monde d'après (Galgani *et al.*, 2017 ; Valarcher *et al.*, 2015)

De cette Figure 8 ressortent plusieurs constats. D'abord, la **distribution des vecteurs et du TBEV à l'échelle mondiale se limite à l'Europe et à l'Asie**, les autres continents étant indemnes.

Par ailleurs, une **préférence de sous-type du TBEV en fonction de l'espèce d'*Ixodes* se remarque aisément**, *Ixodes ricinus* constituant le vecteur majoritaire du TBEV-Eu alors qu'*Ixodes persulcatus* représente le vecteur majoritaire du TBEV-FE et du TBEV-Sib.

La distribution géographique précise des vecteurs et de leurs sous-types préférentiels de TBEV déjà indiquée dans le Tableau 1 apparaît également clairement : on retrouve ainsi ***I. ricinus* (et le TBEV-Eu) en Europe** et ***I. persulcatus* en Europe de l'Est et en Asie**, avec le **TBEV-FE en Europe de l'Est, Russie et Chine de l'Est** et le **TBEV-Sib en Asie et en Sibérie**.

Il est important de signaler que **ces cartographies ne sont le reflet que d'une situation dans une temporalité donnée**. La distribution géographique des vecteurs et du TBEV sont **en constante évolution**, et font l'objet d'une surveillance épidémiologique, que ce travail étudiera par la suite davantage à une échelle européenne et française dans la troisième partie.

Enfin, il apparaît pertinent de dresser un état des lieux des **cas confirmés de TBE à l'échelle mondiale** à partir du taux d'incidence annuel de la TBE par pays et d'une classification du risque de TBE, présentés par la Figure 9 ci-dessous :

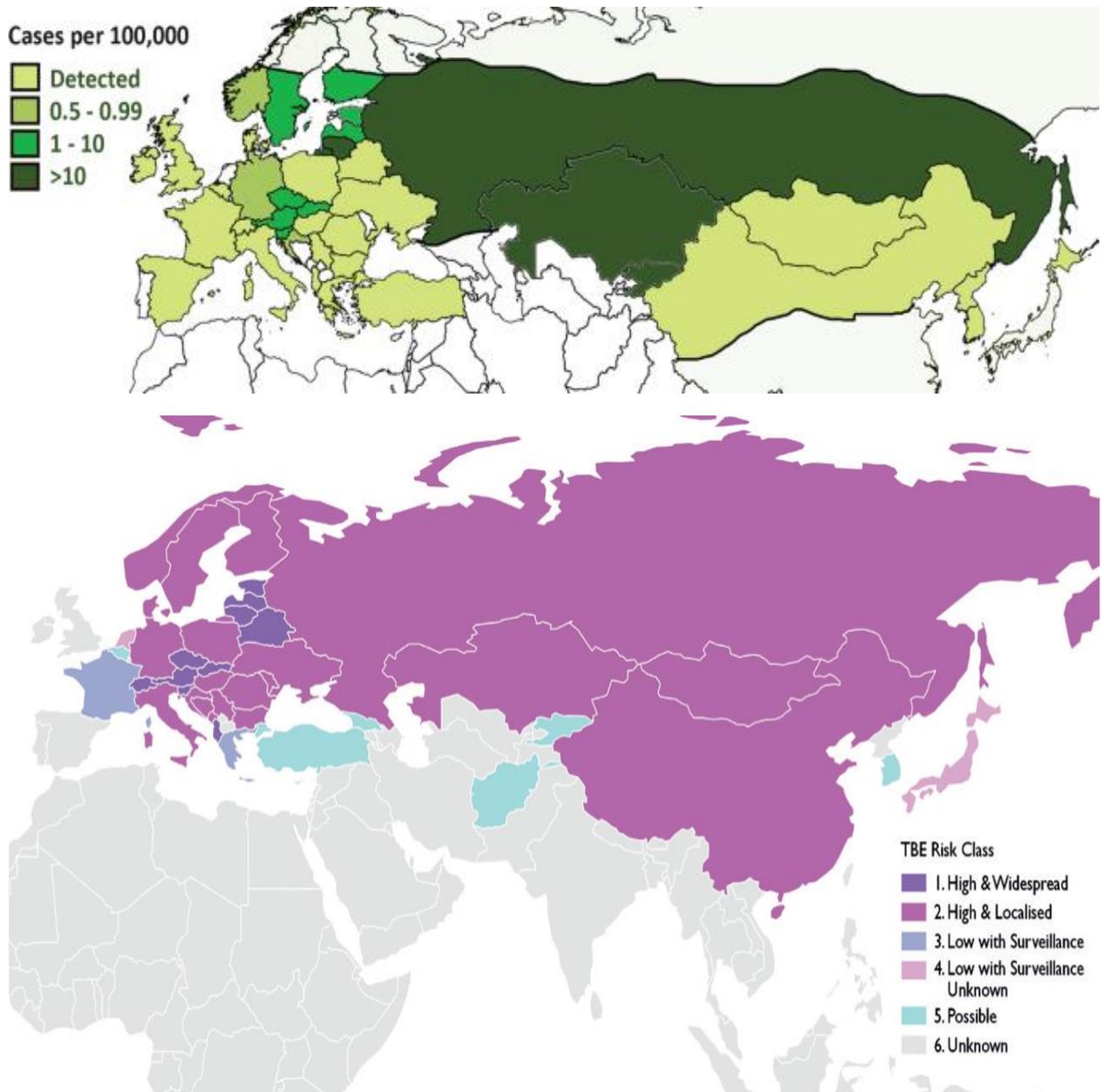


Figure 9 : Distribution géographique du taux d'incidence (pour 100 000 habitants) de cas confirmés de TBE (en haut) et proposition de classification du niveau de risque de TBE en 2017 (en bas) dans le monde d'après (Bonville et Domachowske, 2021 ; Graham, 2020)

Environ **10 000 à 12 000 cas de TBE sont déclarés chaque année dans le monde** (WHO, 2024b ; Worku, 2023). Ce chiffre varie considérablement selon les années et est **probablement sous-estimé**. Cette sous-estimation est sous-tendue par différentes raisons, en lien notamment avec les limites de l'épidémiologie-surveillance des cas humains développées notamment dans la troisième partie.

Il est intéressant de déterminer le **taux d'incidence annuel** pour 100 000 habitants de la TBE par pays, afin d'avoir une idée plus précise de la **disparité** des situations dans le monde. La Figure 9 témoigne ainsi d'une forte différence entre les régions, avec un **taux d'incidence annuel bien plus élevé en Russie, en Chine mais également en Europe de l'Est (pays baltes)** par rapport à l'Europe de l'Ouest notamment.

Tout comme les vecteurs et le TBEV, le nombre de cas de TBE déclarés est en constante évolution avec une forte augmentation depuis les dernières années, notamment en Europe, traduisant une **émergence de la TBE**, dont les causes seront discutées dans la sous-partie 4.4 de cette première partie.

Ces données d'incidence annuelle de la TBE permettent de dresser une **classification des risques associés à chaque région endémique du TBEV**, qui n'est aucunement universelle mais dont un exemple est présenté dans la Figure 9. Différents paramètres sont ainsi pris en compte dans l'élaboration de la carte établie par (Graham, 2020), notamment la présence ou non d'une surveillance nationale, l'incidence, le statut étendu ou localisé des zones endémiques notamment.

Cette carte des risques pourrait permettre **d'appuyer et d'orienter les recommandations des pouvoirs publics** de chaque pays en matière de gestion du risque mais également en matière de prévention de la TBE, dans l'intérêt collectif de garantir la santé publique de ses habitants et des visiteurs.

2. En Europe

Par simplicité de langage, nous désignerons par le terme Europe l'ensemble des pays États membres de l'Union Européenne (UE) dont le Royaume-Uni avant sa sortie officielle de l'UE en 2020, la Norvège et l'Islande, qui correspondent aux pays européens faisant l'objet d'une épidémiologie-surveillance développée dans la troisième partie. Cette définition s'applique pour l'ensemble du manuscrit sauf mention contraire.

1. Les vecteurs : les tiques dures du genre Ixodes

L'**ECDC** est un acteur majeur de l'épidémiologie-surveillance au sein de l'Europe (UE, Norvège, Islande) des vecteurs et des agents pathogènes d'intérêt médical et/ou vétérinaire. Ainsi, grâce au **projet VectorNet** créé en 2014 en collaboration avec l'**autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)**, des données épidémiologiques fines sur la distribution des tiques au sein de l'Europe existent (ECDC, 2023a).

Ces différentes institutions et ce projet européen seront présentés plus amplement dans la troisième partie.

La Figure 10 sur la page suivante fait un état des lieux de la distribution géographique en octobre 2023 des tiques dures des espèces *I. ricinus* et *I. persulcatus*, qui transmettent respectivement TBEV-Eu pour l'une et TBEV-FE et TBEV-Sib pour l'autre, de façon majoritaire.

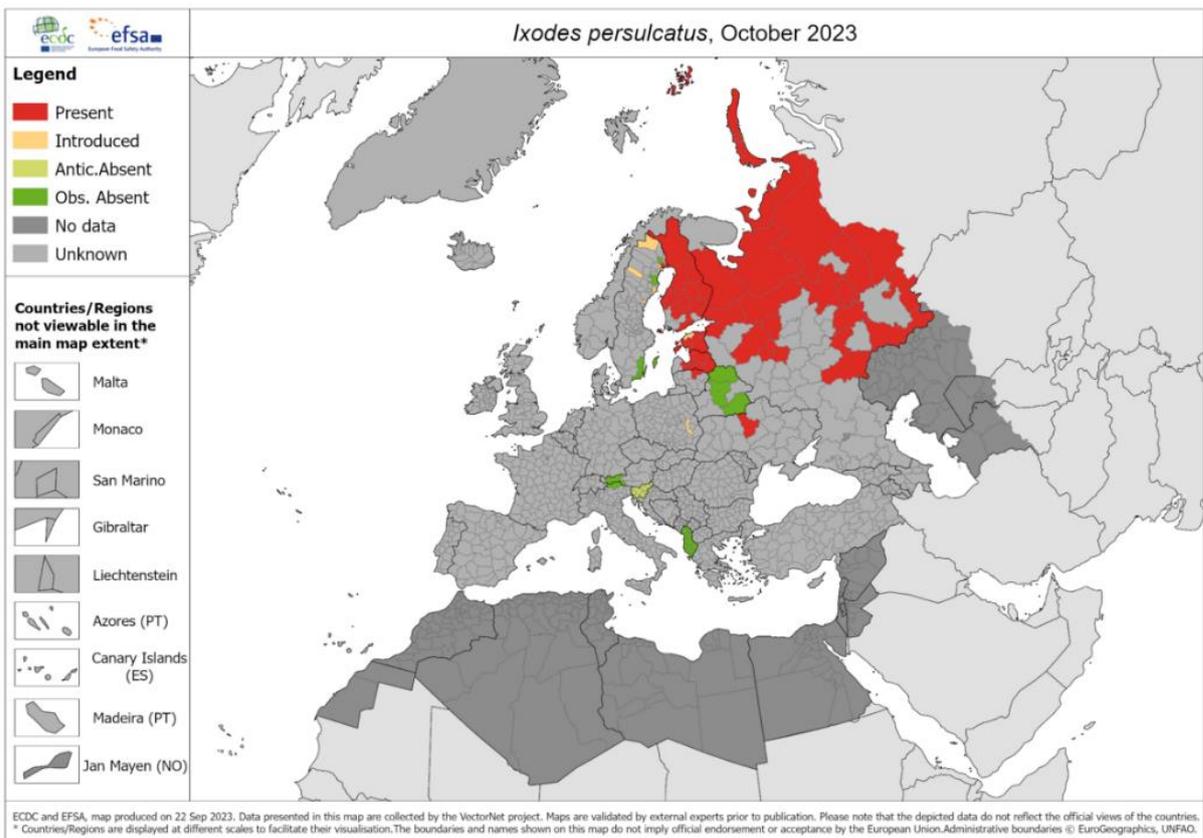
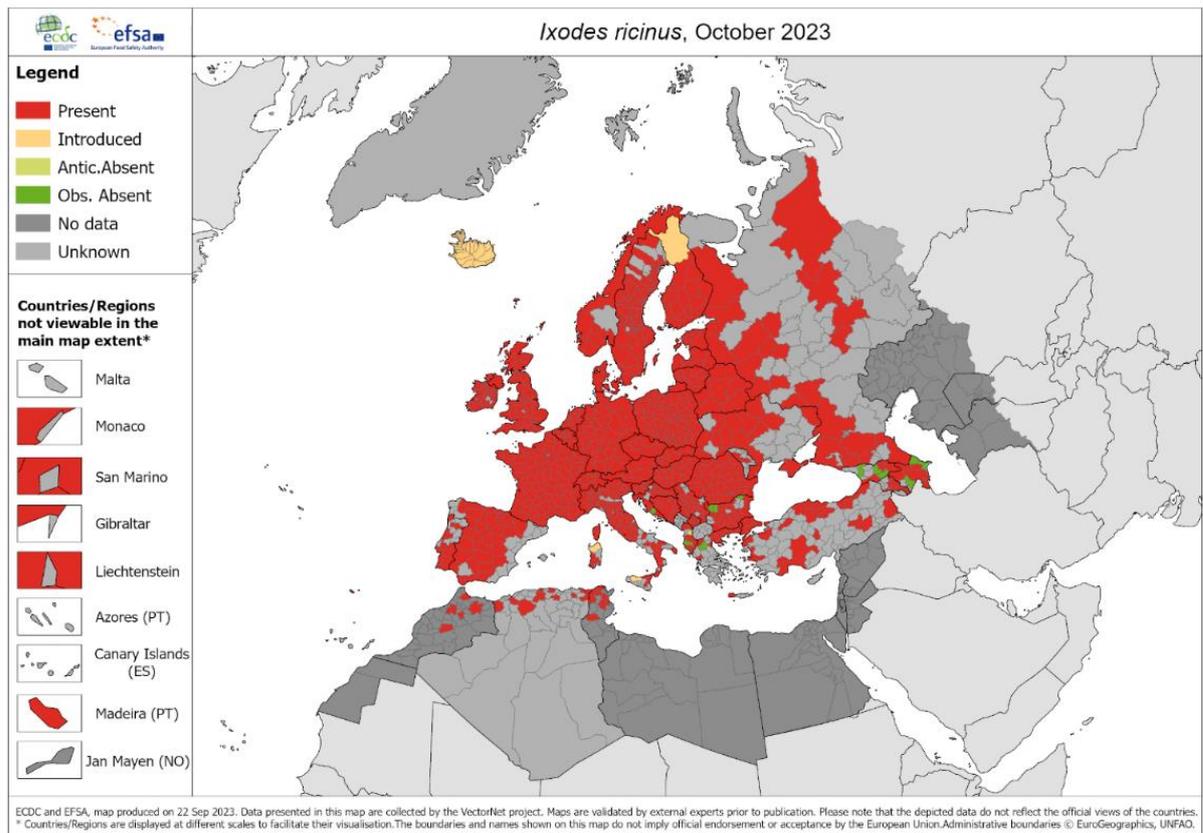


Figure 10 : Distribution géographique du vecteur *Ixodes ricinus* (en haut) et *Ixodes persulcatus* (en bas) en Europe en octobre 2023 d'après (ECDC, 2023b, 2023c)

Pour information, les zones légendées par Antic. Absent et Obs. Absent indiquent respectivement que l'espèce n'a jamais été signalée et qu'il y a une forte probabilité qu'elle soit absente, et que l'espèce n'a jamais été signalée et qu'il y a eu des prospections sur le terrain ou des études sur les tiques au cours des cinq dernières années à compter de la date d'état de répartition.

Ainsi, *I. ricinus* est endémique dans presque toute l'Europe, et partage également une même zone géographique avec *I. persulcatus* en Europe de l'Est, notamment dans les pays baltes (Estonie, Lettonie, Lituanie).

Au-delà d'une vision de la distribution à un instant donné, il est également fondamental d'étudier l'évolution de la distribution géographique de ces vecteurs dans le temps. En prenant seulement l'exemple d'*I. ricinus*, la Figure 11 ci-dessous permet de comparer sa répartition entre 2017 et 2023 :

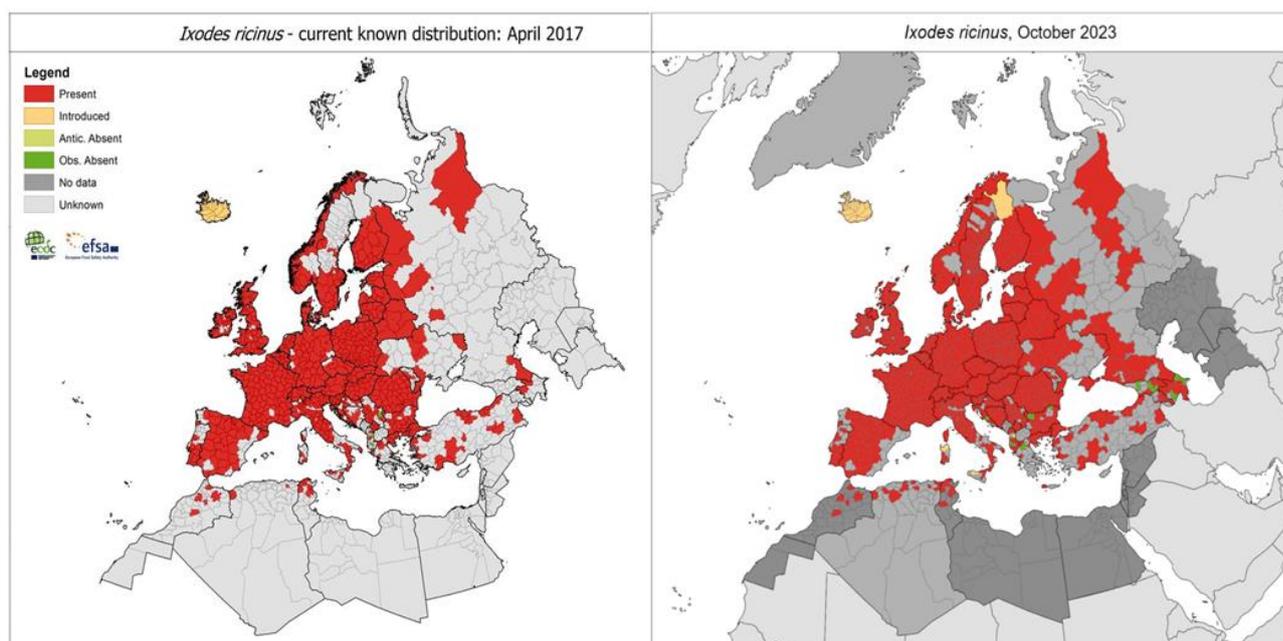


Figure 11 : Distribution géographique du vecteur *Ixodes ricinus* en Europe entre 2017 (à gauche) et 2023 (à droite) d'après (ECDC, 2023b, 2017b)

La Figure 11 et (Voyiatzaki *et al.*, 2022) témoignent ainsi sans aucun doute d'une **expansion du vecteur *Ixodes ricinus* depuis plusieurs années en Europe**, principalement vers le Nord et l'Est.

Cette expansion peut être en partie expliquée par le **réchauffement climatique** mais d'autres facteurs, présentés par la suite, pourraient y contribuer. Cette expansion d'origine multifactorielle n'est pas sans conséquence sur la **distribution des zones endémiques du TBEV et le nombre de pays à risque de TBE, qui s'accroissent également.**

La TBE peut ainsi être qualifiée de **maladie infectieuse émergente**, qui selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) correspond à une maladie infectieuse qui apparaît dans une population pour la première fois, ou qui existait sans doute auparavant mais qui **connait une augmentation soudaine en termes d'incidence ou de distribution géographique** (WHO, 2024a).

L'émergence de la TBE, les éléments multifactoriels qui la sous-tendent et ses conséquences seront résumés dans la sous-partie 4.4 de cette première partie.

2. Le TBEV

Peu de données récentes sont disponibles sur la distribution géographique du TBEV à l'échelle européenne. La Figure 12 ci-dessous illustre la distribution des zones endémiques connues en 2010 :



Figure 12 : Distribution géographique des zones endémiques du TBEV en Europe en 2010 d'après (Donoso Mantke *et al.*, 2011)

La détermination des zones endémiques du TBEV, en expansion, repose actuellement sur l'épidémiologie-surveillance des cas humains déclarés de la TBE mais également sur la **détection de l'ARN du TBEV chez les hôtes de persistance, notamment les tiques du genre *Ixodes* mais aussi les rongeurs**. Il est estimé qu'**entre 0,1 et 5% des tiques du genre *Ixodes* sont infectées par le TBEV** en Europe, les tiques adultes étant souvent plus infectées que les nymphes (Anses, 2022b ; Liebig *et al.*, 2021).

Il est possible de voir que **la distribution géographique des zones endémiques du TBEV est plus restreinte que celle de son vecteur. Cette distribution au sein des hôtes de persistance est en constante évolution**, avec des foyers naturels parfois difficiles à détecter car souvent très limités géographiquement dans une région (Dobler *et al.*, 2021 ; Kunze *et al.*, 2022). Il est intéressant de mentionner à ce propos qu'il pourrait exister une différence de compétence vectorielle entre tiques au sein de l'espèce *I. ricinus*, ce qui pourrait conditionner l'existence de foyers du TBEV (ou pas) à un niveau très local (Liebig *et al.*, 2020).

Cela pose des **difficultés en termes d'épidémiologie-surveillance du TBEV** au sein des hôtes de persistance qui seront développées davantage dans la troisième partie. Il est intéressant de constater que **le TBEV a atteint la France par l'Est, où des zones endémiques se sont constituées**, ce qui sera davantage étudié dans la sous-partie suivante.

3. La TBE

L'épidémiologie-surveillance de la TBE en Europe a **réellement été mise en place à partir de 2012 par l'ECDC**. En effet, c'est sur une base commune de critères officiels de diagnostic de la TBE définis par l'ECDC et répertoriés dans le Tableau 11 précédent, qu'un cas de TBE est déclaré par un État membre.

Parmi les limites de cette épidémiologie-surveillance, abordées plus amplement dans la troisième partie, on peut toutefois noter qu'**une minorité d'États membres de l'UE ne se basent pas exactement sur ces critères officiels de diagnostic pour la déclaration de cas de TBE à l'ECDC**, dont la France qui depuis 2021 a adopté la TBE comme maladie à déclaration obligatoire (MDO) à l'échelle nationale sur des critères différents (ECDC, 2023d). Cela rend la comparaison entre États membres plus délicate.

L'ECDC est ainsi un acteur essentiel de l'épidémiologie-surveillance de la TBE à l'échelle européenne (UE, Islande, Norvège), produit des rapports annuels précieux faisant un état des lieux de la TBE, et met à disposition des données chiffrées précises sur la base de nombreux indicateurs épidémiologiques. Cette institution majeure, ainsi que les outils qu'elle met à disposition de chacun des États membres et des pouvoirs publics, sera davantage présentée dans la troisième partie.

Un premier indicateur épidémiologique essentiel correspond à **l'incidence de la TBE dans l'UE entre 2012 et 2022**, présentée dans la Figure 13 ci-dessous :

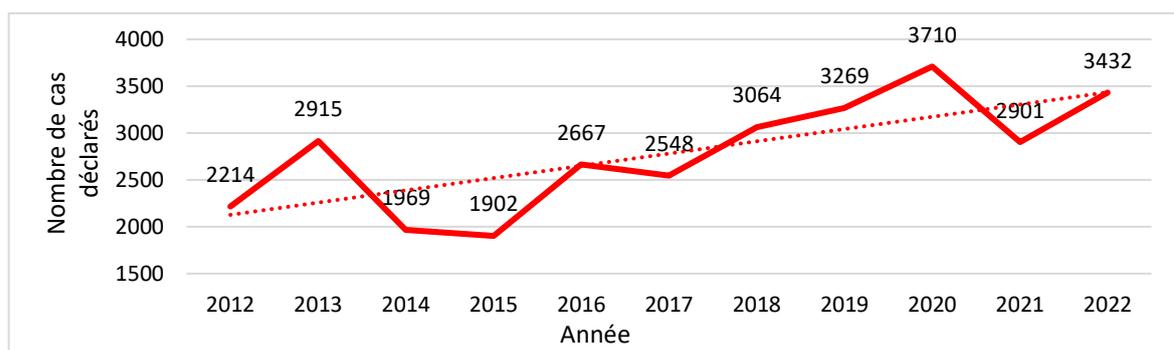


Figure 13 : Incidence annuelle de la TBE au sein de l'UE entre 2012 et 2022 d'après (ECDC, 2024)

Il est ainsi visible sur ce graphique que le nombre de cas de TBE déclarés par les États membres de l'UE sont **en moyenne en augmentation depuis 10 ans**, avec une moyenne **d'environ 2 800 cas par an dans l'UE**.

Un second indicateur épidémiologique essentiel pour affiner ces informations correspond au **taux d'incidence annuel de cas confirmés de TBE pour 100 000 habitants** par État membre, présenté dans la Figure 14 sur la page suivante pour l'année 2020. La répartition des cas déclarés par mois de l'année 2020 et une moyenne sur les années 2016-2019 complète ces données dans la Figure 15 sur la page suivante.

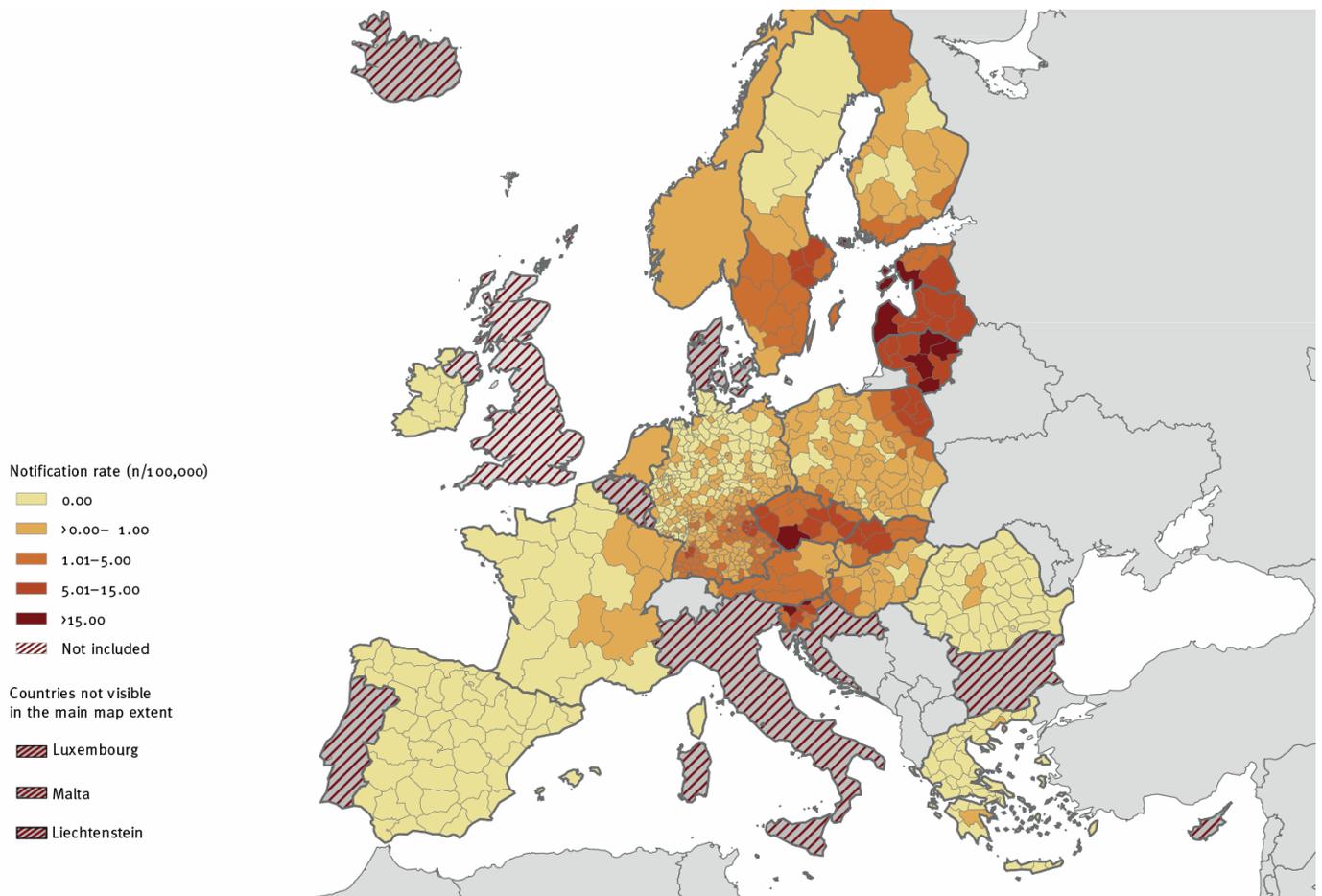


Figure 14 : Taux d'incidence annuel (pour 100 000 habitants) de cas confirmés de TBE en Europe entre 2012 et 2020 d'après (Van Heuverswyn et al., 2023)

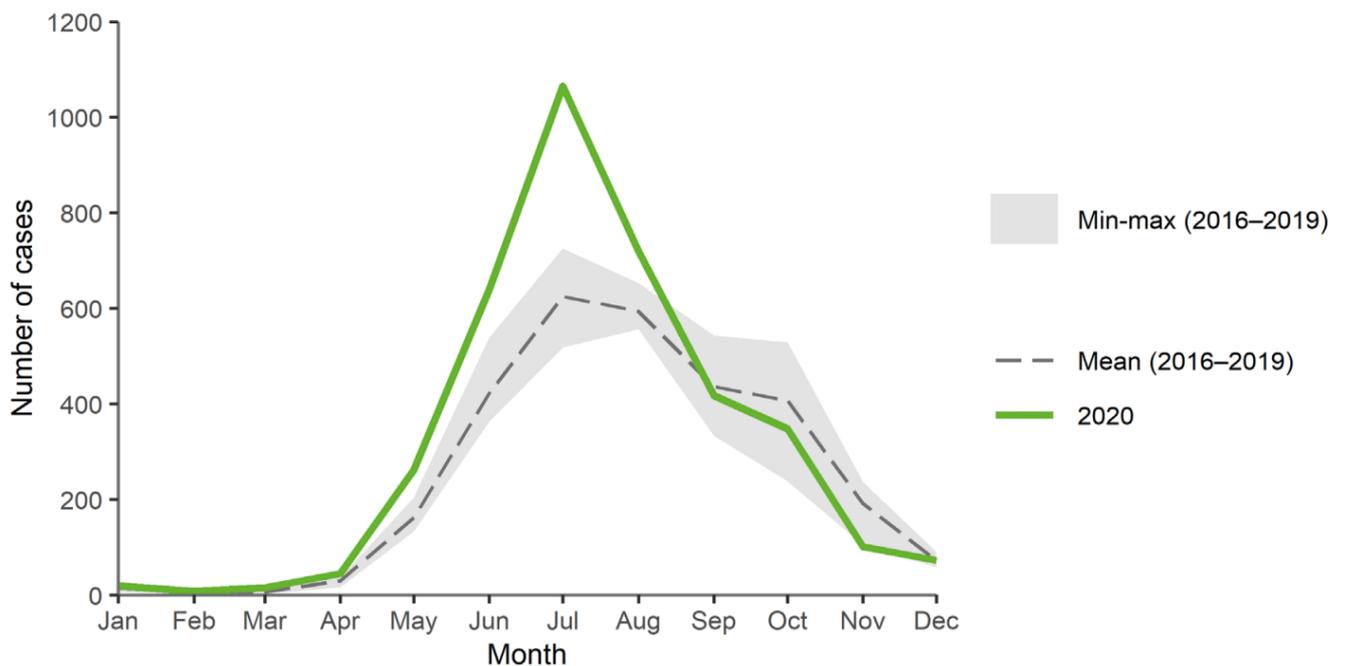


Figure 15 : Répartition par mois des cas confirmés de TBE en Europe entre 2016 et 2020 d'après (ECDC, 2022)

La Figure 15 sur la page précédente illustre le fait que **95% des cas de TBE sont diagnostiqués entre mai et novembre, avec un pic diagnostique entre juin et août** (Pustijanac *et al.*, 2023), en lien avec la transmission vectorielle et l'activité des tiques du genre *Ixodes*.

En 2020, il apparaît ainsi que le **taux d'incidence est très variable selon les États membres, avec une moyenne à 0,9 cas pour 100 000 habitants comme le précisent** (Van Heuverswyn *et al.*, 2023), dans une étude relative aux cas de TBE en Europe entre 2012 et 2020, reposant sur les données publiées par l'ECDC.

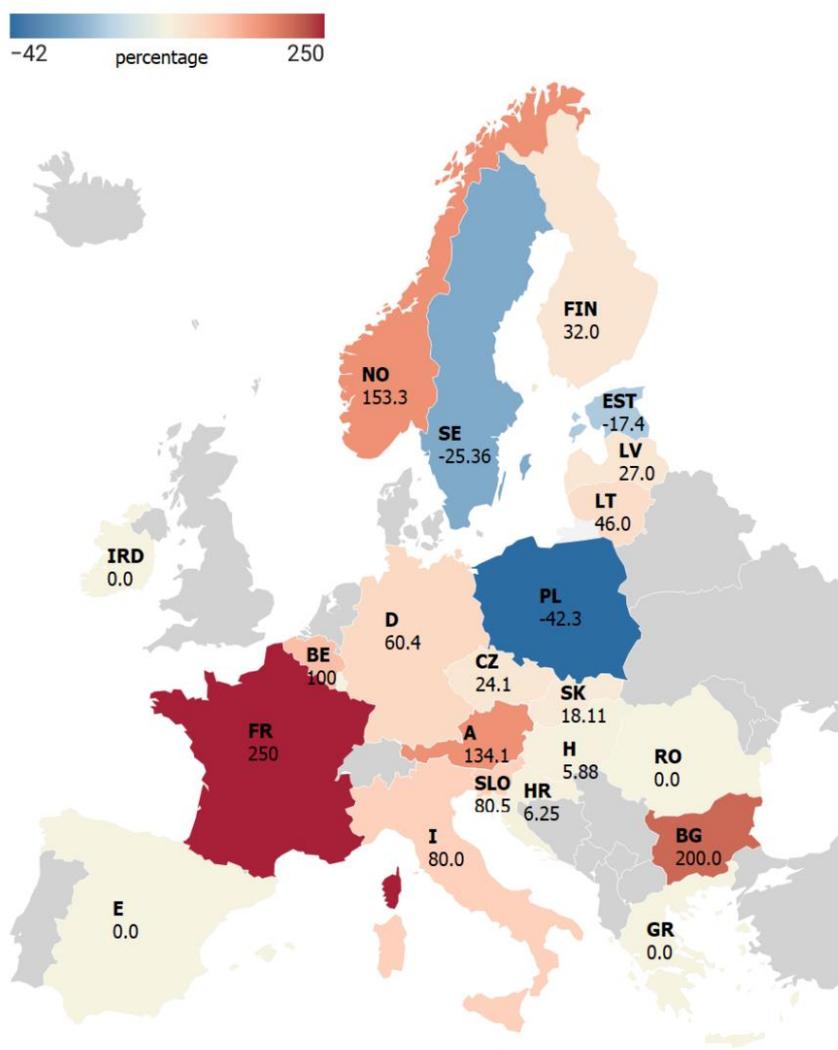


Figure 16 : Comparaison en pourcentage du taux d'incidence de cas confirmés de TBE en Europe en 2020 par rapport à la période 2016-2019 d'après (Zajac *et al.*, 2022)

Au-delà d'une vision photographique sur une seule année, il apparaît important de comprendre les **évolutions du taux d'incidence annuel en Europe**, afin d'analyser et comprendre la dynamique évolutive épidémiologique de la TBE, objectif essentiel pour les pouvoirs publics.

C'est ainsi que la Figure 16 ci-dessus met globalement en évidence **une augmentation du taux d'incidence de la TBE en Europe**, avec en 2020 une forte augmentation en France en lien avec un premier foyer anadémique d'origine alimentaire, qui sera étudié plus amplement dans la deuxième partie. Ces données sont à mettre en parallèle avec la Figure 14, afin de relativiser sur l'incidence de la TBE en France, qui reste faible par rapport à d'autres pays européens.

Les données de l'ECDC précisent davantage cette tendance : le taux d'incidence annuel de cas déclarés de TBE est passé de **0,4 cas à 0,9 cas pour 100 000 habitants, respectivement entre 2012 et 2020** en Europe (Van Heuverswyn *et al.*, 2023).

Ces chiffres ne reflètent pas la **disparité forte entre les États membres de l'UE**, visible sur la Figure 14, et que les éléments suivants permettent de caractériser sur cette même période temporelle :

- La Lituanie, la République tchèque et l'Allemagne ont déclaré 52,9% des cas dans l'UE
- Les **pays baltes ont le plus haut taux d'incidence moyen annuel au sein de l'UE**, avec respectivement environ 16, 10 et 7.5 cas pour 100 000 habitants pour la Lituanie, la Lettonie et l'Estonie
- Des **pays restent encore indemnes de TBE** : c'est le cas de l'Espagne (pays du sud) et de l'Irlande (pays insulaire)
- Des **pays ont récemment déclaré leur premier cas de TBE**, entre 2016 et 2020 : c'est le cas de la Belgique, des Pays-Bas et du Royaume-Uni (avant sa sortie de l'UE)

Ces données épidémiologiques sont ainsi précieuses car elles permettent de **caractériser les régions considérées comme fortement endémiques pour le TBEV**, notamment par le biais des cas humains symptomatiques de TBE déclarés auprès de l'ECDC.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère **qu'une région est fortement endémique pour la TBE lorsque son taux d'incidence annuel est supérieur ou égal à 5 cas pour 100 000 habitants**, et recommande la vaccination contre la TBE de tous les habitants des régions concernées (WHO Publication, 2011). Au sein de l'UE, les pays concernés sont la République tchèque, l'Estonie, la Finlande, l'Allemagne, la Lettonie, la Lituanie, la Pologne, la Suisse et la Slovénie (Van Heuverswyn *et al.*, 2023).

Cette augmentation du taux d'incidence de la TBE à l'échelle de l'Europe est également associée à **une extension des zones endémiques en Europe**. En effet, (Van Heuverswyn *et al.*, 2023) précisent que durant la période d'étude 2012-2020 en Europe, 130 nouvelles régions ont été nouvellement déclarées infectées, soit environ 30% des déclarations totales.

Ces nouvelles régions sont principalement situées **vers le nord et l'ouest de l'Europe**, notamment en Allemagne, en Pologne et en France (que nous étudierons plus en détail dans la partie suivante). L'extension des régions déclarant des cas humains doit ainsi constituer un **signal d'alerte pour les autorités européennes et nationales. La TBE s'impose comme une arbovirose émergente en Europe**, ce qui, en raison de sa gravité potentielle en cas d'atteinte symptomatique, doit amener à une surveillance renforcée et à de nouvelles mesures de prévention et de gestion.

Il apparaît pertinent, à l'issue de cette étude clinique de la TBE, de faire un bilan synthétique des caractéristiques épidémiologiques des cas de TBE en Europe.

Ces données sont présentées dans le Tableau 14 sur la page suivante. Elles témoignent de la gravité que peut revêtir une atteinte par le TBEV, et sont précieuses tant pour les pouvoirs publics que pour les professionnels de santé pour les aider dans leur diagnostic.

	Informations
Indicateurs de risque	Sexe masculin Age entre 45 et 64 ans
Facteurs de risque	Activités de loisir et/ou professionnelles dans les milieux forestiers Consommation de produits laitiers non pasteurisés
Caractéristiques du patient au moment du diagnostic	Age médian = 49 ans Sex-ratio H/F = 1,5/1 95% des cas entre mai et novembre
Nombre de cas confirmés annuels déclarés	3432 en 2022 contre 2214 en 2012, moyenne de 2780 cas Très variable selon les États membres
Taux d'incidence	0,9 cas pour 100 000 habitants en 2022 Très variable selon les États membres
Formes cliniques	Entre 2 et 30% de formes symptomatiques chez les adultes
Données d'hospitalisation	79% d'hospitalisation Entre 2 et 8 jours d'hospitalisation (médiane = 5 jours)
Taux de séquelles	Entre 20% et 50% des patients adultes
Taux de morbidité (séquelles à long terme > 18 mois)	33% des patients adultes 5% des patients pédiatriques
Taux de létalité	Jusqu'à 2%

Tableau 14 : Bilan synthétique des caractéristiques épidémiologiques de la TBE (sous-type Européen) en Europe d'après (Bogovic et Strle, 2015 ; Kohlmaier *et al.*, 2021 ; Pustijanac *et al.*, 2023 ; Van Heuverswyn *et al.*, 2023)

3. État des lieux en France par rapport aux données disponibles

1. Prévalence et évolution du TBEV

Quelques méthodes de surveillance, plus ou moins pertinentes et prometteuses, existent afin d'essayer de mettre en évidence la présence du TBEV au sein du vecteur ou bien au sein d'espèces qualifiées de sentinelles, notamment les mammifères tels que les cervidés ou les ruminants. Ces méthodes seront présentées et analysées dans la troisième partie.

Néanmoins, peu d'études utilisant ces méthodes ont été réalisées, concernant la détection du TBEV en France.

La distribution du TBEV en France reste ainsi mal connue, et s'estime davantage grâce aux cas déclarés de TBE. Les cas humains, constituant ainsi seulement le « haut de l'iceberg » en raison d'un **sous-diagnostic de la TBE** (majorité de formes asymptomatiques, erreur de diagnostic, non déclaration des TIAC...), ne permettent pas de disposer d'une connaissance exhaustive de la distribution géographique du TBEV en France (Anses, 2022b).

La Figure 12 précédente témoignait en 2010 de la présence du TBEV aux portes de la France, avec seulement quelques zones endémiques d'infection par le TBEV en France, mais qu'en est-il aujourd'hui ?

L'Anses a publié en 2022 une carte estimant la distribution du TBEV en France, grâce aux données scientifiques récentes sur les cas de TBE et sur les espèces sentinelles (Anses, 2022b). Cette carte est représentée dans la Figure 17 ci-dessous :

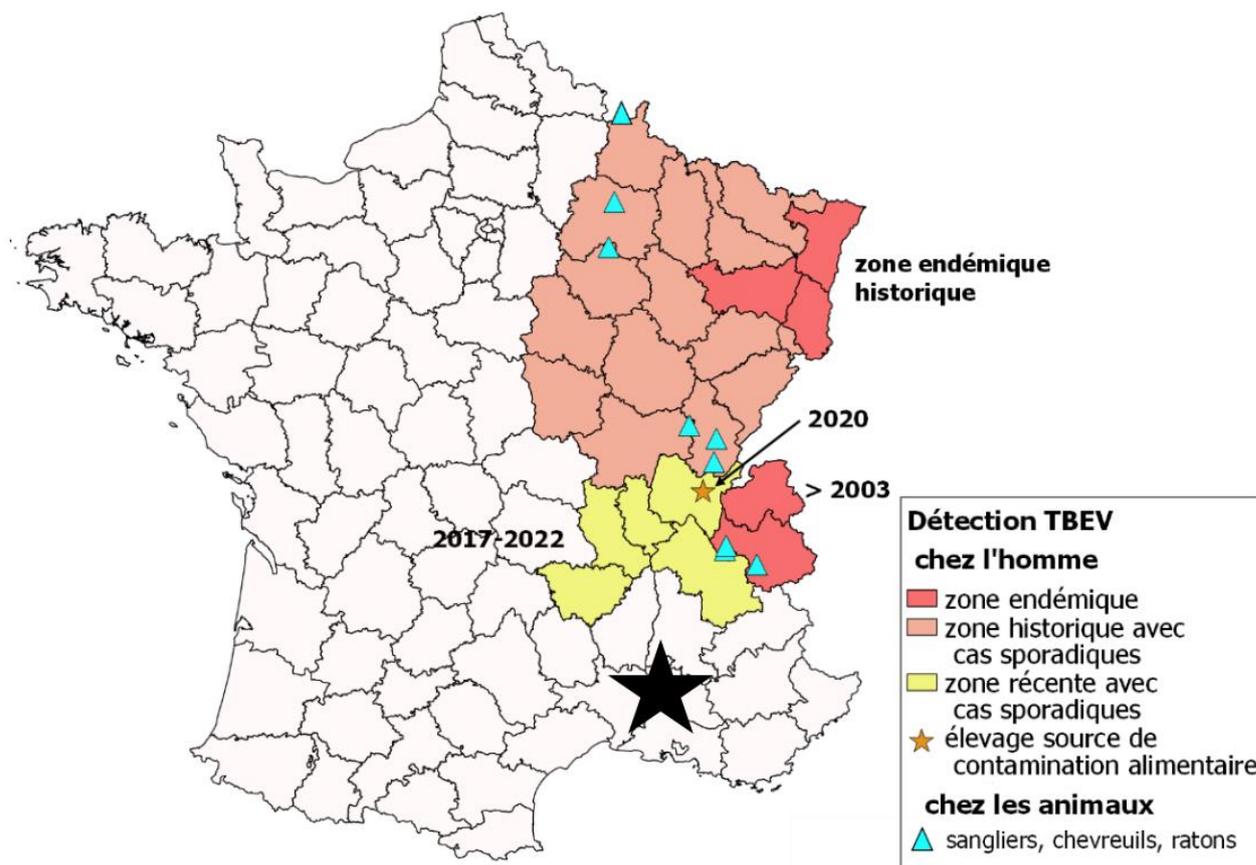


Figure 17 : Carte de l'estimation de la distribution géographique des zones endémiques pour le TBEV en France hexagonale en 2022 d'après (Anses, 2022b)

La Figure 17 illustre la distribution connue du TBEV en France hexagonale, qui a beaucoup évolué ces dernières années.

Il est ainsi possible de noter les **zones endémiques historiques d'infection par le TBEV**, qui correspondent à deux régions : **l'Alsace-Lorraine pour la plus ancienne**, avec le premier cas humain détecté en 1968, et la **région Alpine** depuis 2003.

Depuis ces 20 dernières années et surtout depuis 2016, ces zones endémiques sont en pleine expansion notamment vers l'Ouest. On note ainsi la déclaration de premiers cas humains mais aussi parfois de premières détections virales chez des espèces animales sentinelles dans les zones suivantes : **la région Bourgogne-Franche-Comté et la région Champagne-Ardenne depuis 2016 et la région Auvergne-Rhône-Alpes dès 2017** (dont l'Ain avec le premier foyer alimentaire en France en 2020) (Anses, 2022b ; Plateforme ESA, 2020).

Ainsi, il est possible de conclure à **une expansion du TBEV en France, vers l'Ouest notamment depuis 2016, avec de nombreuses incertitudes quant à sa distribution exacte**. Le TBEV circule à « bas bruit » au sein de ses espèces hôtes de persistance, dont son vecteur (tiques du genre *Ixodes* avec faible prévalence du TBEV) et les rongeurs notamment, et ce dans des micro-foyers avec un équilibre de transmission fragile, compliquant sa détection (Anses, 2022b).

Les cas humains symptomatiques de TBE (et déclarés aux acteurs compétents) ne sont ainsi que les **révélateurs d'une présence virale déjà établie sur un territoire** et leur détection ne saurait se suffire à elle-même comme seule méthode de surveillance.

2. Prévalence et évolution de la distribution géographique du vecteur

La Figure 18 ci-dessous fait un état des lieux de la distribution géographique d'*I. ricinus*, seul vecteur du TBEV présent en France hexagonale (hors espèces et genres marginaux) :

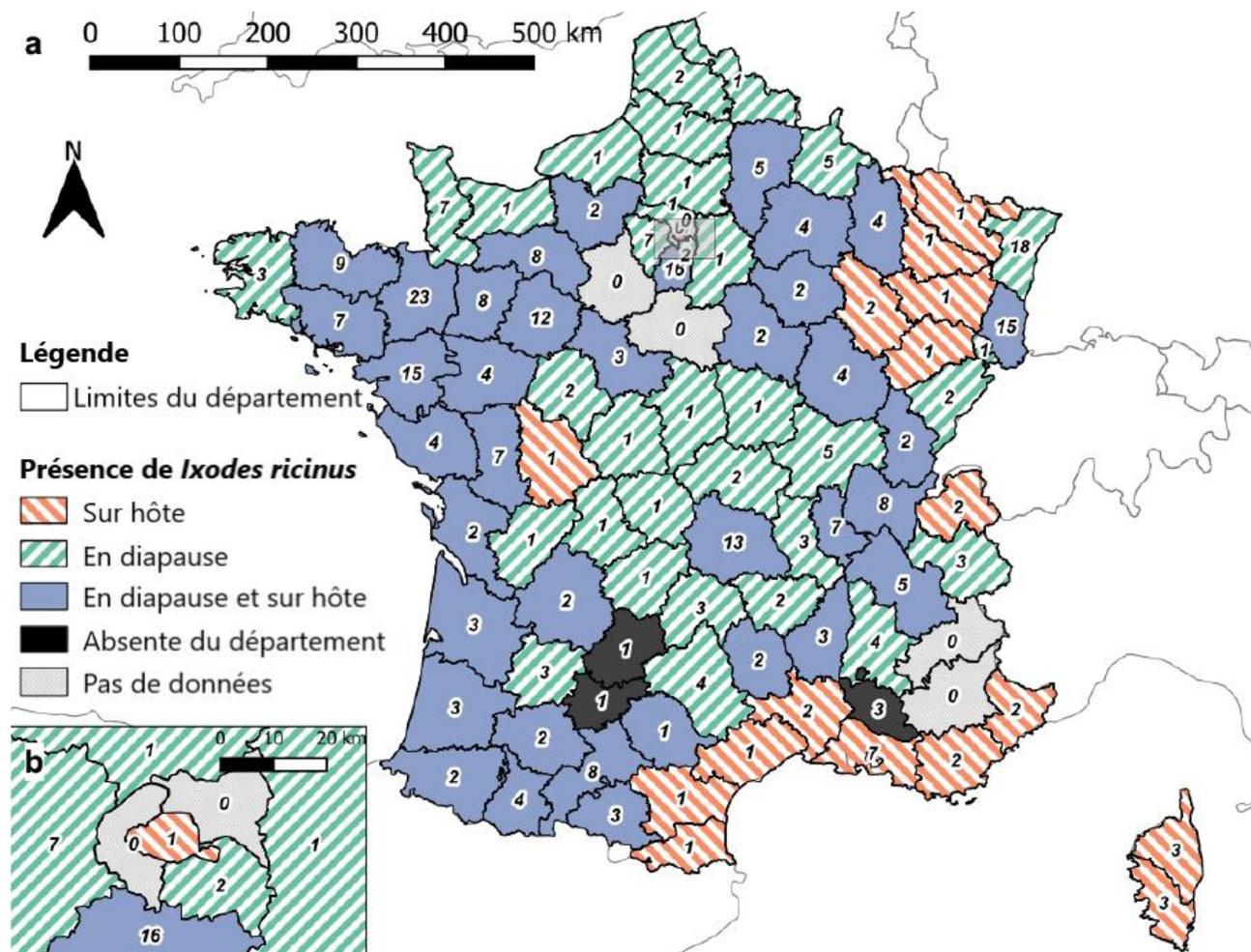


Figure 18 : Carte de la répartition par département en France hexagonale du vecteur *I. ricinus* grâce à des données jusqu'à 2020 d'après (Perez et al., 2020)

On peut y voir qu' *I. ricinus* est présente sur la quasi-totalité du territoire hexagonal, et (Perez et al., 2020) précisent qu'elle est plus rarement sur le pourtour méditerranéen et la Corse où elle est présente plutôt en altitude.

Il apparaît intéressant d'étudier l'activité d'*I. ricinus* en France hexagonale. **Cette activité est saisonnière et est variable selon les stases** du vecteur. Les **larves** sont ainsi plus sensibles à la dessiccation que les nymphes et les adultes, et présentent un pic d'activité au printemps ou en début d'été. Concernant les **nymphes**, leur pic d'activité se situe entre mars et juin. Enfin, les **adultes**, les moins sensibles à la dessiccation, ont ainsi une activité plus étalée dans l'année, mais suivent néanmoins la même dynamique que celle des nymphes (Perez et al., 2020).

Cette activité en France hexagonale, saisonnière mais variable selon les stases, est ainsi résumée dans la Figure 19 ci-dessous :

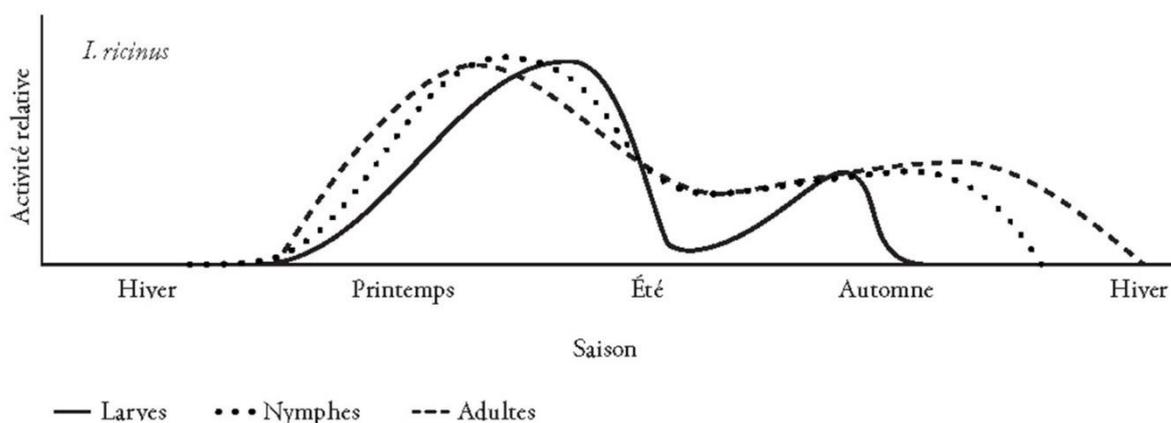


Figure 19 : Activité saisonnière bimodale des tiques *Ixodes ricinus* d'après (Agoulon *et al.*, 2015)

Il est ainsi possible de considérer qu'en France hexagonale, le pic d'activité d'*I. ricinus* est compris entre le **printemps et l'automne**.

Au-delà de la stase, la période d'activité est **également fortement influencée par les conditions météorologiques** qui modifient la saisonnalité de la diapause. C'est la combinaison notamment de **l'humidité relative et de la température**, indiquant le déficit de saturation, qui est prédominante. Les températures *a priori* favorables à l'activité d'*I. ricinus* peuvent ainsi être considérées comme étant comprises entre 5°C et 30°C, avec une humidité relative supérieure à 80% (Agoulon *et al.*, 2015 ; Perez *et al.*, 2020).

Enfin, des **variations locales liées au type d'habitat ou au microclimat** (par exemple, la présence d'une litière de feuilles) sont à prendre en compte car cela peut protéger les tiques des températures extrêmes et permettre ainsi une activité qui n'aurait pas été possible sans elles.

Compte-tenu de la sensibilité des tiques aux facteurs environnementaux mentionnés précédemment, le **changement climatique a un impact sur la distribution géographique du vecteur *I. ricinus* en France hexagonale**.

Des outils de surveillance d'*I. ricinus* existent à l'échelle nationale, tels que **CLIMATICK**, permettant un suivi régulier de sa répartition sur le territoire, afin d'informer les différents acteurs des dynamiques évolutives (INRAe, 2020a). Cet outil national, complémentaire à d'autres outils européens, sera présenté et développé dans la troisième partie.

3. Prévalence et évolution de la TBE chez l'être humain

Le premier cas confirmé de TBE en France a été déclaré en 1968 en Alsace chez un travailleur forestier (Dobler *et al.*, 2021). **Entre 1968 et 2016, plus de 170 cas ont été déclarés, dont 90% en Alsace**.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que 5,5% des professionnels exposés aux piqûres de tiques en Alsace en 2003 étaient séropositifs au TBEV (Thorin *et al.*, 2008), soulignant l'importance des politiques publiques de prévention, dont la vaccination, dans les régions historiquement endémiques pour le TBEV présentées précédemment.

La Figure 20 ci-dessous résume le nombre de cas de TBE déclarés par la France auprès de l'ECDC depuis 2012 :

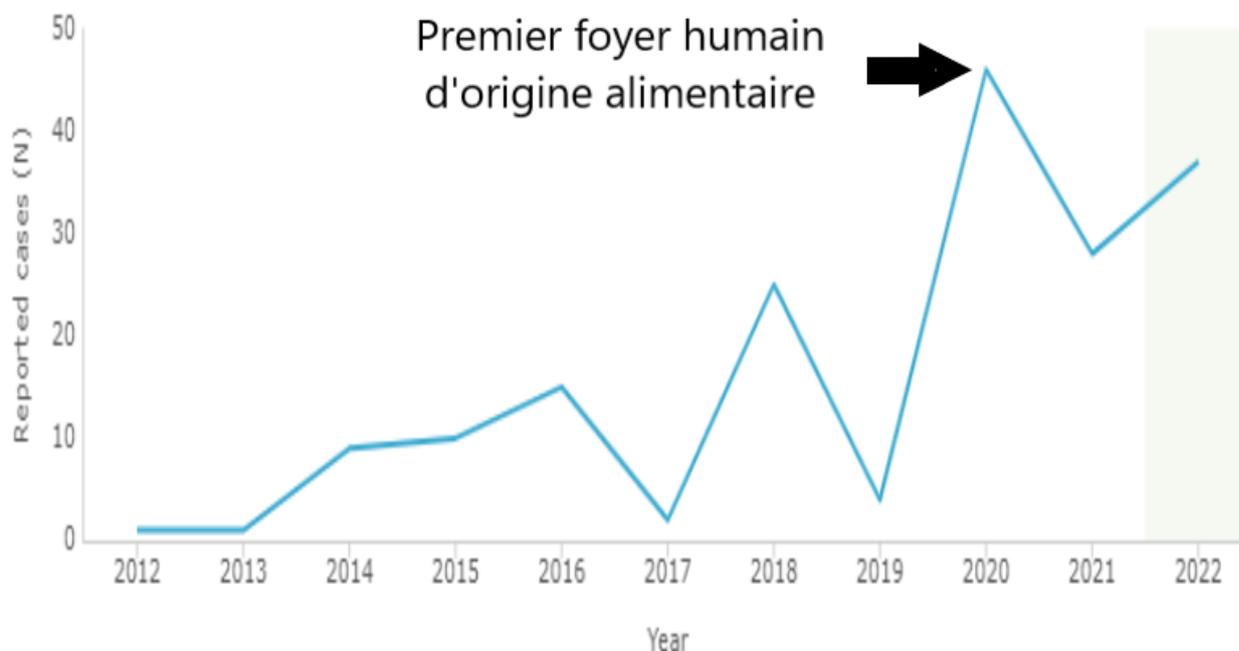


Figure 20 : Incidence annuelle de la TBE en France depuis 2012, extraite des bases de données d'après (ECDC, 2024)

Il apparaît assez clairement que **l'incidence annuelle augmente fortement depuis ces dernières années en France**, avec en moyenne entre 10 et 30 cas de TBE par an. Notons également la particularité de l'année 2020, marquée par le premier cas français de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) imputable au TBEV, dans l'Ain, qui sera étudié dans la deuxième partie.

Cette augmentation de l'incidence annuelle peut être interprétée comme une **émergence de la TBE sur le territoire français**. Cette émergence est multifactorielle (étudiée dans la sous-partie 4.4) et ne peut être interprétée qu'à l'échelle européenne a minima, compte tenu de la transmission notamment vectorielle de la TBE.

Néanmoins, des dispositions nationales ont permis une meilleure surveillance de la TBE sur le territoire, et ont contribué à une meilleure identification des cas humains, révélateurs des zones endémiques pour les cas autochtones.

Ainsi c'est **en 2021**, suite aux recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP), que **la TBE est devenue une maladie à déclaration obligatoire (MDO)**, notamment suite à ce premier foyer de TIAC historique en 2020 dans l'Ain (HCSP, 2020a ; Santé publique France, 2021).

Santé publique France a publié en juillet 2023 son premier bilan des cas autochtones déclarés de TBE en France entre 2021 et 2023 depuis la classification de la TBE comme MDO.

Ces résultats sont présentés dans la Figure 21 sur la page suivante.

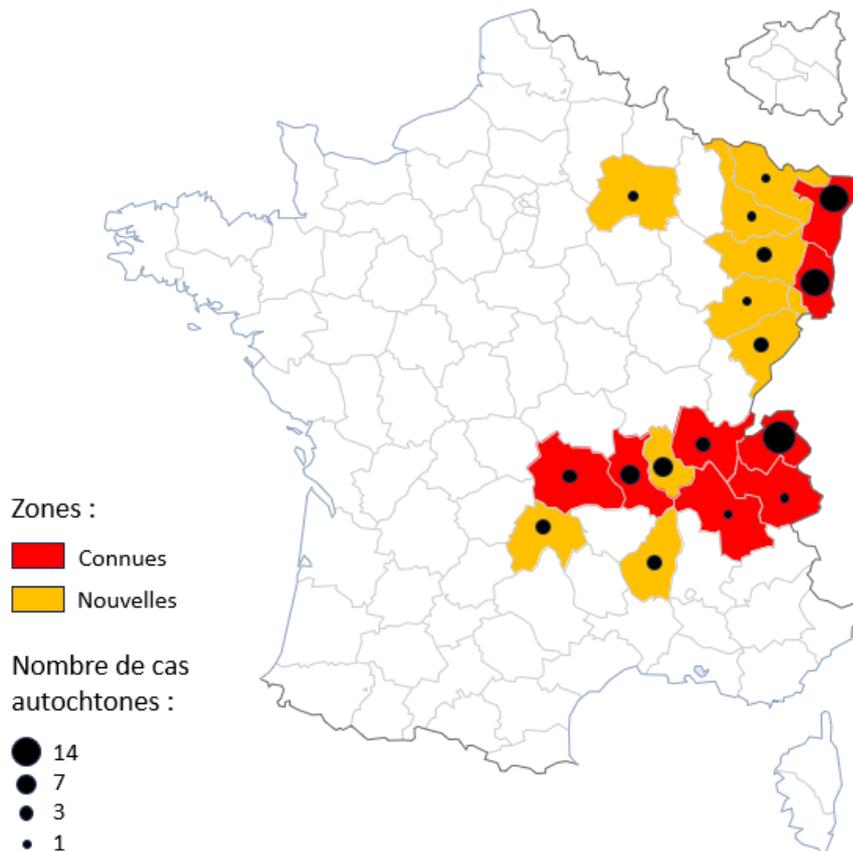


Figure 21 : Répartition des 61 cas confirmés autochtones de TBE en France entre mai 2021 et mai 2023, création personnelle d'après (Santé publique France, 2023b)

Santé publique France fait ainsi état de **71 cas notifiés entre mai 2021 et mai 2023**, dont **86% de cas (soit 61 cas) autochtones**. Les 10 autres cas étaient des personnes infectées dans des pays à risque.

Par ailleurs, **94% des cas ont fait l'objet d'une hospitalisation**, témoignant de la gravité des signes cliniques en cas d'infection symptomatique, et **15% des cas exerçaient des professions les exposant particulièrement à des piqûres de tiques**.

La **Haute-Savoie** est le département ayant rapporté le plus de cas au cours de ces deux dernières années, alors que la découverte de l'endémicité de cette zone pour le TBEV est très récente (à partir de 2017).

Plus globalement, Santé publique France conclut que **la région Auvergne-Rhône-Alpes est désormais une zone importante de circulation du virus**, avec des massifs particulièrement à risque, tels que le Forez, et que l'**Ardèche** devrait faire l'objet d'une vigilance particulière. (Santé publique France, 2023b).

Le HCSP fait une synthèse en indiquant qu'il est possible **d'identifier le centre-est de la France comme le plus exposé avec 3 régions impliquées : Grand-Est, Bourgogne-Franche-Comté et Auvergne-Rhône-Alpes** (HCSP, 2023a).

La Figure 21 témoigne ainsi d'une distribution des cas humains concordante avec la distribution géographique du TBEV en France hexagonale (Figure 17) : **la circulation du virus est en expansion vers l'Ouest, les cas notifiés de TBE en étant des révélateurs**.

La classification de la TBE comme MDO peut être ainsi considérée comme une véritable avancée dans la surveillance nationale de la TBE, en pleine expansion sur le territoire français. Cela permet notamment un fort appui au déploiement de politiques publiques de prévention détaillées dans la troisième partie.

4. La TBE, une arbovirose et une zoonose alimentaire neurotrope émergente, un enjeu majeur de santé publique : quels facteurs d'émergence en Europe et en France ?

Le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), dans son sixième rapport d'évaluation, indique que **le changement climatique influence de façon certaine l'incidence et la prévalence des maladies vectorielles**. La prévalence de certaines maladies vectorielles, dont la TBE, a ainsi augmenté durant les dernières décennies et continuera d'augmenter dans les 80 prochaines années, en l'absence de mesures prises par les acteurs décisionnaires pour limiter le changement climatique (IPCC, 2022).

C'est ainsi que le changement climatique est responsable d'une **modification des facteurs abiotiques puis biotiques** ayant une influence certaine sur le cycle de développement d'*I. ricinus* et *in fine* sur le risque de transmission du TBEV aux hôtes de persistance, aux hôtes de liaison (et tout particulièrement les ruminants) et aux êtres humains. Ces modifications sont résumées dans le Tableau 15 ci-dessous :

Facteurs impactés par le changement climatique		Conséquences sur les hôtes de persistance dont les réservoirs du TBEV dont le vecteur <i>Ixodes ricinus</i>	Conséquences indirectes sur la transmission du TBEV à l'être humain
Facteurs abiotiques impactant les facteurs biotiques	Température (Augmentation) + Humidité relative (Augmentation) = Déficit de saturation (Augmentation)	Augmentation de la période d'activité d' <i>I. ricinus</i> et ainsi de sa période de recherche d'hôtes pour son repas sanguin (impact sur la phénologie)	Augmentation du risque d'exposition de l'être humain au TBEV par piqûre de tique (notamment augmentation des activités de plein air) ou par transmission alimentaire, donc augmentation du risque de TBE
		Augmentation de la population de larves et de nymphes	
		Augmentation du nombre de nymphes infectées réalisant le co-feeding sur un même hôte	
		Expansion géographique et augmentation des populations du vecteur et des hôtes de persistance, des hôtes nourriciers et/ou « transporteurs », notamment les grands mammifères comme les cervidés (<i>Capreolus capreolus</i>) en Europe Impact sur la biodiversité	
		Augmentation de l'exposition des hôtes de liaison que sont les ruminants domestiques responsables de la transmission alimentaire	

Tableau 15 : Bilan synthétique des conséquences du changement climatique sur le cycle épidémiologique du TBEV et pouvant contribuer à l'émergence de la TBE en Europe d'après (Saegerman *et al.*, 2023 ; Voyiatzaki *et al.*, 2022)

Plus généralement, le HCSP dans un rapport publié en 2023, a mis en **évidence neuf principaux déterminants** pouvant expliquer l'augmentation des cas d'infection au TBEV en Europe (HCSP, 2023a) :

- 1) **Modifications des comportements et des activités humaines**, avec davantage de contact avec des zones endémiques du TBEV ;
- 2) **Modifications des habitudes alimentaires, des modes de consommation et des pratiques d'élevage** (consommation de fromages à base de lait cru particulièrement développée en France et augmentation des élevages « bios » producteurs de produits au lait cru, plus exposés aux piqûres de tiques) ;
- 3) **Remodelage des paysages** ;
- 4) **Influence de l'humidité sur la survie et la transmission de l'agent pathogène** ;
- 5) **Difficulté à contrôler les hôtes transporteurs** (comme les oiseaux migrateurs et les cervidés) **et/ou les vecteurs** (du fait notamment de l'écotoxicité des insecticides) ;
- 6) **Influence de la température sur la réplication et la transmission du TBEV** ;
- 7) **Grand nombre d'animaux sauvages capables de servir d'hôte de persistance** ;
- 8) **Augmentation de la quantité de certains ongulés sauvages autochtones, hôtes nourriciers et transporteurs** (avec notamment possibilité de contamination des tiques par co-feeding sur les cervidés) ;
- 9) **Modifications dans le nombre et la répartition des genres et espèces de tiques.**

Ainsi, l'émergence de la TBE en Europe est multifactorielle. Le changement climatique associé à d'autres facteurs, est responsable **d'une augmentation certaine du risque d'exposition de l'être humain au TBEV**, qui risque de **s'aggraver avec le temps**. Des modèles mathématiques de prédiction de la future distribution géographique d'*I. ricinus* selon différents scénarios de changement climatique ont été mis en place.

En Hongrie par exemple, grâce aux prédictions d'augmentation future de la température, des scientifiques ont pu créer un outil de quantification du risque d'exposition de l'être humain au TBEV, incorporant ainsi les prédictions de changement de dynamique écologique d'*I. ricinus* (Voyiatzaki *et al.*, 2022).

Bien que notre étude se limite à l'Europe et à la France, il apparaît également pertinent de mentionner les conséquences socio-économiques de l'émergence des maladies vectorielles. En effet, **les pays les moins avancés sont les plus touchés par les maladies vectorielles**, telles que la dengue ou le paludisme sensiblement plus graves que la TBE due au sous-type Européen avec plus de 440 000 décès annuels (WHO, 2020). **L'émergence des maladies vectorielles constitue ainsi un enjeu de santé publique mondial**, qui ne peut être dissocié des **inégalités socio-économiques**, notamment la pauvreté, les mauvaises conditions de logement et la difficulté d'accès aux soins, également **exacerbées par le changement climatique** (Thomson et Stanberry, 2022).

En conclusion, **la TBE est une arbovirose émergente en Europe et en France, notamment en raison du changement climatique.** Cette évolution influence fortement les conditions environnementales et *in fine* les conditions de vie du vecteur, les tiques du genre *Ixodes*, et des hôtes de persistance du TBEV, notamment les réservoirs, en permettant l'expansion de leur distribution géographique et une activité plus précoce et plus forte. C'est ainsi que les êtres humains ont un plus grand risque d'exposition au TBEV, affirmation étayée par le constat d'une incidence et d'une prévalence grandissantes de la TBE.

L'émergence de la TBE, mais également de nombreuses autres maladies vectorielles (notamment la dengue, la maladie de Lyme, le paludisme et l'infection au virus West Nile pour n'en citer que quelques-unes), de par sa gravité et son impact sur la qualité de vie des patients, constitue ainsi un **véritable enjeu de santé publique, face auquel il est urgent d'agir.**

Il est ainsi fondamental pour les acteurs décisionnaires, au-delà d'une réflexion collective pour limiter le changement climatique, de **davantage sensibiliser le grand public sur cet enjeu et de mener des actions en faveur d'une amélioration des systèmes de surveillance, des mesures de prévention et des traitements** (Thomson et Stanberry, 2022). Ces différentes mesures complémentaires, pouvant être menées dans une approche intégrée *One Health* pour gagner en efficacité, seront ainsi détaillées dans la troisième partie.

Après avoir étudié ces facteurs d'émergence, il est temps de se pencher sur le premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France, qui a fait office d'évènement lanceur d'alerte sur l'émergence de la TBE en France.

Deuxième partie : L'encéphalite à tiques en France, étude du premier foyer humain d'origine alimentaire de 2020 dans le département de l'Ain

1. Présentation générale du foyer

Ce premier foyer historique de TBE d'origine alimentaire en France s'est produit dans le **département de l'Ain** en région Auvergne-Rhône-Alpes au **printemps 2020, plus précisément d'avril à juin 2020**. La Figure 22 ci-dessous indique la localisation de ce foyer en France et au sein du département :



Figure 22 : Localisation du premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France dans le département de l'Ain au printemps 2020, création personnelle d'après (Département de l'Ain, 2024 ; Wikipédia, 2023)

Ce foyer a eu pour origine la consommation de produits laitiers non pasteurisés de chèvre produits au sein d'une ferme située dans le territoire du Haut-Bugey dans l'Ain. Il est possible de le qualifier de **foyer épidémique** en faisant référence à l'acceptation suivante : « Augmentation inhabituelle de l'incidence des cas d'une maladie dans un territoire » (EFSA, 2024a). Cet épisode **a mis en lumière le caractère émergent de la TBE en France**, vis-à-vis duquel des hypothèses explicatives ont été proposées dans la première partie, mais a également montré **l'importance de ne pas négliger le mode de transmission du TBEV par voie alimentaire**.

Cet épisode de TIAC a fait office de **lanceur d'alerte** sur la situation épidémiologique de la TBE en France, et il en est ainsi possible **d'analyser sa gestion mais aussi les politiques publiques en matière de prévention et d'épidémiologie-surveillance** de cette maladie d'intérêt majeur en santé

publique. Il conviendra de les étudier après une étude détaillée de ce foyer qui s'avère surprenant, tant par sa localisation, son ampleur que son mode de transmission.

La Figure 23 ci-dessous permet de récapituler les principaux évènements de ce premier foyer historique en France, qui sera détaillé plus précisément par la suite :



Figure 23 : Frise chronologique simplifiée des évènements majeurs du premier foyer humain de TBE d'origine alimentaire en France, création personnelle d'après (Gonzalez et al., 2022)

Il est ainsi possible d'étudier cette crise sous l'angle de **trois grandes périodes**:

- **De la détection du premier cas humain en avril 2020 à la déclaration d'une alerte sanitaire par les autorités locales en mai 2020.** Cette période se traduit par la réalisation progressive que les manifestations cliniques des patients sont compatibles avec une TBE, et plus étonnamment que tous les cas semblent avoir une même origine alimentaire (TIAC). A ce stade, seuls les acteurs de la santé publique humaine sont impliqués ;
- **Du début des enquêtes épidémiologiques par l'approche *One Health*, à la confirmation de l'origine alimentaire de la TBE par identification du TBEV en mai 2020.** Ces investigations passent par une approche collective et intégrée, avec la mobilisation de tous les acteurs des différents domaines de la santé publique et environnementale pour gagner en efficacité ;
- **Des suites apportées par cette crise sans précédent en France concernant la TBE,** notamment des avancées en surveillance nationale que cela a permis.

2. Une approche globale et intégrée de la gestion du foyer par une collaboration des principaux acteurs de la santé publique et de l'environnement : illustration du concept d'une seule santé (*One Health*)

1. Le concept One Health

La nouvelle définition opérationnelle du concept ***One Health* ou Une seule santé** proposée en décembre 2021 par l'OMS, l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA, ex-OIE), l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) en décembre 2021, est la suivante :

« Approche intégrée et unificatrice qui vise à équilibrer et à optimiser durablement la santé des personnes, des animaux et des écosystèmes » (OHHLEP, 2021)

L'objectif affiché est le suivant : être mieux préparé à prévenir les menaces pour la santé mondiale, à les anticiper, à les détecter et à y répondre, et promouvoir le développement durable.

Il s'agit ainsi d'une **approche collaborative, multisectorielle et transdisciplinaire**, travaillant aux niveaux local, régional, national et global, dont l'objectif est d'atteindre une santé optimale par la prévention des risques et la minimisation des effets de crises dont l'origine se trouve à l'interface entre les êtres humains, les animaux et leur environnement (Duhamel, 2021).

(Duhamel, 2021) propose par ailleurs une illustration synthétique des vastes domaines pouvant être abordés par cette approche collaborative. Elle y est présentée sur la Figure 24 située sur la page suivante.

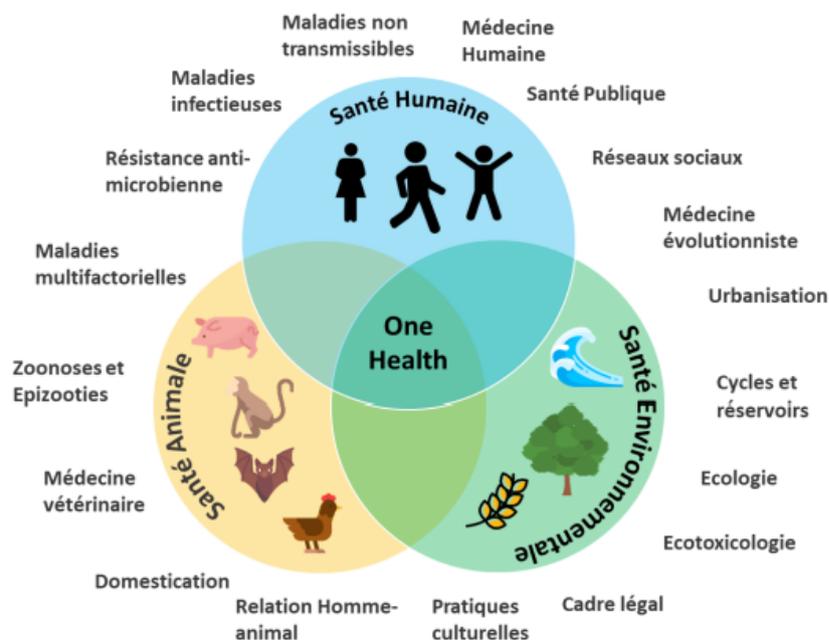


Figure 24 : Illustration du concept *One Health* d'après (Duhamel, 2021)

1. De One Medicine à One Health : histoire de l'émergence du concept

De nombreux scientifiques ont pratiqué une approche *One Health* de façon empirique, avec des résultats significatifs, notamment à partir de la fin du 18^{ème} siècle. On peut citer Edward Jenner qui a observé que les trayeurs avaient des formes plus bénignes de variole (smallpox) ou n'étaient pas malades après avoir contracté le cowpox (variole bovine). Il a inoculé par la suite à un jeune garçon une lésion de cowpox prélevée sur une trayeuse. Le garçon s'est alors avéré protégé vis-à-vis de la variole, marquant la découverte de la vaccination antivariolique en 1796 par Jenner (ainsi que du principe même de l'immunisation vis-à-vis d'un agent pathogène par l'administration de tout ou partie de cet agent pathogène à des fins de protection, dont le nom - « vaccination » - dérive historiquement de la démarche de Jenner, qui avait administré des lésions induites par un agent zoonotique transmis par une vache). Dès 1880, cette approche *One Health* a également été mise en pratique par Louis Pasteur, qui a mis au point la première vaccination contre la fièvre charbonneuse ovine à l'aide d'un vaccin atténué en collaborant avec un vétérinaire, Hippolyte Rossignol (Giraudoux, 2023), mais également le premier vaccin antirabique à usage humain et vétérinaire exploitable. Un autre exemple emblématique pourrait être celui d'Albert Calmette et de Camille Guérin, respectivement médecin et vétérinaire, qui ont découvert le vaccin BCG contre la tuberculose dès 1921 en mettant en commun leurs observations en médecine humaine et vétérinaire (Institut Pasteur, 2021).

Rudolf Virchow, pathologiste et médecin allemand, a tout au long de sa carrière médicale et politique souhaité promouvoir l'importance d'un enseignement de la médecine vétérinaire de qualité dans un objectif global de garantir la protection de la santé publique (CDC, 2022).

« Il n'y a pas de barrière scientifique entre médecine vétérinaire et médecine humaine, et il ne devrait pas y en avoir. Les expériences de l'une doivent être utilisées pour le développement de l'autre » déclara Virchow en 1858 à cet effet lors d'une audience au Sénat prussien (Zinsstag et al., 2020).

Par la suite, au 20^{ème} siècle le vétérinaire **Calvin Schwabe** a beaucoup contribué au développement de l'épidémiologie vétérinaire tout en insistant sur l'importance d'une collaboration entre professionnels de la santé humaine et animale, afin de gagner notamment en efficacité dans la prévention, le soin et la gestion des zoonoses. C'est ainsi qu'il a inventé le terme « *One medicine* » en 1976 en insistant sur le fait qu'il « **n'y a aucune différence de paradigme entre médecine humaine et médecine vétérinaire. Les deux sciences partagent un corpus commun de connaissances en anatomie, physiologie, pathologie, sur les origines des maladies chez toutes les espèces** ». Ce discours de 1984 a inscrit de manière définitive l'interdépendance et les interactions fortes entre les deux santé (CDC, 2022 ; Zinsstag *et al.*, 2011).

Il a fallu attendre 2004 pour que le terme « *One Health* » soit utilisé pour la première fois par la Wildlife Conservation Society (WCS) sous le terme « *One World, One Health* », prenant en compte l'environnement et les écosystèmes, indispensables pour une approche intégrée et efficace des différentes problématiques de santé publique (WCS, 2024).

2. L'Alliance quadripartite : exemple de collaboration One Health récente

La crise sanitaire de la grippe aviaire H5N1 à l'échelle mondiale dès 2004 a amené les acteurs de la santé humaine, animale et environnementale à comprendre l'importance d'une collaboration transdisciplinaire, notamment pour répondre plus efficacement et rapidement aux enjeux grandissants des maladies infectieuses émergentes (Mackenzie et Jeggo, 2019).

Depuis, le concept *One Health* s'est concrétisé par de nombreuses actions.

Après des décennies de partenariat, en 2010 est née une **Alliance tripartite** entre l'OMSA, la FAO et l'OMS. Cette alliance a été rejointe par le PNUE en 2021 pour former une **Alliance quadripartite** (Figure 25 ci-dessous), marquant le début d'une nouvelle ère de collaboration.

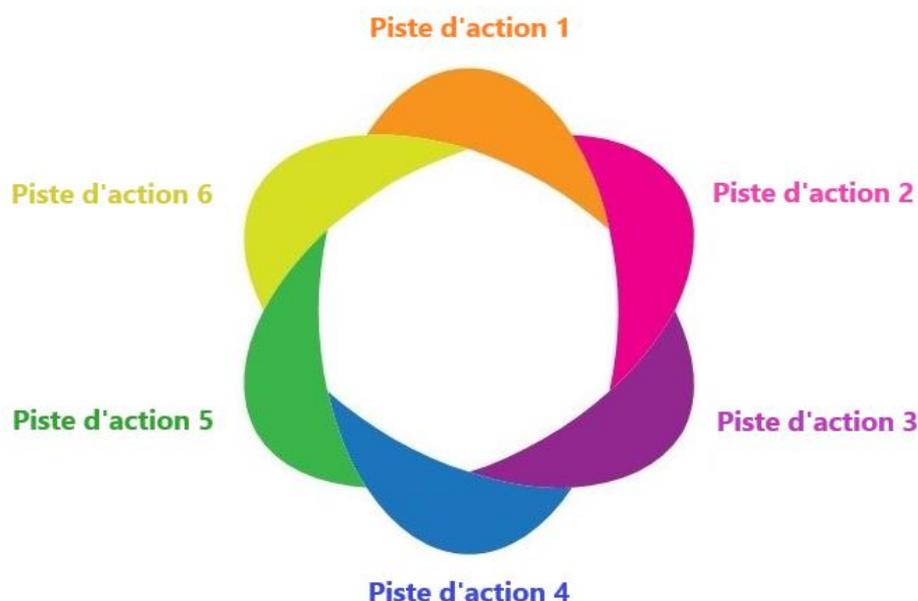


Figure 25 : La naissance de l'Alliance quadripartite en 2021, symbole mondial du concept *One Health* d'après (Keil, 2022)

L'Alliance quadripartite met en œuvre des **approches multisectorielles et interdisciplinaires afin de résoudre des problèmes de santé complexes** dont l'origine réside à la frontière entre les êtres humains, les animaux, les végétaux et l'environnement. Il est ainsi par exemple possible de citer la résistance aux antimicrobiens, les zoonoses émergentes (y compris les maladies d'origine alimentaire), la sécurité sanitaire des aliments et les déterminants environnementaux de la santé (FAO, 2024).

Un **groupe d'experts de haut niveau pour l'approche « Une seule santé » (OHHLEP)** a été créé en mai 2021 afin d'apporter à l'Alliance quadripartite une vision scientifique et politique fondée sur des données probantes mais également pour mieux comprendre la manière dont les maladies pouvant déclencher des pandémies apparaissent et se propagent, la COVID-19 faisant office de nouvel électrochoc du concept *One Health*. Il est composé de 26 experts internationaux qui représentent une grande variété de disciplines relevant du *One Health* (OMSA, 2023).

L'OHHLEP et l'Alliance quadripartite ont ainsi élaboré le premier **plan d'action conjoint « Une seule santé » (2022-2026)** pour relever les défis majeurs actuels à l'interface entre animaux, êtres humains et environnement, et ce via six pistes d'action résumées dans la Figure 26 ci-dessous :



Piste d'action 1 : Renforcer les capacités « Une seule santé » pour renforcer les systèmes de santé

Piste d'action 2 : Réduire les risques liés aux épidémies et aux pandémies zoonotiques qui émergent ou ré-émergent

Piste d'action 3 : Maîtriser et éliminer les maladies zoonotiques et à transmission vectorielle qui sont endémiques ou négligées

Piste d'action 4 : Renforcer l'évaluation et la gestion des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments, ainsi que la communication sur ces risques

Piste d'action 5 : Endiguer la pandémie silencieuse qui découle de la résistance aux antimicrobiens

Piste d'action 6 : Intégrer l'environnement dans l'approche « Une seule santé »

Figure 26 : Les pistes d'action majeures du plan d'action conjoint « Une seule santé » pour les années 2022 à 2026 d'après (OMSA, 2023)

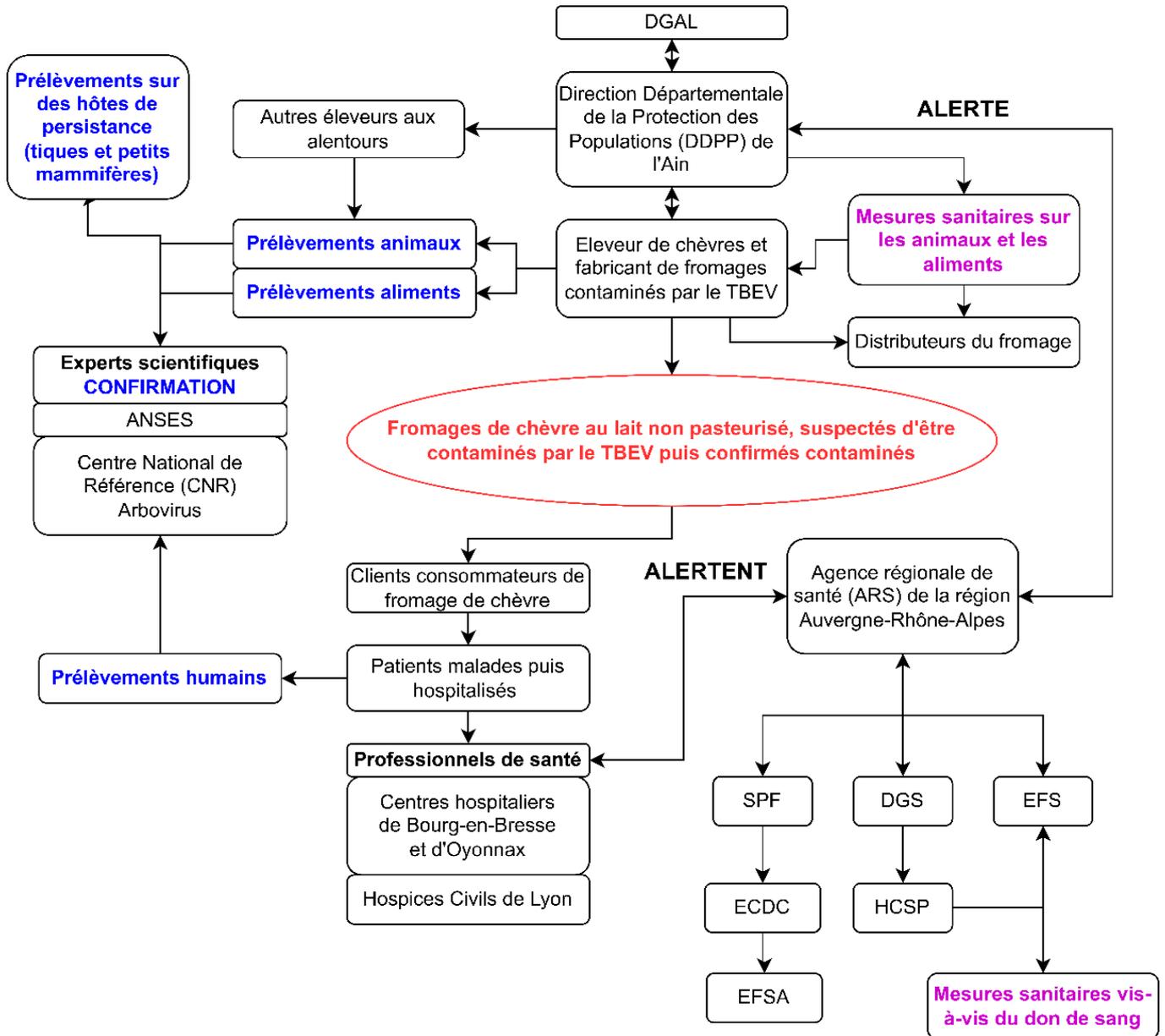
De nombreuses autres collaborations existent, notamment des systèmes communs d'épidémiologie-surveillance comme le Global Early Warning and response System for major animal diseases including zoonoses (GLEWS) fondé en 2006 par un partenariat entre l'OMS, la FAO et l'OMSA ou bien le Global Antimicrobial resistance Surveillance System (GLASS) fondé en 2015 par l'OMS afin de lutter contre l'antibiorésistance croissante à l'échelle mondiale.

Le concept *One Health* n'en est ainsi qu'à son début et se concrétise déjà par de nombreux projets très prometteurs afin **de s'organiser collectivement pour relever les défis actuels et à venir en matière de santé globale.**

Le premier foyer humain de TBE d'origine alimentaire dans le département de l'Ain en 2020 constitue ainsi un exemple parmi tant d'autres de crise sanitaire dont la gestion par l'approche *One Health* a permis une plus grande efficacité.

2. Cartographie des acteurs impliqués dans la gestion du foyer

Une cartographie de tous les acteurs s'étant collectivement mobilisés dans la gestion de ce premier foyer sanitaire historique de TBE d'origine alimentaire est présentée dans la Figure 27 ci-dessous :



Liste des abréviations :

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
 DGAL : Direction générale de l'alimentation (ministère de l'agriculture)
 DGS : Direction générale de la santé (ministère de la santé)
 ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
 EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
 EFS : Etablissement français du sang
 HCSP : Haut conseil de la santé publique
 SPF : Santé publique France

Figure 27 : Cartographie des acteurs impliqués dans la gestion sanitaire du premier foyer de TBE d'origine alimentaire dans le département de l'Ain en 2020, création personnelle

Plusieurs « pôles » d'acteurs sont ainsi discernables :

- Le **pôle santé publique vétérinaire** avec les autorités locales et nationales (DDPP, DGAL), les éleveurs, les distributeurs et les clients ;
- Le **pôle santé publique humaine** avec les autorités locales et nationales (DGS, SPF, HCSP, EFS), européennes (ECDC, EFSA), les professionnels de santé (médecins et personnel paramédical des centres hospitaliers régionaux) et les patients ;
- Le **pôle expertise scientifique** chargé des analyses de laboratoire mais également de certaines enquêtes épidémiologiques environnementales : l'Anses (Maisons-Alfort) et le CNR Arbovirus (Marseille).

Ces trois pôles ont collaboré tout au long de cette crise sanitaire dans un esprit *One Health* afin de gagner en efficacité et en rapidité d'action. Leurs actions seront détaillées par la suite.

3. Du premier cas humain à la suspicion d'une origine alimentaire

Les centres hospitaliers d'Oyonnax et de Bourg-en-Bresse dans le département de l'Ain, ont signalé avoir pris en charge (**alerte sanitaire**), à partir du **10 mai 2020**, plusieurs patients présentant des signes cliniques compatibles avec une méningite lymphocytaire (Santé publique France, 2020).

Après avoir écarté les premières hypothèses diagnostiques les plus probables en lien avec une infection neuro-méningée, notamment une infection à *Listeria monocytogenes* ou à un Enterovirus, une méningite lymphocytaire d'allure virale mais sans cause identifiée initialement a été retenue. Ces patients ont également été testés négatifs au virus du SARS-CoV-2 (COVID-19).

Au total **43 cas de méningites lymphocytaires, encéphalites et syndromes infectieux, ont été recensés au sein d'une zone limitée de l'Ain**. 41 de ces 43 personnes habitaient dans le **bassin de la commune d'Oyonnax**, dans un rayon de 30 km environ. La survenue d'une partie des cas dans le temps a été recensée par Santé publique France (SPF) le 19 juin 2020 et est présentée dans la Figure 28 ci-dessous :

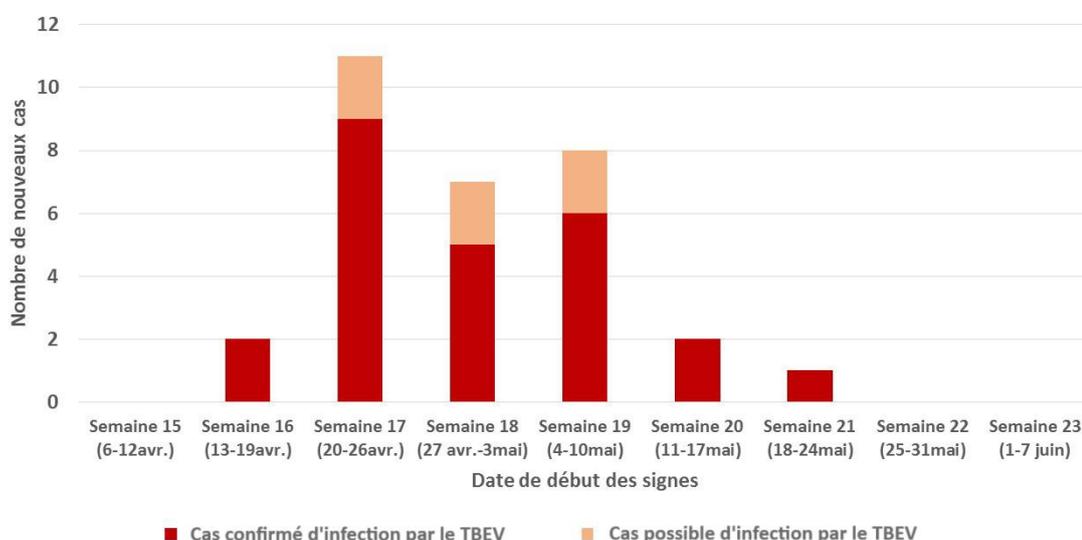


Figure 28 : Répartition par semaine d'une partie des 43 cas humains confirmés ou suspects de TBE à la date du 19 juin 2020 lors du premier foyer humain d'origine alimentaire de 2020 en France d'après (Santé publique France, 2020)

Ainsi, il est possible de constater que la majorité des cas recensés depuis le 14 avril 2020 (premier cas humain) sont survenus entre la semaine 16 (13-19 avril) et la semaine 21 (18-24 mai) avec un pic épidémique lors de la semaine 17 (du 20 au 26 avril).

Parmi les cas qui seront confirmés par la suite, **l'âge médian est de 49 ans** (le patient le plus jeune a 11 mois et le plus âgé 86 ans) et **45% sont des femmes (sex-ratio H/F = 1,22)**. Par ailleurs, **30 cas qui seront confirmés par la suite ont été hospitalisés ou ont consulté aux urgences, dont 2 ayant été admis en réanimation**. Un cas suspecté présentant des comorbidités est décédé.

Parmi les cas recensés, les patients ont parfois d'abord présenté des symptômes pseudo-grippaux qui se sont estompés et qui ont, après quelques jours, évolué vers des céphalées intenses et des vertiges plus ou moins importants. Les **signes les plus fréquemment rapportés** sont : hyperthermie (78%), céphalée (52%), myalgie (35%), vertige (30%), asthénie (21%), diarrhée (13%), vomissement (13%), trouble de la vigilance (9%) et tremblement (9%) (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020a). Par ailleurs, sont recensées 53% d'encéphalites et 20% de méningites.

Ces données épidémiologiques et cliniques sont ainsi compatibles avec celles présentées dans la première partie sur les patients atteints de TBE (TBEV-Eu) en Europe.

Ce foyer d'infection neuro-méningée d'origine inconnue est étonnant pour les professionnels de santé et les autorités de santé publique car **tous les patients sauf deux habitent dans un rayon de 30km autour d'Oyonnax**. Au vu des signes cliniques des patients, **l'hypothèse de la TBE émerge** mais l'interrogation des patients soulève des points surprenants.

Il s'agit ainsi d'une **situation inédite, dans un contexte de crise sanitaire (pandémie de la COVID-19)**. Les patients étaient ainsi confinés chez eux : peu de balades en forêt et aucune transfusion n'ont été rapportées. Certains vivaient en appartement et n'ont pas pu être piqués par des tiques (Mailles et Santé publique France, 2021). **L'hypothèse d'une infection par le TBEV par transmission vectorielle apparaît ainsi comme peu probable**.

Cela motive donc, dès l'arrivée des premiers patients, le **lancement d'une investigation** mêlant les différents acteurs évoqués précédemment. Une collaboration se met en place, notamment entre les médecins des deux centres hospitaliers, les biologistes des Hospices Civils de Lyon et du CNR Arbovirus à Marseille, l'ARS, l'Anses, la DDPP de l'Ain, la DGAL et SPF pour déterminer la cause de ce foyer épidémique historique en France.

Il apparaît alors rapidement que **41 des 43 cas soit 95% des patients rapportent avoir consommé à partir de mi-avril du fromage ou de la faisselle de chèvre à base de lait cru en provenance d'un même producteur de fromages situé dans l'Ain, acheté en vente directe**. Par ailleurs, les deux patients n'habitant pas dans l'Ain sont des résidents de Loire-Atlantique et du Jura mais ils ont également rapporté avoir consommé ce même fromage de chèvre au lait cru, envoyé par leur famille résidant dans l'Ain (Mailles et Santé publique France, 2021 ; Santé publique France, 2020).

Cette information permet ainsi aux différents acteurs de suspecter une même origine alimentaire pour ce foyer pouvant ainsi être considéré comme anadémique, et plus précisément **de suspecter une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) due au TBEV**.

Cet épisode de cas groupés suspectés d'être atteints de TBE constitue le premier foyer identifié en France lié à la consommation d'aliments. Au-delà de l'investigation sur les patients, les acteurs de la santé publique vétérinaire et les experts scientifiques ont mené des enquêtes épidémiologiques

complémentaires qui seront présentées par la suite. C'est cette approche *One Health* qui a permis de confirmer rapidement la source précise d'infection par le TBEV après la suspicion d'une origine alimentaire.

4. Des enquêtes complémentaires à l'investigation chez les patients, au cœur d'un travail collaboratif et collectif pour garantir la santé publique, permettant de confirmer l'origine alimentaire et l'agent pathogène étiologique du foyer anadémique

1. L'enquête microbiologique sur les aliments

Aussitôt l'origine alimentaire suspectée, sous l'égide de la DGAL, **la DDPP de l'Ain s'est chargée d'aller effectuer des prélèvements** à la fois au niveau des aliments mais également sur le cheptel (qui sera abordé dans la prochaine sous-partie). Des premiers prélèvements sur les fromages de chèvre au lait cru récupérés au domicile de certains patients chez qui il en restait ont été réalisés dès le 26 mai 2020.

Ces prélèvements ont été envoyés au CNR Arbovirus situé à Marseille, qui a pu **confirmer le 2 juin 2020 la présence du génome du TBEV** dans un premier fromage produit le 28 avril, mais également dans les fromages produits ultérieurement. Ces résultats ont été confirmés par l'Anses qui a également effectué des analyses moléculaires et au total, le génome du TBEV a été mis en évidence dans 7 des 103 fromages testés (Gonzalez *et al.*, 2022 ; INSERM, 2021).

La DDPP a également effectué des prélèvements le 2 juin et le 8 juin sur le lait de tank des chèvres et des vaches de l'élevage suspect d'être infecté. Elle a aussi prélevé le 8 juin et le 19 juin le lait individuel de certaines chèvres. **Du génome viral a été détecté dans le lait de tank des chèvres prélevé le 2 juin** mais pas dans les échantillons prélevés ultérieurement, et aucune trace d'ARN viral n'a été mis en évidence dans le lait de tank des vaches. **Du génome viral a également été trouvé dans le lait individuel de trois chèvres prélevées le 8 juin** (soit 23% des 13 chèvres séropositives, voir sous-partie suivante), ce qui a amené les auteurs à conclure à la présence du virus infectieux dans le lait 14 jours après le confinement des chèvres (une des mesures sanitaires prises, qui seront détaillées par la suite). Le 19 juin, aucune trace décelable de génome viral n'a été mise en évidence sur les laits individuels des chèvres (Gonzalez *et al.*, 2022).

L'enquête microbiologique sur les aliments (fromages, lait de tank et laits individuels du cheptel) a ainsi pu être réalisée grâce à la collaboration entre les services de l'État (DGAL, DDPP) et les experts scientifiques (CNR Arbovirus, Anses).

Elle a été d'une aide précieuse pour confirmer dès le 2 juin 2020 l'agent étiologique qu'est le TBEV de cette TIAC inédite non seulement dans le bassin d'Oyonnax mais à l'échelle du pays. **Sans attendre cette confirmation, des mesures de gestion du risque sanitaire ont été mis en œuvre à des fins de prévention**, et qui visaient à la fois les animaux du cheptel et les aliments produits par l'éleveur (fromages et lait cru de chèvre). Elles seront présentées dans la sous-partie 2.5 de cette deuxième partie.

2. L'enquête épidémiologique sur les animaux

En complément de l'enquête microbiologique sur les aliments, les services de l'État ont également effectué des prélèvements sur les animaux. Ces prélèvements ont concerné le **cheptel de l'élevage suspecté**, comportant 56 chèvres laitières, trois vaches laitières et quatre veaux ayant tous accès à une même pâture durant le printemps et l'été 2020.

L'ensemble de ces prélèvements de sang et de sérum avait pour objectif la **recherche d'anticorps anti-TBEV** (Gonzalez *et al.*, 2022).

Afin de mettre en évidence la distribution géographique de l'infection des animaux par le TBEV dans le bassin d'Oyonnax, des prélèvements ont également été réalisés au sein des **élevages de ruminants aux alentours du foyer suspecté** d'être à l'origine de la TIAC. A cet effet, cinq élevages comportant au total 142 animaux qui avaient pâturé à moins de 2km de la ferme suspectée ont également fait l'objet d'une investigation sérologique (Gonzalez *et al.*, 2022).

Ces différents prélèvements et les résultats obtenus sont synthétisés dans la Figure 29 ci-dessous :

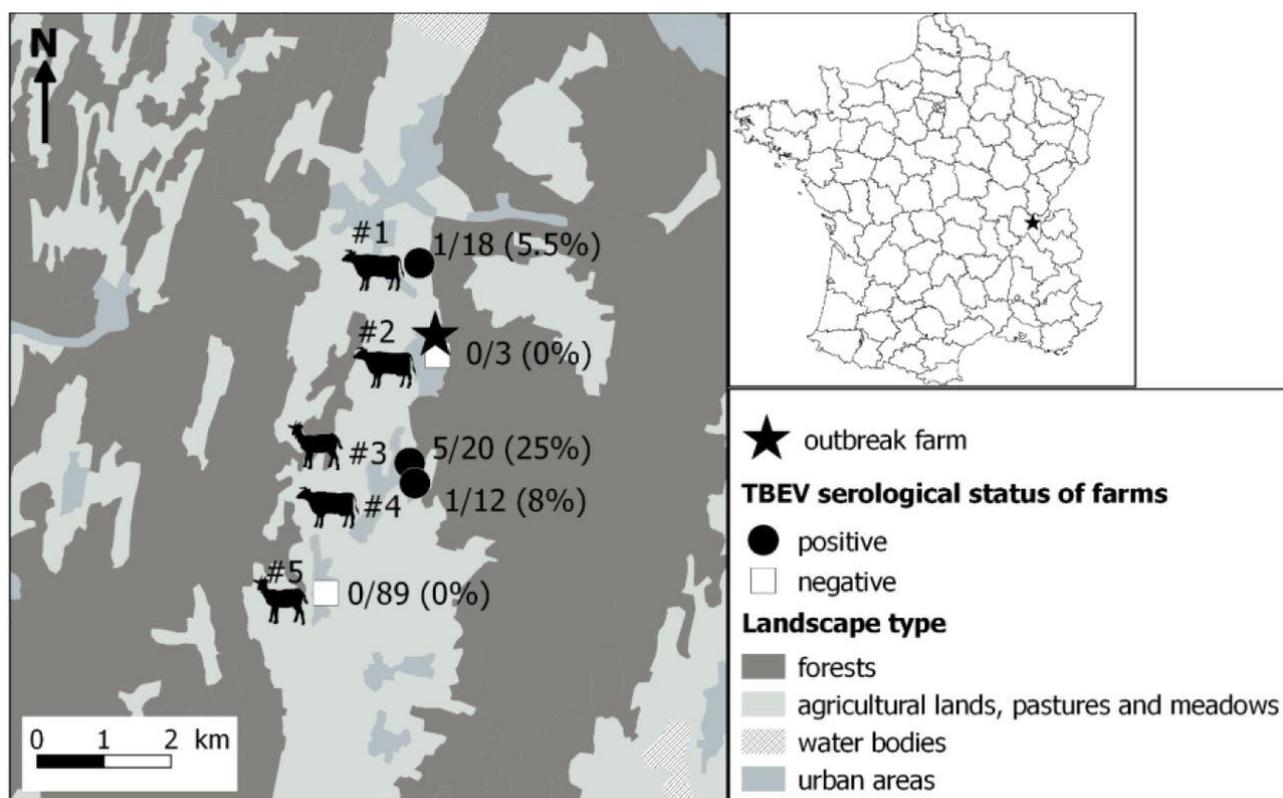


Figure 29 : Séroprévalence anti-TBEV du cheptel ruminant au sein des fermes dans le bassin d'Oyonnax aux alentours du foyer primaire suspecté d'être à l'origine de la TIAC d'après (Gonzalez *et al.*, 2022)

Au sein du cheptel suspecté, des premiers prélèvements de sérum ont été réalisés chez 30 chèvres le 27 mai 2020. Six des 30 chèvres (20%) se sont révélées séropositives, dont une qui présentait des anticorps de classe IgM.

Le 2,8 et 19 juin, de nouveaux prélèvements de sang et de sérum ont été effectués sur les 56 chèvres de l'élevage. Le 2 juin et le 8 juin, respectivement 11 chèvres (20%, dont une séroconversion parmi les 30 chèvres prélevées le 27 mai) et 13 chèvres (23%, avec deux autres séroconversions)

sur 56 étaient séropositives. La séroconversion de trois chèvres entre le 27 mai et le 8 juin et la présence d'IgM le 27 mai 2020 indiquent que **l'infection des chèvres par le TBEV était récente**.

Enfin, le 2 juin et entre juillet et août ont été respectivement prélevés les trois vaches et les quatre veaux. Une des trois vaches et deux des quatre veaux, qui étaient au pâturage avec les chèvres sur la même pâture, se sont révélés séropositifs.

Des analyses virologiques ont également été réalisées sur les prélèvements sanguins du 2,8 et 19 juin et **aucun animal du cheptel (chèvres, vaches, veaux) ne présentait de virémie** (objectivable par des tests RT-PCR positifs).

Au sein des élevages aux alentours, dont les animaux ont été prélevés entre juin et août, trois des cinq fermes présentaient des animaux séropositifs. Plus précisément, la séroprévalence variait de 5,5% à 25% des animaux du cheptel comme l'indique la Figure 29.

Il apparaît important de préciser que la ferme suspectée d'être la source des cas humains ainsi que les fermes #1 et #3 (Figure 29) comportaient des animaux séropositifs ayant pâturé dans des prairies proches de la même forêt. Cela soulève **une hypothèse d'infection de ces animaux par des tiques *Ixodes* elles même infectées par le TBEV qui étaient présentes dans la forêt et dans les prairies pâturées**. C'est sur la base de cette hypothèse qu'une enquête épidémiologique dans l'environnement aux alentours de ces élevages était essentielle.

3. L'enquête épidémiologique dans l'environnement

Cette hypothèse de transmission vectorielle du TBEV à des ruminants des fermes prélevées, dont le cheptel de chèvres suspecté puis confirmé avoir été à l'origine des cas de TBE par voie alimentaire suite à la consommation des fromages de chèvre au lait cru, a conduit une équipe de chercheurs de l'Anses à explorer l'environnement.

Plus précisément, les chercheurs ont prélevé le 16 juin 2020 deux catégories d'espèces constitutives d'hôtes de persistance du TBEV : les **tiques du genre *Ixodes* et des petits mammifères**, afin de tenter de révéler la présence du TBEV sur le territoire (Gonzalez *et al.*, 2022).

Pour ce qui est du vecteur, un total de 120 larves, 907 nymphes et 58 adultes (31 mâles et 27 femelles) du genre *Ixodes* en recherche d'hôtes pour leur repas sanguin ont été collectés dans deux endroits : au sein d'une pâture et dans la forêt près de la ferme à l'origine de la TIAC. Les analyses ont mis en évidence **la présence du génome du TBEV chez 0,22% [IC 95% : 0,03-0,80%] des nymphes et 1,8% [IC 95% : 0,1-9,9%] des adultes**.

Concernant les petits mammifères, un total de 9 musaraignes (*Sorex* spp.) et un campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) ont été capturés dans la pâture ou dans la forêt pour prélèvements d'organes. Des larves d'*Ixodes* ont été observées sur le campagnol et deux musaraignes. **Les organes (foie et encéphale) analysés par qRT-PCR ont tous été négatifs pour le TBEV**.

5. Mise en œuvre des premières mesures sanitaires urgentes dès la confirmation de l'agent responsable de la TIAC

1. Le retrait-rappel des fromages au lait cru suspectés et la pasteurisation du lait

La ferme suspectée d'être à l'origine de la TIAC a été **informée le 25 mai 2020** par les autorités sanitaires de l'origine possiblement alimentaire des cas de TBE chez les patients recensés. Les responsables de l'exploitation laitière ont **volontairement mis en place une opération de retrait-rappel de tous leurs fromages**, avant même la confirmation de l'étiologie ayant eu lieu le 2 juin, et en ont informé les consommateurs par le biais d'affiches exposées sur tous les lieux de vente de leurs fromages.

A cet effet, un premier communiqué de presse provenant de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes et de la Préfecture de l'Ain (DDPP) du 28 mai informe les consommateurs de la situation et émet les recommandations suivantes (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020b) :

- La vente de tous les fromages de l'exploitation est suspendue, et les consommateurs disposant encore de fromage de cette même exploitation (chèvre ou vache, tous numéros de lot compris) **doivent les rapporter auprès de leurs fournisseurs**.
- Dans le cas où les acheteurs ont consommé du fromage de chèvre provenant de l'un des lieux de vente et s'ils présentent des symptômes grippaux, des céphalées et/ou des vertiges, il leur est ainsi **recommandé de contacter leur médecin traitant**.

Par ailleurs, suite à la confirmation de l'étiologie de la TIAC par détection du TBEV dans les aliments dès le 2 juin, l'exploitation a mis en place **une pasteurisation du lait de chèvre avant sa transformation**. Cette pasteurisation du lait préalablement à la fabrication de produits laitiers permet d'inactiver le virus. Dans ces conditions, il est alors à nouveau possible pour la ferme de commercialiser ses fromages (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020c).

Un deuxième communiqué de presse de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes et de la Préfecture de l'Ain (DDPP) du 15 juin faisant un point sur la situation évoque ce changement et des faits qui se veulent rassurants pour les citoyens. Ces points de communication fréquents seront détaillés dans la prochaine sous-partie.

2. Le confinement et le traitement sanitaire du cheptel de l'élevage

Dès lors que les investigations épidémiologiques sur les patients ont émis l'hypothèse d'une origine alimentaire des cas de TBE suspectés, et que les services vétérinaires ont localisé la ferme de ruminants possiblement à l'origine de cette TIAC suite à l'étude des lots alimentaires, il a été demandé aux exploitants de mettre en œuvre des mesures de gestion du risque.

Ces mesures sanitaires appliquées dès **le 26 mai 2020** ont été les suivantes :

- Confinement à l'étable du cheptel auparavant en pâturage ;
- Traitement antiparasitaire des vaches ;
- Traitement acaricide des bâtiments.

3. Les modifications des règles relatives à la transfusion dans la région et à l'échelle nationale

Comme indiqué dans la première partie, il existe des risques de transmission du TBEV par voie artificielle. Plus spécifiquement, des cas d'infections par le TBEV chez l'être humain ayant eu lieu secondairement à des transfusions et à des transplantations ont été rapportés dans le monde.

Suite à l'annonce du foyer de TBE dans le bassin d'Oyonnax par Santé publique France et par les différents communiqués de presse de la Préfecture (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020b, 2020c ; Santé publique France, 2020), l'Établissement français du sang (EFS) a immédiatement réagi en prenant les **mesures sanitaires suivantes à titre conservatoire** :

- **L'ajournement des donneurs ayant consommé du fromage issu de l'exploitation incriminée ;**
- **L'ajournement des donneurs ayant présenté une piqûre de tique dans un périmètre de 30 kilomètres autour du foyer ;**
- **L'arrêt jusqu'au 16 juin 2020 des collectes de produits sanguins labiles (PSL) dans un rayon de 30 km autour de la commune concernée ;**
- **La mise en quarantaine des produits qui avaient été prélevés dans cette même zone entre le 15 avril et le 27 mai 2020.**

Compte-tenu de la situation épidémiologique exceptionnelle et du risque transfusionnel, **la Direction générale de la santé (DGS) du ministère de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) le 17 juin 2020** afin de recueillir une expertise scientifique s'agissant de la conduite à tenir vis-à-vis des produits sanguins labiles (PSL), c'est-à-dire les produits issus d'un don de sang et destinés à être transfusés à un patient (EFS, 2024 ; HCSP, 2020b).

Pour répondre à cette demande, le HCSP a invité à se **réunir les membres du groupe de travail permanent Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch)** qui associe des représentants de l'EFS, de l'Agence de la biomédecine (ABM), de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de SPF, du CNR Arbovirus, des patients experts et des spécialistes hospitaliers travaillant sur les risques liés à l'utilisation des produits du corps humain.

Ce groupe de travail a pris en considération les éléments suivants pour émettre des recommandations sur la gestion du foyer, notamment sur le risque transfusionnel (HCSP, 2020b) :

- L'avis du 5 juin 2020 de la commission maladies infectieuses et maladies émergentes du HCSP recommandant la déclaration obligatoire de cette maladie en émergence sur le territoire national ;
- Les modalités de transmission du TBEV, dont le risque lié à la transfusion de produits sanguins labiles et à la greffe de produits dérivés du corps humain ;
- La gravité potentielle de l'encéphalite à tiques dans l'espèce humaine ;
- Les procédures de sécurisation des concentrés plaquettaires et du plasma thérapeutique ;
- Les mesures sanitaires prises par l'EFS à titre conservatoire (énumérées ci-dessus) ;
- L'absence de nouveaux cas liés à ce cluster depuis la semaine 22.

Le HCSP a validé les mesures sanitaires prises par l'EFS à titre conservatoire.

Par ailleurs, il a recommandé :

- **La reprise des collectes de PSL dans la zone concernée ;**
- **L'exclusion de tout donneur (résident ou vacancier) qui reconnaîtrait, suite à l'interrogatoire de sélection pré-don, avoir été piqué par une tique dans un rayon de 30 km autour de la zone géographique incriminée dans les 28 jours précédents le don** (soit deux fois le temps d'incubation moyen de la transmission vectorielle) ;
- **D'attendre les résultats des analyses pratiquées par le CNR Arbovirus (PCR et sérologie TBEV) sur les produits mis en quarantaine pour décider de leur éventuelle réintégration dans le circuit transfusionnel.** Le CNR s'est vu confier la qualification des dons pour les personnes résidant en zone à risque (en France hexagonale et à l'étranger).

En outre, la DGS a souhaité le **18 juillet 2023** que le HCSP réactualise ses recommandations vis-à-vis du risque transfusionnel mais également en cas de transplantation, et ce **à l'échelle nationale**, à la lumière du nouveau contexte épidémiologique et des informations d'épidémiologie-surveillance recueillies par SPF depuis que la TBE est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO) depuis 2021, comme présenté dans les première et troisième parties.

Le HCSP, dans son rapport du 7 août 2023, a confirmé sa recommandation d'exclure tout donneur lors de l'interrogatoire pré-don si ce dernier reconnaît avoir **été piqué par une tique dans les 28 jours précédant le don** dans les **zones à risque** pendant la période annuelle de circulation du **TBEV (mars à novembre)** (HCSP, 2023a). A cet effet, une modification du questionnaire pré-don pendant cette période reste à effectuer.

Ces zones à risque sont pour la France hexagonale, d'après les connaissances épidémiologiques de 2023, les trois régions suivantes : **Grand-Est, Bourgogne Franche-Comté et Auvergne-Rhône-Alpes**, comme précisé dans la première partie. Concernant les personnes ayant séjourné à l'étranger dans les 28 jours précédant le don, les zones à risque figurent dans les recommandations sanitaires aux voyageurs mises à jour régulièrement selon les données de l'ECDC (HCSP, 2023b).

Le HCSP a par ailleurs émis des **recommandations vis-à-vis des greffes d'organes, de tissus ou de cellules-souches hématopoïétiques en provenance de donneurs décédés ou vivants**. Il s'agit notamment de recueillir des informations sur l'éventuelle survenue d'une piqûre de tique récente (moins d'un mois) et de pratiquer des tests génomiques et sérologiques spécifiques chez le donneur vivant ou sur les organes (donneur décédé) en cas de réponse positive.

Pour information, les analyses de laboratoire pratiquées sur les prélèvements sanguins par le CNR Arbovirus en cas de suspicion d'infection par le TBEV du donneur dépendent de la date de l'inoculation du TBEV en lien avec la présence ou non d'une virémie, et sont (HCSP, 2023a) :

- **Un test de RT-PCR TBEV pour la détection du génome viral dans le sang pendant la phase de virémie** (qui dure en moyenne 5 jours et qui correspond à la première phase de la forme biphasique, i.e. celle du syndrome pseudo-grippal) ;
- **Une sérologie par technique ELISA, avec présence d'anticorps de classe IgM puis de classe IgG après l'arrêt de la virémie**, ce qui correspond à la deuxième phase de la forme biphasique, caractérisée par les manifestations neurologiques.

6. Communication avec le grand public

1. Communiqués de presse de la Préfecture de l'Ain et de l'Agence régionale de santé (ARS) Auvergne-Rhône-Alpes

Les services de l'État, qu'il s'agisse de la Préfecture de l'Ain avec la DDPP de l'Ain ou bien de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes, ont tenu à communiquer auprès des habitants de la région concernant les avancées en termes de gestion de ce foyer de TBE d'origine alimentaire.

C'est à cet effet qu'ils ont publié **deux communiqués de presse** : un premier le **28 mai 2020** faisant un état des lieux de la situation et donnant des conseils à la population, et un second le **15 juin 2020** afin faire un point de situation. Ces deux communiqués sont disponibles en intégralité dans l'**Annexe 3** de ce travail.

Le **premier communiqué de presse se veut très rassurant et pédagogique** auprès du grand public. En effet, il détaille les mesures sanitaires déjà déployées (notamment le retrait-rappel des fromages présenté précédemment). Par ailleurs, il explicite de manière claire et compréhensible ce qu'est la TBE, ses modes de transmission et comment la prévenir. Il rappelle les politiques publiques de prévention actuellement mises en place en France, notamment la vaccination et toutes les recommandations vis-à-vis des piqûres de tique, qui seront par ailleurs détaillées dans la troisième partie.

« **La prévention reste la première arme pour lutter contre cette maladie** » pourrait ainsi constituer la phrase clé de ce communiqué.

Le **second communiqué de presse** se veut plus concis, en indiquant que la situation est maîtrisée et que des **investigations épidémiologiques sont toujours en cours**. Il indique que de nouvelles mesures sanitaires telles que la pasteurisation du lait sont mises en place, afin que l'exploitant puisse reprendre ses ventes, sans aucun danger pour le consommateur. Il rassure également les consommateurs qui pouvaient penser que cet épisode aurait pu être en lien avec les pratiques d'élevage de l'exploitation concernée, ce qui est faux.

Ainsi, la gestion de crise a été accompagnée d'une communication par les autorités compétentes qui se veut **précise, compréhensible, accessible à tous et surtout rassurante et pédagogique**. Elle insiste sur la **prévention**, seul moyen d'action aujourd'hui réellement efficace pour lutter contre la TBE, en l'absence d'une prise en charge thérapeutique satisfaisante disponible.

Il apparaît également important de souligner le fait que l'ARS et la DDPP ont communiqué ensemble, sous la forme d'un unique message réfléchi et concerté, à travers ces publications. Ainsi, **la gestion de crise sanitaire de ce foyer a fait l'objet d'une véritable collaboration s'inscrivant dans le concept One Health**.

La communication par les autorités publiques s'est accompagnée d'une communication par les journaux de presse locaux et nationaux, complémentaires dans leurs informations.

2. Multiples communications des journaux locaux et nationaux

Aussitôt le premier communiqué de presse des autorités publiques diffusé le 28 mai 2020, les premiers articles de presse sont publiés. Ces articles proviennent de journaux très variés, et touchent aussi bien le grand public que des publics plus spécialisés comme les professionnels de santé ou bien les professionnels de la santé publique vétérinaire.

Cas d'encéphalite à tique : 28 cas dus aux fromages confirmés

Dans un communiqué adressé hier, dimanche, à notre rédaction, Préfecture de l'Ain et Agence régionale de santé (ARS) précisent que « la contamination humaine par le virus d'encéphalite à tique (TBE) par la voie alimentaire est exceptionnelle : la présence de ce virus dans les fromages est rarissime, même dans les zones où les tiques sont contaminées

Un foyer de cas d'encéphalite à tiques détecté dans l'Ain, 24 personnes hospitalisées

Midi Libre

Encéphalite à tiques : première description d'un foyer de contamination d'origine alimentaire en France

LaDépêche
www.depecheveterinaire.com
Vétérinaire

■ **Syndrome grippal : pensez aux infections liées aux tiques, alertent les académiciens**

LE QUOTIDIEN
DU MEDECIN

Figure 30 : Exemples de titre de journaux de presse locaux ou nationaux, généralistes ou spécialistes, concernant le premier foyer de TBE d'origine alimentaire dans l'Ain de 2020 d'après (Brugère-Picoux, 2020 ; Evrard, 2020 ; Le Progrès, 2020 ; Pagès, 2020)

La Figure 30 ci-dessus témoigne de la diversité des journaux mais également des messages qu'ils souhaitent faire passer. Des **journaux généralistes** vont parfois être « alarmistes » en insistant sur le nombre de personnes hospitalisées et d'autres vont être plus « rassurants » en indiquant que la voie alimentaire constitue un mode de transmission rare. Des **journaux plus spécialisés** vont émettre des recommandations pour les professionnels de santé, qui ne sont que peu formés vis-à-vis de certaines maladies infectieuses émergentes comme la TBE.

Les messages diffusés par les journaux de presse envers le grand public notamment sont ainsi **indispensables pour avertir le plus grand nombre** de la situation et des mesures de gestion sanitaire de tout danger de santé publique. Il apparaît néanmoins nécessaire de **multiplier les sources** et de s'informer auprès des autorités publiques directement afin d'avoir une information la plus exhaustive et la plus proche possible de la réalité.

Par ailleurs, il semble pertinent de mentionner que **l'exploitation du foyer de la TIAC a connu des difficultés financières** en lien avec la perte de revenus engendrée par l'arrêt de commercialisation de ses fromages non pasteurisés. Une cagnotte en ligne pour soutenir les exploitants a été relayée par un journal de presse (Psaltopoulos, 2020).

Pour conclure, la communication autour de cette crise sanitaire a été multiple. Elle a mêlé autorités sanitaires et journaux de presse de tout public et de toute échelle, et a permis une **diffusion large et complémentaire des informations à différentes étapes concernant la gestion du foyer**. Cette communication a également donné l'opportunité de rappeler les informations importantes sur la TBE et de **mettre en avant les politiques publiques de prévention**, dans un but commun, celui de garantir la santé publique globale.

7. Le séquençage du génome viral incriminé : la découverte d'une nouvelle souche du TBEV

Les enquêtes épidémiologiques qui ont été présentées précédemment, qu'elles aient concerné les patients, les aliments, les animaux ou les hôtes de persistance, ont permis de réaliser de nombreux prélèvements. Ces prélèvements n'avaient pas seulement pour objectif de mettre en évidence une séroconversion ou bien la présence d'ARN viral du TBEV pour confirmer l'étiologie de la TIAC.

En effet, les scientifiques de l'Anses ont eu l'opportunité de **séquencer le génome du TBEV** grâce à l'ARN détecté dans les prélèvements de nymphes, d'un adulte d'*I. ricinus* et dans le lait individuel de trois chèvres infectées. La séquence du génome obtenue à partir des prélèvements de lait et des tiques était identique (Gonzalez *et al.*, 2022).

Cette séquence génomique a été comparée à d'autres séquences connues du TBEV du sous-type Européen issues de différentes régions géographiques mais également aux séquences connues appartenant aux deux autres sous-types, Sibérien et Extrême-Oriental. Cette **analyse phylogénétique** est présentée dans la Figure 31 ci-dessous :

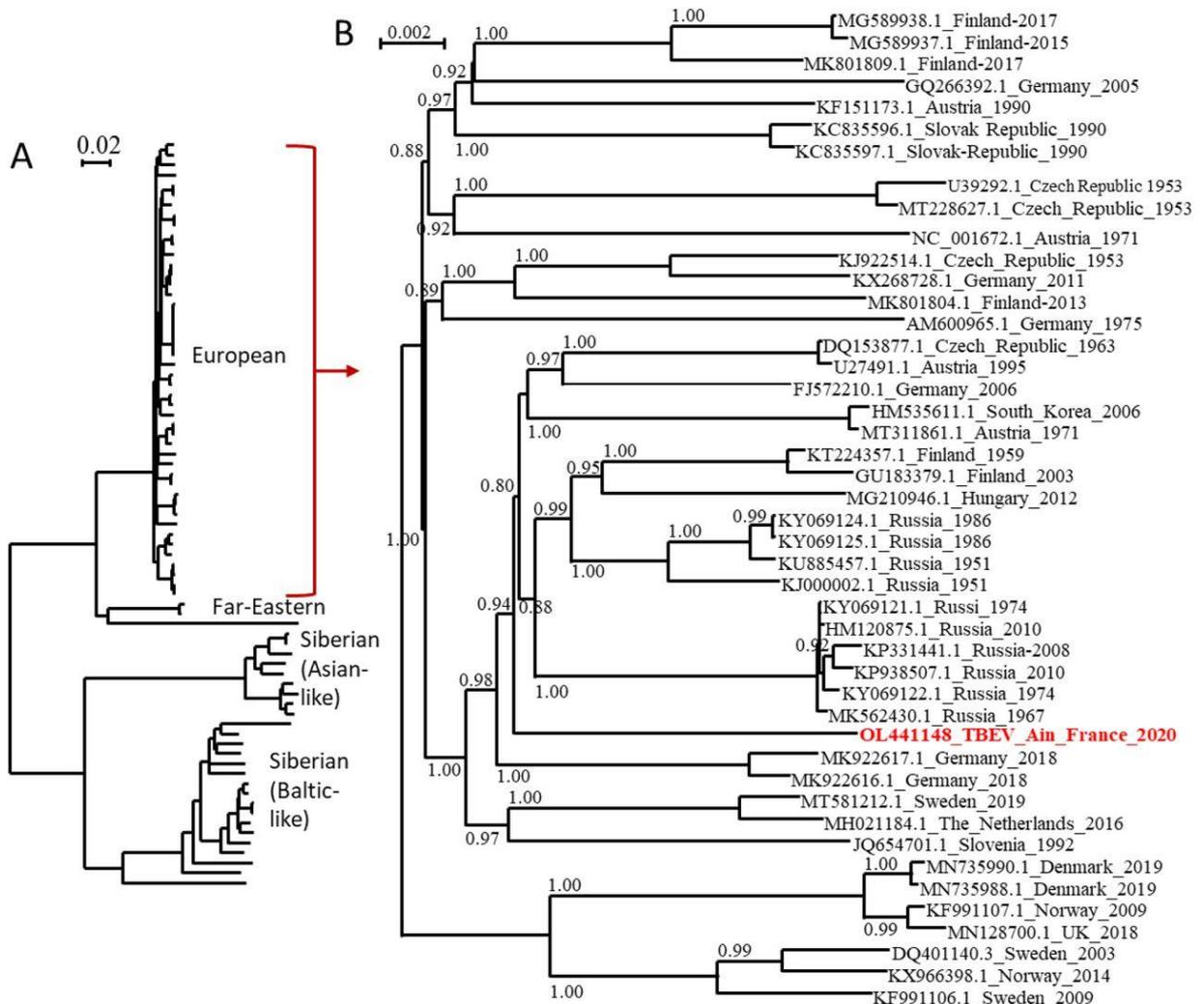


Figure 31 : Mise en évidence d'une nouvelle souche virale du TBEV grâce au séquençage génomique du matériel viral prélevé lors des différentes investigations épidémiologiques d'après (Gonzalez *et al.*, 2022)

Ce premier foyer alimentaire a ainsi permis la **découverte d'une nouvelle souche de TBEV, appelée OL441148_TBEV_Ain_France_2020**, appartenant au sous-type Européen (Eu).

Son analyse phylogénétique, notamment de la séquence nucléotidique de la région codant pour la protéine NS5, a révélé que le pourcentage d'identité de cette région par rapport aux souches virales du TBEV varie selon leur région géographique de provenance. Plus précisément, ce pourcentage d'identité varie entre 98 et 98,07% par rapport à des souches isolées en Russie, en Autriche, en République tchèque et aux Pays-Bas. Elle atteint 99,30% par rapport à une souche isolée en Allemagne en 2018.

(Gonzalez *et al.*, 2022) concluent que la nouvelle souche OL441148_TBEV_Ain_France_2020, découverte dans le contexte de cette anadémie, est la plus apparentée parmi celles connues en France aux souches de TBEV récemment découvertes dans les pays voisins, et notamment en Allemagne.

La Figure 32 présentée sur la page suivante reprend de manière détaillée l'ensemble de la chronologie de ce premier foyer historique.

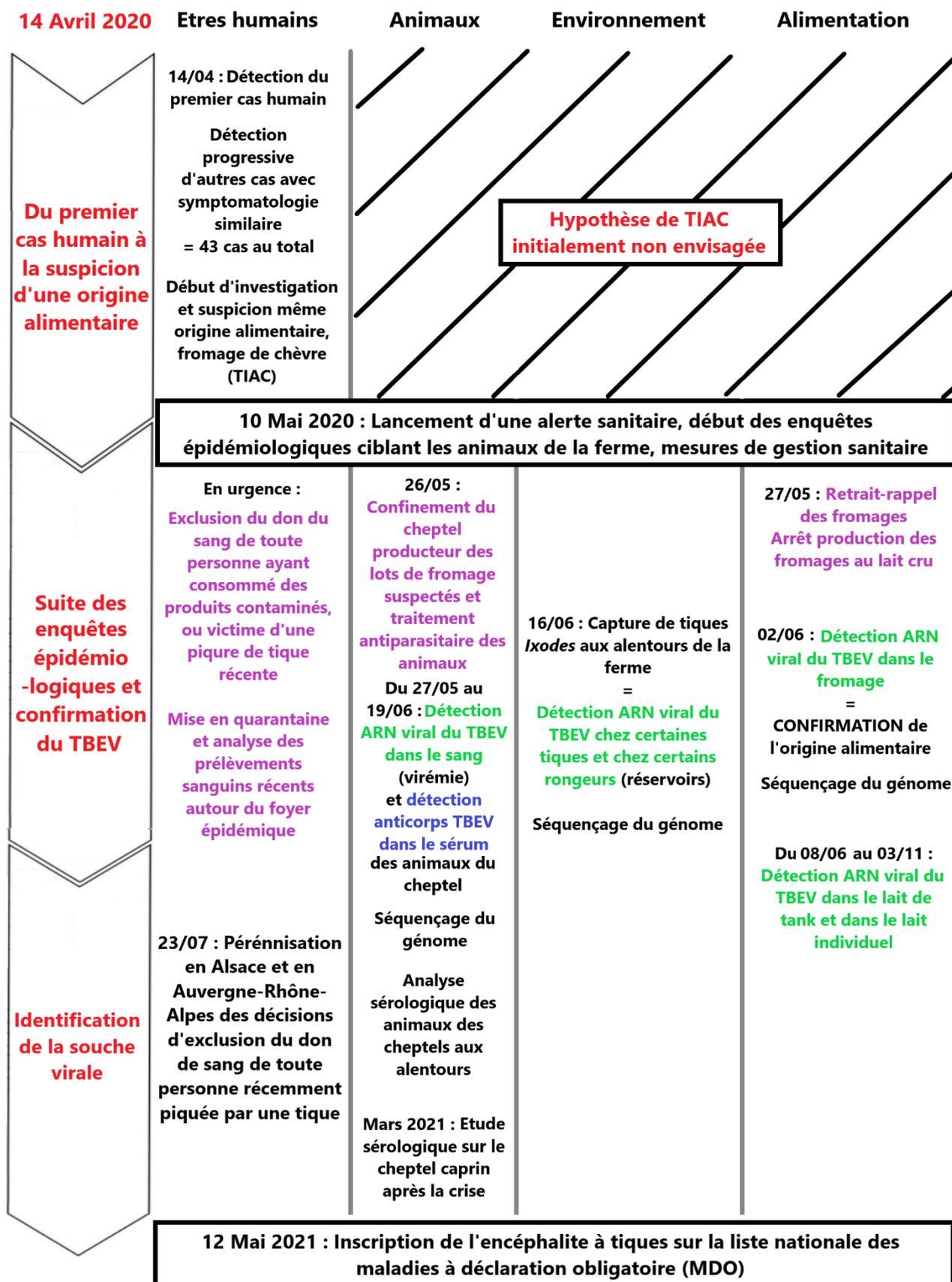


Figure 32 : Frise chronologique détaillée des événements majeurs du premier foyer humain de TBE d'origine alimentaire en France, création personnelle d'après (Gonzalez *et al.*, 2022)

3. Ce premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France, une TIAC lançeuse d'alerte à l'échelle nationale : que peut-on en retenir ?

Le foyer de TBE d'origine alimentaire, survenu suite à la consommation de fromages de chèvre au lait cru dans le département de l'Ain en 2020, constitue un **évènement clé dans la prise en compte et dans l'approche de cette arbovirose émergente en France**. Les 43 patients malades, dont un est décédé, ont fait office de révélateurs de la circulation à bas bruit du TBEV dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, révélant la méconnaissance des pouvoirs publics et des experts scientifiques quant à la situation épidémiologique de la TBE à l'échelle nationale.

Il apparaît pertinent de mentionner **l'impact de la pandémie de la COVID-19** sur la survenue de ce foyer. La COVID-19 a favorisé les systèmes alimentaires alternatifs et locaux tels que les circuits-courts dans de nombreux pays (Nemes *et al.*, 2021). En France, les mesures sanitaires exceptionnelles telles que le confinement de la population ont très certainement joué un rôle en favorisant des circuits-courts parmi les modes de consommation alimentaires. Le confinement aurait ainsi pu conduire à **privilégier l'achat par un nombre accru de consommateurs autochtones de ces fromages locaux** infectés par le TBEV, amplifiant la gravité de cette TIAC et sa visibilité du fait de la survenue de l'anadémie dans une zone très restreinte.

Cet épisode inédit, surprenant a priori tant par sa localisation, son importance et son mode de contamination, a constitué ainsi un **signal d'alerte auprès des autorités publiques**. Cette TIAC a en effet mis en évidence les **lacunes nationales en matière de surveillance de la TBE**, et a été indubitablement **motrice vis-à-vis de l'initiative de l'inscription en 2021 de la TBE dans la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO)**, visant à renforcer le système d'épidémiologie-surveillance français.

« **Parmi les circonstances d'exposition, il apparaît que la consommation de lait cru et de fromages à base de lait cru joue un rôle plus important que reconnu précédemment** » (HCSP, 2023a). Cette phrase présente dans l'actualisation du 7 août 2023 de l'avis du HCSP du 23 juillet 2020 sur la TBE déjà évoqué précédemment illustre l'importance que ce foyer a pu jouer dans la prise de conscience collective de l'importance sous-estimée jusqu'alors de la voie alimentaire.

Outre les avancées en termes de surveillance épidémiologique, ce premier foyer de TBE par voie alimentaire en France est également **remarquable par sa gestion sanitaire**. En effet, il constitue un exemple de gestion par un ensemble d'acteurs de la santé globale comprenant la santé humaine, animale et environnementale. Dès que l'hypothèse d'une source alimentaire a été envisagée, une collaboration efficiente et intégrée à une approche *One Health* s'est mise en place, avec comme but commun celui de confirmer la source de contamination le plus rapidement possible afin de mettre en place des mesures de gestion *ad hoc*.

Ce foyer a ainsi été l'opportunité de rapprocher des acteurs n'ayant pas toujours des contacts réguliers, et donc de permettre qu'ils se connaissent mieux, ce qui est de nature à permettre un gain en réactivité et en efficience en cas de futures crises sanitaires qui nécessiteraient une approche *One Health*.

Notons également les mesures de gestion sanitaire préventives avant même la confirmation de la nature du danger et de sa source ainsi que la communication fréquente avec le grand public sur l'évolution de la situation, témoignant de l'efficacité globale de la gestion de ce foyer.

Ce premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France a permis de **tirer de nombreuses leçons**, tant sur sa gestion que sur les politiques publiques en matière de prévention et d'épidémiologie vis-à-vis de cette maladie d'intérêt majeur en santé publique. Il confirme **l'émergence de cette arbovirose à l'échelle nationale en attestant du fait que la TBE est présente en France dans des zones jusqu'alors considérées comme indemnes**.

Les systèmes d'épidémiologie-surveillance et les politiques publiques de prévention de la TBE à l'échelle européenne et française apparaissent ainsi comme les deux axes d'approche essentiels qu'il est nécessaire d'étudier en détail dans une dernière partie.

Troisième partie : Les systèmes d'épidémiologie-surveillance et de prévention de l'encéphalite à tiques actuellement en place en Europe et en France

1. L'épidémiologie-surveillance de la TBE : une centralisation de la gestion à différents niveaux

1. Échelle européenne

1. Le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)

1. Présentation et missions

Le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) est une agence de l'Union européenne (UE) fondée en 2005, ayant son siège à Stockholm, en Suède. L'ECDC a pour mission principale **d'améliorer la capacité de l'UE à prévenir, à détecter et à répondre aux enjeux que représentent les maladies infectieuses humaines pour la santé publique à l'échelle européenne**. Cette agence collabore étroitement avec les 27 États membres (EM) de l'UE, la Norvège et l'Islande (tous regroupés sous le terme Europe par la suite, comme indiqué en première partie) mais aussi avec les institutions internationales et les partenaires du secteur de la santé pour coordonner les efforts en matière de prévention et de contrôle des maladies infectieuses affectant les êtres humains.

Les missions de l'ECDC sont multiples et comprennent notamment (ECDC, 2010) :

- **La surveillance épidémiologique accrue au niveau européen de 60 maladies infectieuses humaines** comprenant des maladies vectorielles (dont la TBE), des zoonoses d'origine alimentaire (dont la TBE) ou non, des maladies respiratoires (dont la COVID-19), des infections nosocomiales, des infections sexuellement transmissibles et bien d'autres ;
- **L'amélioration du maillage et des compétences des laboratoires** afin de renforcer l'épidémiologie-surveillance microbiologique et moléculaire à l'échelle européenne ;
- **La formation de professionnels aux enjeux de santé publique** pour renforcer les capacités des pays européens en matière d'épidémiologie-surveillance et de gestion des urgences sanitaires en lien avec les maladies infectieuses humaines ;
- **L'évaluation des risques et l'identification des populations à risque** vis-à-vis de ces maladies infectieuses humaines ;
- **Le soutien à la préparation et à la réponse aux épidémies des maladies infectieuses humaines sur le territoire européen** en favorisant la coopération transfrontalière dans la gestion des situations d'urgence et en encourageant l'échange de meilleures pratiques pour gagner en efficacité lors des crises ;

- **L'expertise scientifique auprès des décideurs politiques et des instances européennes**, afin de leur fournir des synthèses régulières des données scientifiques actualisées fondées sur des faits concernant les maladies infectieuses humaines faisant l'objet d'une surveillance épidémiologique ;
- **La sensibilisation des populations européennes** aux enjeux des maladies infectieuses humaines et notamment leur prévention, via des campagnes d'information et des initiatives éducatives par exemple ;
- **La contribution à la mise en œuvre de stratégies communes de prévention** à l'échelle communautaire.

L'ECDC a un **rôle essentiel dans le renforcement des capacités nationales en matière de santé publique**, offrant une expertise technique, des formations et des mécanismes de collaboration entre les autorités sanitaires. Par le biais de son action proactive, l'ECDC favorise la coopération transfrontalière, encourage l'échange de meilleures pratiques et contribue à la mise en œuvre de stratégies communes de prévention vis-à-vis des maladies infectieuses humaines.

En agissant comme un centre de référence pour la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses humaines, l'ECDC joue un **rôle clé dans la protection de la santé des citoyens européens**, assurant une réponse collective, coordonnée et efficace face aux défis sanitaires que représentent les maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes comme la TBE.

Enfin, l'ECDC développe des **outils de surveillance innovants** pour renforcer l'efficacité de son système d'épidémiologie-surveillance des maladies infectieuses humaines. Le premier système européen de surveillance appelé « The European Surveillance System » (TESSy) a été lancé en 2008. Depuis, de nombreuses améliorations ont été apportées. On peut notamment citer **EpiPulse**, un système en ligne lancé en juin 2021 regroupant d'anciennes plateformes de surveillance indépendantes, permettant aux autorités nationales de santé publique de chaque pays de collecter, d'analyser et de partager leurs données à l'échelle européenne. Cela permet un gain d'efficacité dans la surveillance et la gestion des maladies infectieuses, y compris en période de crise, dans une approche pluridisciplinaire et collaborative *One Health* (ECDC, 2021). **The Surveillance Atlas of Infectious Diseases** en est un autre exemple, permettant à toute personne le désirant d'avoir accès aux données de surveillance épidémiologique les plus récentes sur les maladies infectieuses humaines à l'échelle européenne et de générer des productions graphiques (cartes, tableaux, courbes...) (ECDC, 2023e).

2. Les limites de l'épidémiologie-surveillance de la TBE par l'ECDC au sein de l'Europe

Un état des lieux synthétique de la situation épidémiologique de l'Europe et de la France vis-à-vis de la TBE a été présenté dans la première partie de ce manuscrit.

Comme précisé dans la première partie, ce n'est **qu'à partir de 2012 que l'ECDC a commencé à mettre en place une surveillance épidémiologique de la TBE à l'échelle européenne**, et ce par le biais d'un règlement de l'UE actualisé en 2018 (Commission européenne, 2018, 2012) permettant de définir les cas probables, les cas confirmés et les critères de diagnostic de la TBE présentés dans le Tableau 11.

Cette étape était indispensable afin **d'uniformiser à l'échelle de l'Europe** les résultats de laboratoire nécessaires pour conclure à un diagnostic de TBE et ainsi surveiller sur une même base cette maladie infectieuse émergente. Cela permet une meilleure évaluation de la situation

épidémiologique de la TBE dans chaque pays mais également de pouvoir comparer les différents États vis-à-vis de la TBE au sein de l'Europe.

L'ECDC publie régulièrement les systèmes d'épidémiologie-surveillance mis en place dans chaque pays en Europe pour l'ensemble des maladies infectieuses faisant l'objet d'une surveillance. L'**Annexe 4** détaille plus spécifiquement les systèmes d'épidémiologie-surveillance nationaux vis-à-vis de la TBE mis en œuvre en 2020 par tous les pays d'Europe (ECDC, 2023d).

Cela permet notamment de bénéficier d'informations sur :

- Le caractère obligatoire ou non de la déclaration d'un cas de TBE à l'échelle nationale ;
- L'exhaustivité du système d'épidémiologie-surveillance pratiqué ;
- Le caractère passif ou actif de la surveillance ;
- Les acteurs intervenant dans la déclaration : médecins, laboratoires, hôpitaux, autres.

Il apparaît que **tous les pays d'Europe ne respectent pas les critères réglementaires** définissant ce qu'est un cas de TBE et les critères de laboratoire retenus pour confirmer le diagnostic.

On recense notamment :

- 4 pays (Belgique, Croatie, Danemark et Pays-Bas) sur 28 soit plus de **14% des pays en Europe qui n'ont pas d'obligation de notification de leurs cas de TBE (ou pas d'information) à l'échelle nationale. La déclaration se fait sur la base du volontariat ;**
- 6 pays (Allemagne, Croatie, Danemark, France, Italie et Malte) sur 28 soit plus de **21% des pays qui n'utilisent pas les critères officiels de diagnostic d'un cas de TBE définis par l'ECDC** dans les règlements de l'UE de 2012 ou de 2018.

La France utilise par exemple dans ses critères cliniques de diagnostic de TBE la présence d'un syndrome infectieux non neurologique, comme indiqué dans l'**Annexe 5** correspondant à la fiche de déclaration de la TBE (qui est une MDO) par les professionnels de santé. Or seuls les symptômes d'une inflammation du système nerveux central (méningite, méningoencéphalite, encéphalomyélite, encéphaloradiculite...) sont inscrits dans les critères cliniques officiels établis par l'ECDC (cf Tableau 11), ce qui témoigne du **non-respect de la France de ces critères**. Cette entorse vis-à-vis de ces critères pourrait cependant relever d'une préoccupation de la France de ne pas sous-estimer le nombre de cas cliniques de TBE, étant donné la pluralité des présentations cliniques de la TBE et de son caractère fréquemment bénin pour ce qui est du sous-type Européen. Compte tenu de l'expansion actuelle des cas de TBE en Europe occidentale, **il y a lieu de s'interroger sur la pertinence des critères actuels préconisés par l'ECDC.**

Ces observations représentent une **limite majeure de l'épidémiologie-surveillance de la TBE en Europe.**

De plus, certains pays en Europe ont des **systèmes d'épidémiologie-surveillance de la TBE ne couvrant pas l'ensemble des zones géographiques du pays**. C'est notamment le cas de la Roumanie, où la surveillance est limitée aux zones à risque élevé de TBE, soit seulement 11 comtés sur 41. Les autres régions non surveillées sont ainsi potentiellement incorrectement classifiées comme étant indemnes (Kunze *et al.*, 2022).

Le caractère passif ou actif de l'épidémiologie-surveillance est également un facteur important à prendre en compte, car cela **impacte fortement l'exhaustivité** des données remontées à l'ECDC. D'après l'**Annexe 4**, seuls 3 pays (Belgique, République tchèque et Slovaquie) ont un système de surveillance actif vis-à-vis de la TBE.

Ces limites (non exhaustives) de l'épidémiologie-surveillance de la TBE en Europe témoignent ainsi de la **nécessité de considérer ces données avec une certaine prudence**, étant donné qu'elles sont *de facto* incomplètes voire erronées, compte tenu du non-respect par certains pays des critères officiels définis par l'ECDC (et pour les critères cliniques, du risque qu'ils induisent une sous-estimation du nombre de cas). Ce n'est pas sans conséquence sur les recommandations en matière de prévention et sur les politiques publiques mises en œuvre par certains pays pour lutter contre la TBE, qui sont en partie fondées sur l'expertise scientifique de l'ECDC, étant donné ces limites concernant l'épidémiologie-surveillance.

Il convient enfin de rappeler que les cas humains sont des révélateurs de la circulation à bas bruit du TBEV. A cet effet, l'épidémiologie-surveillance de la TBE reposant sur les cas diagnostiqués au sein des pays européens se doit d'être complétée par une épidémiologie-surveillance de la circulation de l'agent pathogène au sein de ses nombreux hôtes de persistance dont les vecteurs que sont les tiques, majoritairement du genre *Ixodes*. L'ECDC a ainsi mis en place des réseaux de surveillance des tiques en Europe, dont un exemple est le projet VectorNet, qui sera développé dans la sous-partie 1.1.4 de cette troisième partie.

3. Les perspectives d'amélioration de l'épidémiologie-surveillance de la TBE par l'ECDC au sein de l'Europe

L'épidémiologie-surveillance de la TBE en Europe présentant des limites, (Kunze *et al.*, 2022) proposent les améliorations suivantes :

- **L'utilisation d'une même définition d'un cas de TBE par l'ensemble des pays d'Europe** (UE, Norvège, Islande). L'uniformisation de la définition, figurant dans le règlement de l'UE de 2018, constitue une première étape clé afin de rendre les données comparables entre ces pays. Cette recommandation pourrait prendre la forme d'une adhésion de l'ECDC aux critères choisis par la France et cinq autres pays européens, ce qui nécessiterait un amendement du règlement de l'UE de 2018, ou sinon l'adhésion de ces six pays aux critères officiels de l'ECDC ;
- **La recherche systématique du TBEV** pour tout cas de méningite et/ou encéphalite non septique pour lesquels aucune étiologie n'a été mise en évidence, pour tout patient présentant une hyperthermie non élucidée (ce qui correspond à l'un des critères français) et/ou des symptômes du système nerveux central et qui a séjourné dans une zone endémique et/ou qui a été piqué par une tique ;
- **L'amélioration du maillage et le financement de laboratoires** pouvant réaliser les examens microbiologiques et moléculaires pour le diagnostic d'une TBE ;
- **L'implémentation d'une surveillance épidémiologique active vis-à-vis de la TBE et vis-à-vis de l'activité des tiques du genre *Ixodes* dans tous les pays européens**, sans négliger de zones géographiques au sein de ces derniers. Une alternative suggérée, moins coûteuse, serait d'instaurer une **surveillance épidémiologique des espèces sentinelles** du TBEV dans les zones endémiques uniquement.

D'autres pistes d'action pourraient être de :

- **Rendre obligatoire la déclaration de tout cas de TBE dans l'ensemble des pays d'Europe**, ce qui n'est pas le cas de quatre pays actuellement (Belgique, Croatie, Danemark et Pays-Bas) comme annoncé précédemment ;
- **Former davantage les professionnels de santé à diagnostiquer une TBE**, à se tenir au courant de la situation épidémiologique vis-à-vis de la TBE au sein du territoire dans lequel ils exercent.

L'ensemble de ces mesures proposées a pour objectif commun **d'améliorer l'efficacité et l'exhaustivité des systèmes d'épidémiologie-surveillance** mis en place pour la TBE et pour l'activité des tiques du genre *Ixodes*.

Par ailleurs, ces propositions ont également pour objectif **d'évaluer correctement les zones à risque de TBE** pour la population européenne, grâce à des données précises et comparables, ce qui n'est pas le cas actuellement. Une évaluation correcte des risques est nécessaire afin que les pouvoirs publics puissent émettre des recommandations adaptées de gestion du risque.

2. L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)

L'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), est une agence de l'UE fondée en 2002, ayant son siège à Parme, en Italie. Son principal objectif est **d'évaluer et de garantir la sécurité sanitaire des aliments** (comprenant les denrées alimentaires, les aliments pour animaux, ainsi que les substances destinées à être utilisées dans l'alimentation humaine et animale) sur **l'ensemble de la chaîne alimentaire (« de la ferme à la table »)**, et ce à l'échelle européenne.

Pour atteindre cet objectif, l'EFSA collecte, analyse et communique des informations scientifiques indépendantes sur les **risques associés à la chaîne alimentaire**. Elle évalue les produits chimiques, les additifs alimentaires, les organismes génétiquement modifiés et les contaminants présents dans les aliments.

L'agence collabore étroitement avec d'autres institutions européennes, les autorités nationales, et les parties prenantes du secteur alimentaire pour assurer une **approche intégrée** en matière de sécurité sanitaire des aliments au sein de l'UE, mêlant **évaluation du risque et recommandations de gestion du risque**. Elle **fournit son expertise scientifique** à ces institutions en leur communiquant les données scientifiques les plus récentes afin que les décideurs politiques aient des avis scientifiques indépendants et transparents pour pouvoir prendre leurs décisions.

Elle joue également un rôle clé dans la communication sur les risques alimentaires auprès des citoyens européens et œuvre pour **favoriser la confiance des consommateurs** envers leur alimentation (EFSA, 2024b).

L'EFSA joue ainsi un rôle essentiel dans la santé publique des consommateurs. Il s'agit d'un acteur clé dans la **surveillance épidémiologique et la gestion des zoonoses d'origine alimentaire, dont la TBE**. Dans l'UE, plus de **350 000 cas humains sont signalés chaque année** mais le nombre réel de cas est probablement beaucoup plus élevé en lien avec la sous-estimation des notifications des cas (EFSA, 2023). L'agence publie annuellement un état des lieux des zoonoses d'origine alimentaire au sein de l'UE, en collaboration avec l'ECDC, dans le cadre d'une approche *One Health* (ECDC et EFSA, 2023).

3. Le Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF), un système européen de surveillance et de gestion des alertes alimentaires

Le **Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF)** est un système d'alerte créé en 1979, formalisé en 2002, permettant de faciliter l'échange d'informations entre les autorités des pays membres de l'UE et la Commission européenne, en matière de sécurité sanitaire des aliments. Il recense toutes les alertes alimentaires notifiées ainsi que les décisions prises par les pays membres. Il permet un gain en efficacité lors des crises alimentaires transfrontalières, et est accessible aux consommateurs depuis 2014 (Commission européenne, 2024). En France, la mission des urgences sanitaires (MUS) située à la DGAL au sein du ministère de l'agriculture est l'autorité nationale chargée de notifier le RASFF des alertes alimentaires françaises.

4. Le projet VectorNet, fruit d'une collaboration entre l'EFSA et l'ECDC, pour une surveillance vectorielle dont celle des tiques du genre *Ixodes*

VectorNet est un projet créé en 2014, fruit d'une collaboration entre l'ECDC et l'EFSA. Il s'agit d'un réseau européen composé d'entomologistes et d'experts en santé publique qui vise à **collecter, à partager et à analyser des données sur les vecteurs et sur les maladies à transmission vectorielle ayant un intérêt médical et/ou vétérinaire**. Il s'inscrit dans la continuité d'un précédent réseau européen appelé VBORNET créé en 2009 par l'ECDC (ECDC, 2023a ; Schaffner *et al.*, 2016).

Le réseau permet une collaboration et le partage de données entre les différents pays d'Europe et certains pays volontaires du bassin méditerranéen, avec pour objectif principal d'améliorer la surveillance épidémiologique des maladies à transmission vectorielle, par le biais des vecteurs. En intégrant pleinement l'étude des vecteurs et de l'environnement dans le but de garantir la santé publique globale, VectorNet constitue une **approche collaborative, intégrée au cœur de l'approche *One Health***. Il constitue également une **expertise technique pour l'EFSA et l'ECDC** concernant ces sujets, et contribue à **améliorer les capacités de l'Europe** (UE, Islande, Norvège) **à se préparer face à cet important enjeu de santé publique**. Cette préparation passe par une évaluation des risques, la mise en place de stratégies de prévention et d'actions de réponse.

VectorNet recueille **des données sur la distribution géographique des vecteurs**, ainsi que des informations sur les agents pathogènes qu'ils peuvent transporter. Les vecteurs faisant l'objet d'une surveillance par VectorNet sont **les tiques et certains insectes diptères, dont les moustiques et les phlébotomes**. Actuellement les données disponibles **concernent plus de 40 espèces de vecteurs** appartenant à ces deux ordres.

De nombreuses cartes géographiques sur la distribution des vecteurs, faisant l'objet d'une réactualisation fréquente, sont disponibles sur le site internet de l'ECDC. Les Figures 10 et 11 de la première partie indiquant la distribution géographique du vecteur *Ixodes ricinus* en Europe sont des exemples de productions du réseau VectorNet.

Au-delà de la distribution géographique, VectorNet réalise des **états des lieux de la surveillance épidémiologique des vecteurs en Europe**. Pour ce faire, le réseau a établi une grille permettant d'évaluer la **force et la qualité du système de surveillance des vecteurs** mis en place dans chacun des pays, allant jusqu'à l'échelle infra-nationale.

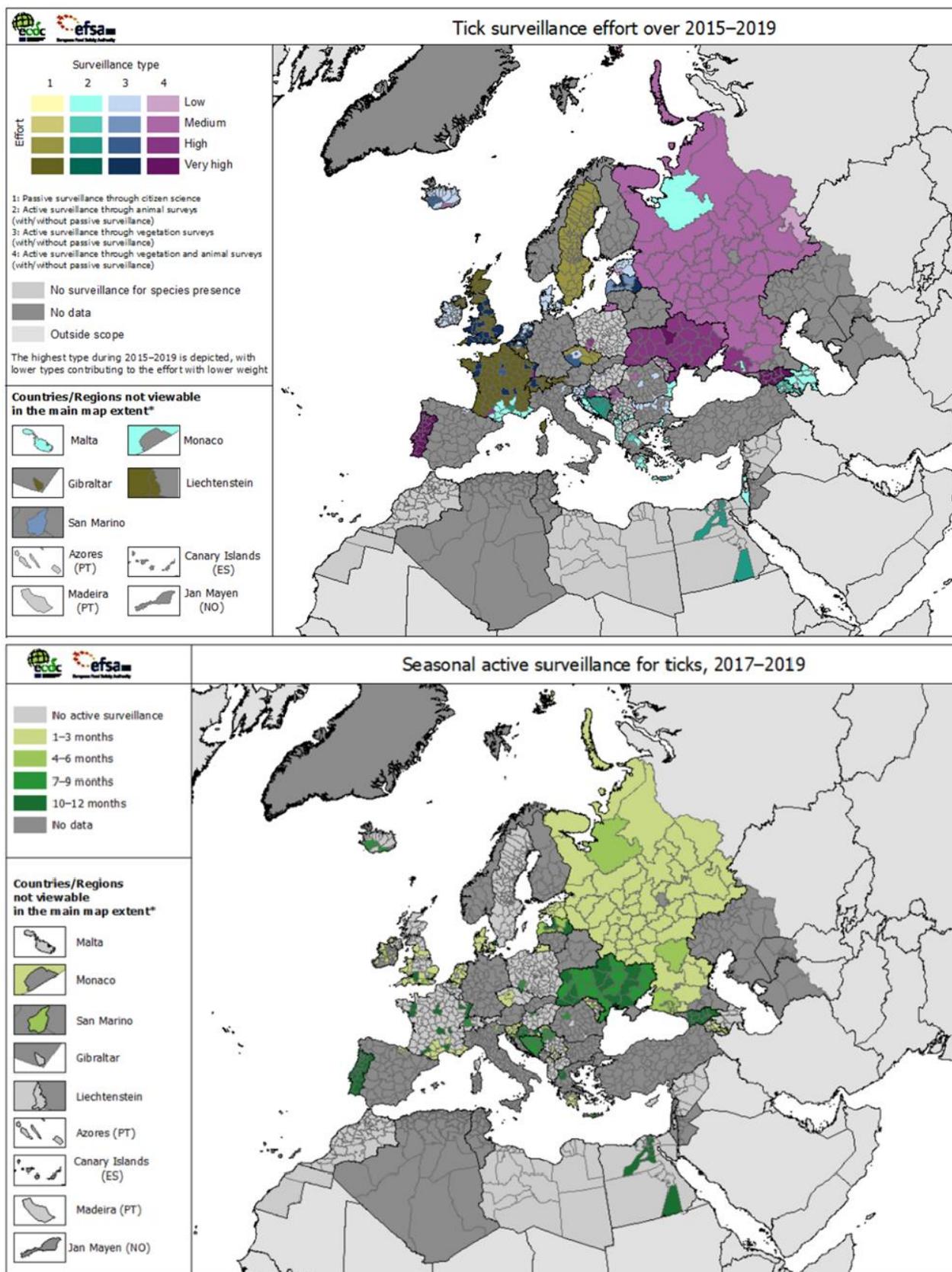


Figure 33 : État des lieux de la qualité de la surveillance épidémiologique des tiques en Europe entre 2015 et 2019 (en haut) ; État des lieux de la qualité de la surveillance épidémiologique active saisonnière des tiques en Europe entre 2017 et 2019 (en bas) d'après (ECDC et EFSA, 2021a, 2021b)

Cette grille d'évaluation qualitative prend en compte :

- **Le niveau de surveillance et ses modalités :**

- 1) Surveillance **passive** grâce à la participation des citoyens (science participative) ;
- 2) Surveillance **active** à travers des enquêtes chez les **animaux** (avec ou sans surveillance passive) ;
- 3) Surveillance **active** à travers des enquêtes dans la végétation (avec ou sans surveillance passive) ;
- 4) Surveillance **active** à travers des enquêtes portant à la fois sur les **animaux ET** la végétation (avec ou sans surveillance passive).

- **L'effort consacré à la surveillance** est gradué de 1 (faible) à 4 (très élevé)

La Figure 33 (haut) présentée sur la page précédente illustre la qualité de la surveillance épidémiologique des tiques (toutes espèces confondues) en Europe entre 2015 et 2019, et ce grâce à la grille d'évaluation établie par le réseau VectorNet.

Nous pouvons noter une forte disparité de la qualité de la surveillance ainsi que de la disponibilité de données entre les différents pays d'Europe.

- Concernant **la disponibilité de données de surveillance, traduisant la présence ou l'absence de surveillance épidémiologique des tiques** : des pays en Europe de l'Ouest notamment (Espagne, Allemagne, Italie par exemple) ne pratiquent pas de surveillance et certains pays comme la Pologne présentent de nombreuses régions sans données. Au contraire, **la plupart des pays d'Europe de l'Est mais également la France, le Royaume-Uni, le Portugal et la Norvège possèdent des systèmes de surveillance couvrant la plupart des régions du pays** ;
- Concernant **la force des systèmes de surveillance** : **la surveillance épidémiologique tend à être passive dans la majorité des pays**, traduisant une faiblesse à l'échelle européenne. Certains pays d'Europe de l'Est comme les pays baltes, mais également le Portugal, disposent au contraire d'un système de surveillance de bonne qualité, plutôt actif.

Globalement, la **surveillance épidémiologique des tiques en Europe est encore lacunaire, très hétérogène** et parmi les pays qui la pratiquent, nombre d'entre eux possèdent un système de surveillance passif, de plus faible qualité. Cela témoigne d'une surveillance communautaire perfectible. Néanmoins, **certains pays, notamment d'Europe de l'Est, ainsi que le Portugal, possèdent des systèmes de surveillance de très bonne qualité**, couvrant l'ensemble du territoire national.

Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer en partie par **l'hétérogénéité de l'endémicité des agents pathogènes transmis par les tiques en Europe**. En prenant l'exemple de la TBE, nous avons vu dans la première partie que l'Europe de l'Est est la région où l'incidence de la TBE est la plus élevée, traduisant une place importante de la TBE dans les enjeux de santé publique de ces pays. Ils seraient ainsi plus enclins à optimiser leurs systèmes de surveillance épidémiologique des tiques.

La Figure 33 (bas) se concentre sur la qualité de la surveillance épidémiologique active des tiques en Europe entre 2017 et 2019. Il est également possible de constater une **grande disparité entre les pays sur la durée consacrée chaque année à cette surveillance active**. Le Portugal est un des rares pays en Europe à pratiquer une surveillance active sur presque l'entièreté de l'année.

En bilan, la **surveillance épidémiologique des tiques en Europe est très hétérogène** selon les pays, à la fois en termes de disponibilité des données et de qualité (étant majoritairement passive). Une **amélioration de cette surveillance est souhaitable** afin d'approfondir les connaissances des pays sur les zones endémiques du TBEV, et *in fine* de **permettre aux pouvoirs publics d'émettre des recommandations de prévention adaptées au risque local pour les populations**, dans un objectif commun de préserver la santé publique à l'échelle européenne.

2. En France

1. Santé publique France (SPF), acteur central de l'épidémiologie-surveillance en santé humaine, notamment depuis la classification de la TBE comme maladie à déclaration obligatoire (MDO) depuis mai 2021

L'Agence nationale de santé publique, aussi connue sous le nom de **Santé publique France (SPF)**, est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Il s'agit d'une agence **fondée en 2016, née du regroupement de quatre organismes** : l'Institut de Veille Sanitaire (INVS), l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), l'Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS) et le groupement d'intérêt public addiction, drogue, alcool info service (ADALIS).

SPF est un centre de référence en santé publique et une agence d'expertise scientifique, qui a pour mission **d'améliorer et de protéger la santé des populations**. Cette mission s'articule autour de **trois axes majeurs : anticiper, comprendre et agir** (Santé publique France, 2023c) :

- **Anticiper : assurer la mise en œuvre d'un système national de veille et de surveillance afin de détecter et d'anticiper les risques sanitaires** et d'apporter les éléments de décision aux décideurs publics et aux institutions qui le nécessitent ;
- **Comprendre : améliorer la connaissance sur l'état de santé de la population, les comportements, les risques pour la santé** et concevoir les stratégies d'intervention en prévention et promotion de la santé ;
- **Agir : promouvoir la santé** (par la communication, par l'éducation, par la prévention), **agir sur les environnements, expérimenter et mettre en œuvre les programmes de prévention, répondre aux crises sanitaires**.

En tant qu'agence scientifique et d'expertise du champ sanitaire indépendante, SPF a ainsi en charge comme grandes thématiques de la santé publique (Santé publique France, 2023c) :

- **L'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations ;**
- **La veille sur les risques sanitaires menaçant les populations ;**
- **La promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé**, en intégrant les inégalités sociales de santé ;
- **Le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé ;**

- **La préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires et le lancement de l'alerte sanitaire.**

SPF se positionne ainsi comme l'agence nationale de référence en matière de surveillance épidémiologique de la TBE, notamment depuis son **inscription sur la liste nationale des maladies à déclaration obligatoire (MDO) en mai 2021**.

En août 2023, on comptait **38 maladies figurant parmi la liste des MDO en France** : 36 maladies infectieuses (dont la TBE) et 2 maladies non-infectieuses (mésotéliomes et saturnisme chez les enfants mineurs).

Cette liste est amenée à évoluer dans le temps : l'inscription ou le retrait d'une maladie sur la liste des MDO se fait sur décision du ministre chargé de la santé par décret pris après avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (Santé publique France, 2021).

Au sein de la liste, on distingue deux groupes de MDO :

- 33 maladies qui nécessitent à la fois **une intervention urgente locale, nationale ou internationale ET une surveillance** pour la conduite et l'évaluation des politiques publiques. **La TBE en fait partie** ;
- 5 maladies pour lesquelles **seule une surveillance est nécessaire**. Il s'agit de l'infection par le VIH quel que soit le stade, de l'hépatite B aiguë, du tétanos et des mésotéliomes.

Dans le cas de la TBE, son inscription sur la liste des MDO en mai 2021 a été le résultat de **l'avis du HCSP du 5 juin 2020** relatif à l'inscription de l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire, dans un contexte d'« augmentation de l'incidence des cas de TBE dans quelques pays européens (Pays-Bas, Suisse) et, en France, du besoin de connaissances complémentaires pour définir une éventuelle politique de prévention » (HCSP, 2020a).

Le HCSP a recommandé à cet effet l'inscription de la TBE dans la liste des MDO, **en adoptant les définitions des cas de l'ECDC en y intégrant en plus pour les critères cliniques, la présence des formes non neurologiques** (fièvre, syndrome pseudo-grippal).

Cette phrase justifie la présence de ce critère supplémentaire dans la définition d'un cas de TBE en France, que l'on retrouve dans l'**Annexe 5** de ce manuscrit sur la fiche de déclaration d'un cas de TBE à compléter par les professionnels de santé. **Le non-respect par la France des définitions des cas de TBE mis en place par l'ECDC à l'échelle européenne**, qui a déjà été évoqué précédemment, prend ainsi origine dans cette recommandation du HCSP et pourrait poser la question de l'évolution des critères fixés par l'ECDC.

Cet avis recommande par ailleurs de mettre en œuvre une action de formation et de sensibilisation des médecins au risque et au diagnostic de la TBE, qui constitue une des pistes d'amélioration de la prévention vis-à-vis de la TBE et qui sera détaillée dans la sous-partie 2.3.3.

Cet avis du HCSP a ainsi permis l'inscription de la TBE parmi la liste des MDO en mai 2021, se traduisant par son ajout par décret dans l'article D3113-6 du code de la santé publique fixant la liste des MDO (Légifrance, 2021a, 2021b), abrogé en 2023 et remplacé par **l'article D3113-8 du code de la santé publique** (Légifrance, 2023a, 2023b).

La TBE figurant dans la liste des MDO faisant l'objet à la fois d'une surveillance et d'une intervention urgente en cas de besoin, l'article L3113-1 du code de la santé publique (Légifrance, 2020) précise

que les médecins et les responsables des services et laboratoires de biologie médicale publics et privés ont l'obligation de signaler :

- 1) A l'Agence régionale de santé (ARS) les cas de TBE nécessitant une intervention urgente locale, nationale ou internationale ;
- 2) A l'Agence nationale de santé publique (SPF) les cas de TBE

Ce texte législatif évoque ainsi **l'importance du rôle des ARS dans la gestion des cas de TBE**, comme précisé dans la deuxième partie sur la gestion du foyer de TBE dans l'Ain en 2020. Bien que n'ayant pas de rôle dans la surveillance épidémiologique, l'ARS travaille conjointement avec SPF pour garantir la santé publique de la population.

L'inscription de la TBE sur la liste nationale des MDO constitue un véritable tournant dans la surveillance épidémiologique de cette maladie émergente en France. Le premier foyer de TBE par voie alimentaire en France en 2020, détaillé dans la deuxième partie de ce travail, a probablement contribué à cette modification réglementaire.

SPF est un acteur central du dispositif de surveillance épidémiologique à l'échelle nationale, et a **publié en juillet 2023 son premier bilan des cas autochtones déclarés de TBE en France entre 2021 et 2023** depuis la classification de la TBE comme MDO, dont les résultats ont été présentés dans la première partie.

2. Le Centre National de Référence (CNR) Arbovirus et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Les chercheurs et les experts scientifiques ont une place essentielle dans la surveillance épidémiologique de la TBE en France.

Le Centre National de Référence (CNR) compétent pour le TBEV en santé humaine est le **CNR Arbovirus** situé à Marseille. Il possède de nombreuses missions (INSERM, 2024) :

- **Conseils scientifiques** auprès des professionnels de santé, des instances impliquées dans la santé publique en France (dont SPF, le HCSP, la DGS...) mais aussi à l'échelle européenne et internationale (l'ECDC, l'OMS...), d'autres laboratoires (dont l'Anses) ;
- **Surveillance épidémiologique** par sa contribution à l'investigation de cas groupés, aux réseaux de surveillance européens ou internationaux, à la veille internationale sur les arboviroses mais aussi à l'identification et la caractérisation des virus circulants (isolement et séquençage) ;
- **Déclaration d'alertes auprès de SPF** de tous les cas d'infection par un arbovirus et de tout évènement inhabituel ;
- **Recherche** notamment en développant de nouveaux outils de diagnostic et de dépistage.

Le Laboratoire National de Référence (LNR) compétent pour le TBEV en santé animale et en sécurité sanitaire des aliments est **l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)** situé à Maisons-Alfort.

L'Anses est un établissement public qui a été créé en 2010 par la fusion de deux agences sanitaires françaises : l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et l'Agence française de

sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). L'agence comprend 9 laboratoires de recherche et de référence répartis sur le territoire français et plus de 800 experts indépendants.

Placée sous la tutelle des ministères chargés de la santé, de l'agriculture, de l'environnement, du travail et de la consommation, elle a de missions très variées (Anses, 2024) :

- **Evaluation globale des risques** pour la santé humaine (alimentation, exposition environnementale et professionnelle...), animale et végétale ;
- **Examen des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM)** en évaluant l'efficacité et les risques que représentent les médicaments vétérinaires, les produits phytopharmaceutiques et les biocides notamment ;
- **Veille sanitaire et alerte** auprès des autres agences sanitaires (dont SPF), les services de l'État ainsi que les autorités et réseaux européens et internationaux. Elle participe notamment aux plateformes de surveillance épidémiologiques en santé animale, végétale et en sécurité de la chaîne alimentaire, qui seront présentées par la suite ;
- **Production d'expertise scientifique par la réalisation et le financement** des travaux de recherche, en lien avec les communautés scientifiques françaises et internationales. Elle fait progresser les connaissances et les méthodes scientifiques pour mieux protéger la santé humaine, animale et végétale.

L'Anses produit ainsi une information scientifique pluridisciplinaire, fiable et indépendante. De par son expertise scientifique, elle permet d'alimenter les réflexions et les décisions publiques, et elle contribue activement à la mise en place de mesures de prévention ou de protection efficaces pour les dangers qu'elle étudie.

Il existe depuis 2018 un **groupe de travail pérenne Vecteurs** qui émet des avis sur les maladies vectorielles, en auto-saisine ou à la demande du ministère de l'agriculture. Il a pour missions principales de réaliser des expertises collectives dans le domaine des vecteurs et de la lutte antivectorielle, de répondre aux besoins d'appuis scientifiques et techniques ponctuels des ministères dans ce domaine et de proposer des recommandations d'orientations de recherche.

Le CNR Arbovirus et l'Anses sont les deux laboratoires compétents pour le TBEV en France. Ils collaborent activement ensemble et ont un rôle crucial dans l'identification et le génotypage des souches de TBEV (à partir des aliments, de l'environnement et des patients, selon les prérogatives du laboratoire) comme l'a étayé la gestion du premier foyer de TBE d'origine alimentaire en France en 2020, détaillée dans la deuxième partie. Ils ont ainsi des missions similaires, complémentaires suivant l'approche *One Health* et participent à la surveillance épidémiologique de la TBE à l'échelle nationale et européenne grâce à leurs travaux.

3. Les plateformes d'épidémiosurveillance en santé animale (ESA) et de surveillance de la chaîne alimentaire (SCA)

Les **plateformes d'épidémiosurveillance en santé animale (ESA) et de surveillance de la chaîne alimentaire (SCA)** sont deux plateformes créées respectivement en 2011 et en 2018.

Elles apportent un appui méthodologique et opérationnel aux services compétents de l'État et aux autres gestionnaires de dispositifs de surveillance pour la **conception, le déploiement, l'animation, la valorisation et l'évaluation des dispositifs de surveillance sanitaire du**

territoire. Elles ont par ailleurs lancé en 2021 le groupe de travail « One Health » afin d'accroître leur approche intégrée et collaborative sur ce sujet.

Pour ce qui est de la TBE, la SCA et l'ESA ont principalement eu un rôle de veille sanitaire, notamment lors du foyer alimentaire de 2020, en sensibilisant leurs réseaux et en partageant les données épidémiologiques les plus récentes (Plateforme ESA, 2020 ; Plateforme SCA, 2020).

4. Le projet CLIMATICK (ex-CC-EID) et le programme CiTIQUE : des outils d'épidémiologie-surveillance active des tiques mêlant expertise scientifique, participation citoyenne et sensibilisation du grand public

Des projets à l'échelle nationale tels que le projet CLIMATICK (ex-CC-EID) et le programme CiTIQUE existent afin d'obtenir davantage de données épidémiologiques sur l'activité des tiques et aussi contribuer à la sensibilisation des citoyens. Elles viennent compléter les données des projets à l'échelle européenne, dont le projet VectorNet présenté précédemment.

Le projet CC-EID a été créé en 2014 par l'INRA (Institut national de la recherche agronomique, devenu en 2020 l'INRAe pour Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement). Ce projet mené pendant deux ans a eu pour objectif de créer un réseau de six observatoires de suivi des tiques en France hexagonale. Les chercheurs impliqués ont recueilli mensuellement des données en forêt et en zones boisées caractérisées par des climats variés (océaniques, continentaux, de plaine, de montagne...). Cela a permis de développer un modèle statistique afin d'établir des **cartes d'activité potentielle des tiques *Ixodes ricinus***, sur une base hebdomadaire et **en lien avec les variables météorologiques et climatiques** (ex : température et humidité) (INRAe, 2020a).

Le **projet CLIMATICK**, initié en 2018 (INRAe, 2020a), a pris la suite du projet CC-EID et étudie l'impact du changement climatique sur les tiques, en particulier *Ixodes ricinus* mais également *Hyalomma marginatum* (qui peuvent être infectées par le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, dont la présence était connue depuis quelques décennies en Corse, et récemment mis en évidence dans le sud de la France grâce à des collectes de tiques dans des élevages surtout de bovins mais aussi de chevaux) (Bernard *et al.*, 2024).

Le projet s'intéresse ainsi à **l'impact du changement climatique sur les populations de tiques**, et aux risques associés, notamment aux risques d'émergence de maladies sous les climats français, ainsi qu'aux **adaptations à envisager pour mieux gérer ces risques**. Il réalise de nombreuses productions graphiques telles que la répartition des habitats favorables à *I. ricinus* en France hexagonale, présentée dans la Figure 34 sur la page suivante.

Ces deux projets successifs permettent d'acquérir des connaissances sur les aires de répartition de ces vecteurs et alimentent l'épidémiologie-surveillance nationale et européenne sur l'activité des tiques.

CiTIQUE est un programme de recherche participative destiné à mieux connaître l'écologie des tiques et des agents pathogènes qu'elles transmettent, dans un but de prévention. Il s'agit d'une **collaboration entre chercheurs et citoyens**, qui contribue à leur sensibilisation et permet aux citoyens de participer à l'avancée des données scientifiques en matière de surveillance épidémiologique des tiques et des agents pathogènes qu'elles peuvent transmettre à l'être humain et aux animaux à l'échelle nationale (INRAe, 2024a).

Le programme comprend :

- La mise à disposition d'une **application sur smartphone, Signalement Tique**, sur laquelle les citoyens signalent leurs cas de piqûre, ainsi que les piqûres subies par leurs animaux ;
- La constitution d'une **tiquothèque** unique en Europe où sont conservées les tiques piqueuses envoyées par ces mêmes citoyens, par le biais de kits de collecte, à des fins d'analyse ;
- La constitution d'une **banque de données** qui fait le lien entre les différentes informations.

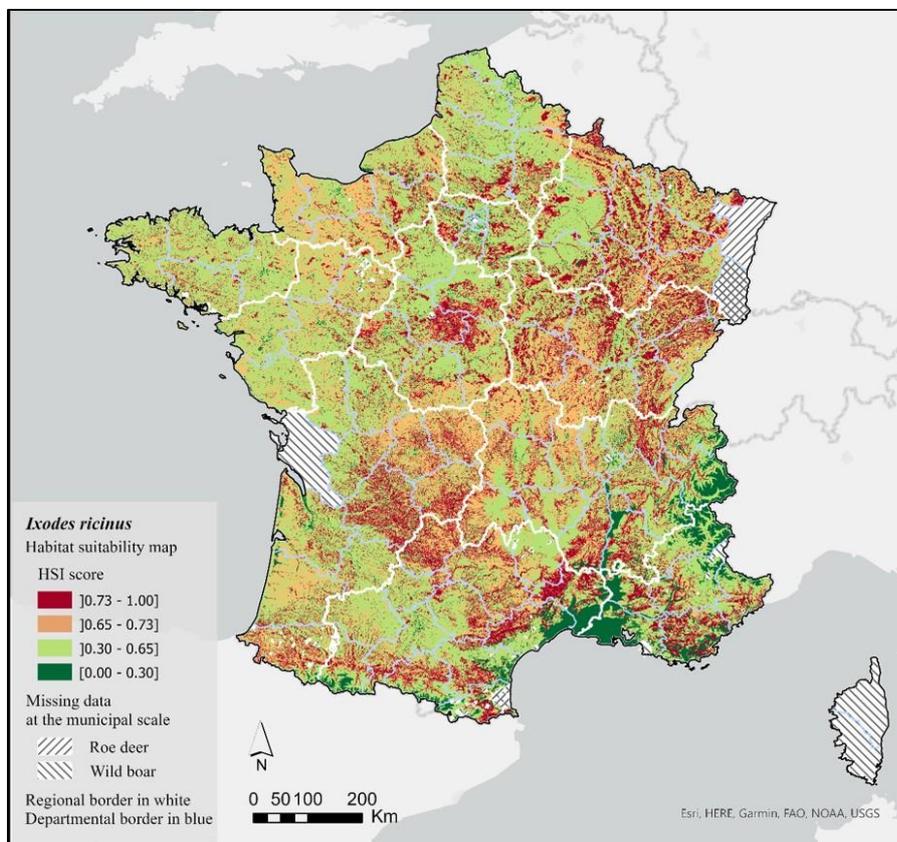


Figure 34 : Exemple de cartographie sur le score des habitats favorables à la tique *Ixodes ricinus* en France hexagonale, produite par le projet CLIMATICK d'après (Lebert *et al.*, 2022)

L'apport des citoyens se poursuit au-delà du signalement et de l'envoi des tiques. Depuis le début du projet CiTIQUE, les experts scientifiques accueillent des participants de tous horizons dans un laboratoire dédié, pour des stages en conditions réelles conduisant à de nouveaux résultats scientifiques. Il s'agit d'une mission permettant à la fois la participation du citoyen et sa sensibilisation à ces enjeux de santé publique et environnementale.

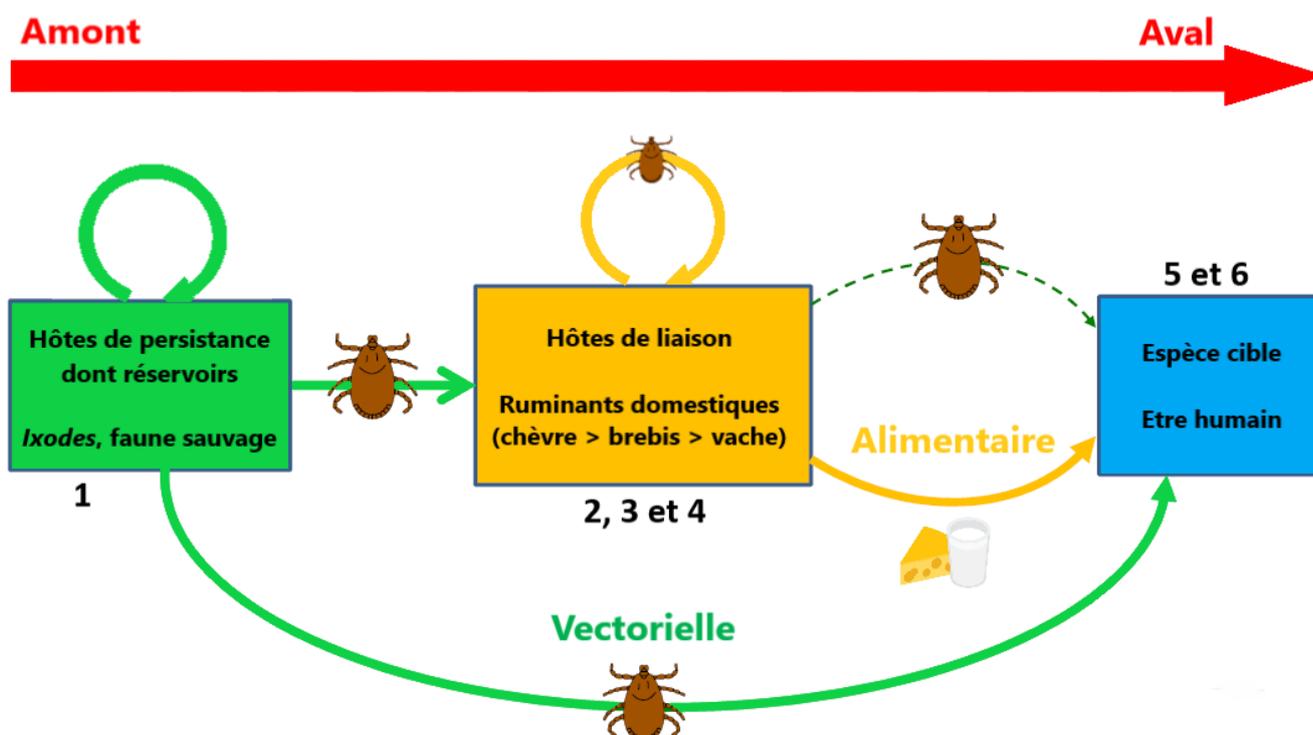
CiTIQUE est ainsi un **programme à double vocation** : la **collecte de nouvelles données scientifiques sur la répartition des tiques et leurs agents pathogènes en France**, contribuant à **l'amélioration du système d'épidémiologie nationale**, mais également la **sensibilisation des citoyens aux dangers auxquels exposent les tiques** et aux modes de prévention, grâce à des stages et des conseils. Ces conseils de prévention seront abordés dans la deuxième sous-partie qui suit. Ce programme comporte néanmoins certaines **limites**, car son bon fonctionnement est notamment tributaire de la connaissance de CiTIQUE par les citoyens et de leur volonté de s'impliquer en cas de piqûre (sur eux-mêmes et sur leur animal de compagnie).

2. Les politiques publiques de prévention de la TBE : état des lieux, évaluation, perspectives et discussions

En l'absence de traitement efficace contre la TBE, la prévention constitue l'unique axe d'approche pertinent pour combattre ce danger qui représente un enjeu majeur de santé publique.

1. Illustration des différents niveaux d'action théoriques de potentielles méthodes de lutte et de prévention

Il apparaît judicieux de présenter dans une même représentation schématique l'ensemble des différentes approches théoriques de prévention et de lutte, qui seront détaillées par la suite, afin d'en illustrer la diversité et la complémentarité.



1) Méthodes sanitaires qualitatives (maintien de la biodiversité, limiter l'introduction de nouvelles espèces, limiter les perturbations de l'écosystème...) et quantitatives (réduction des densités...)

2) Méthodes médicales : acaricides, répulsifs, vaccination anti-tiques ?

3) Méthodes sanitaires qualitatives : limiter le contact avec la faune sauvage (protection mangeoires et abreuvoirs, stocks aliments, lutte nuisibles, évitement zones à risque (rotations)) et quantitatives (réduction des densités...)

4) Méthodes sanitaires réglementaires : réglementation des maladies animales, contrôle des importations, dépistage/traitement des animaux (espèces sentinelles), traitement voire élimination des produits infectés...

5) Méthodes préventives non médicales : évitement des zones à risque, protection vestimentaire, inspection corporelle, sensibilisation et formation du grand public et des professionnels de santé

6) Méthodes préventives médicales : répulsifs, vaccination TBE

Figure 35 : Hypothèses de l'ensemble des méthodes théoriques de lutte et de prévention vis-à-vis du TBEV pouvant être utilisées pour la gestion du risque zoonotique posé par les voies vectorielle et alimentaire, et ce à l'échelle de tout le cycle épidémiologique du TBEV, d'après (Haddad, 2017)

La Figure 35 sur la page précédente met en avant le **continuum** présent de la faune sauvage, dont le vecteur (la tique du genre *Ixodes*), à l'être humain, espèce cible du TBEV. Elle fait apparaître le fait que des mesures théoriques de prévention et de lutte sont possibles à chaque compartiment de ce continuum, mais également au niveau des deux interfaces séparant ces compartiments.

Plus précisément on retrouve, de l'amont à l'aval :

- 1) **La faune sauvage** comprenant les hôtes de persistance du TBEV (essentiellement des petits mammifères) dont le vecteur, les tiques du genre *Ixodes* ;
- 2) **L'interface faune sauvage/ruminants domestiques**, traduisant **le risque d'exposition vectorielle des ruminants domestiques**. Plus concrètement, on s'intéresse ici aux facteurs qui permettent ou favorisent l'exposition des ruminants domestiques au sein des élevages au contact avec les tiques mais aussi à une proximité avec la faune sauvage, elle-même composée de nombreux mammifères hôtes nourriciers de tiques, pouvant ainsi rapprocher les tiques de ces ruminants et augmenter le risque que le TBEV leur soit transmis ;
- 3) **Les ruminants domestiques au sein des élevages, hôtes de liaison du TBEV**. En étant capables d'amplifier le TBEV et de le transmettre par voie alimentaire via la consommation de produits laitiers non pasteurisés à l'espèce cible qu'est l'être humain, ils constituent un maillon central de la mise en œuvre de mesures de lutte et de prévention pour la gestion du risque alimentaire ;
- 4) **L'interface ruminants domestiques/êtres humains**, traduisant **le risque d'exposition alimentaire de l'être humain** consommateur de produits laitiers non pasteurisés, vis-à-vis du TBEV ;
- 5) **L'être humain, espèce cible à double risque d'exposition alimentaire et vectorielle pour le TBEV**.

Pour chacun de ces cinq compartiments et interfaces, des mesures de prévention et de lutte spécifiques peuvent être appliquées, avec une efficacité variable. L'enjeu étant de préserver la santé des populations humaines, il est fondamental de **distinguer les modes de transmission alimentaire et vectorielle du TBEV car ils exposent à des risques différents** et impliquent des modalités de gestion du risque différentes de la part des pouvoirs publics.

Dans la gestion du risque des deux modes de transmission, les mesures préventives et de lutte au niveau de la faune sauvage (dont les tiques du genre *Ixodes*), le plus en amont sur la chaîne, sont peu réalistes à envisager. Par ailleurs, pour autant que leur faisabilité soit avérée, elles apparaissent comme étant peu efficaces et coûteuses. A ce titre, elles ne seront pas développées par la suite.

Concernant la voie alimentaire de transmission du TBEV, il est **théoriquement possible d'agir sur les quatre étapes en aval de la faune sauvage, décrites précédemment**. Il apparaît essentiel d'insister sur **l'importance de la précocité des actions préventives et de lutte afin de gagner en efficacité dans la gestion du risque alimentaire**. En effet, plus on peut agir en amont (c'est-à-dire vers la faune sauvage), plus la gestion du risque alimentaire sera efficace car les ruminants domestiques seront eux-mêmes moins exposés par voie vectorielle, et amplifieront ainsi moins le TBEV, ce qui permettra une excrétion moindre du TBEV dans les produits laitiers et diminuera l'exposition alimentaire de l'être humain consommateur.

Concernant la voie vectorielle de transmission du TBEV à l'être humain, les actions préventives et de lutte efficaces se situent surtout au niveau de cette espèce cible. En effet, comme précisé précédemment, les actions sur la faune sauvage et sur les tiques sont difficilement envisageables, et leur efficacité serait limitée. Les ruminants domestiques ne jouant qu'un rôle anecdotique dans la transmission vectorielle vers les êtres humains (en tant qu'hôtes nourriciers, ils peuvent tout de même rapprocher les tiques des êtres humains qui deviennent ainsi plus à risque d'être exposés, mais ce rôle est d'une importance limitée et en outre, sa gestion imposerait de mettre fin à l'élevage), l'être humain constitue la cible vis-à-vis de laquelle les mesures de prévention semblent efficaces et pertinentes.

Il a été choisi dans la suite de cette partie d'aborder séparément la santé publique humaine et vétérinaire afin d'en faciliter la compréhension. Néanmoins, ces mesures préventives ne devraient pas être dissociées. Elles sont complémentaires et ont le même objectif de protéger les populations humaines vis-à-vis de la TBE. En ce sens, une approche collaborative et intégrée *One Health* les conjuguant apparaît comme optimale.

On classifie ici dans la **santé publique vétérinaire**, les mesures de lutte et de prévention applicables à l'interface faune sauvage/ruminants domestiques et aux ruminants domestiques (exposition vectorielle des ruminants vis-à-vis de la faune sauvage et amplification du TBEV au sein des élevages) et à l'interface ruminants domestiques/êtres humains (exposition alimentaire des consommateurs). A cet effet, **seul le risque posé par la transmission alimentaire du TBEV, dont la gestion peut s'effectuer à l'échelle des ruminants et de leur production laitière, est abordé.**

La **santé publique humaine** concerne ici uniquement les mesures de prévention directement applicables à l'être humain, pour la gestion du **risque dans le cadre de la transmission vectorielle et alimentaire du TBEV.**

2. Pour la santé publique vétérinaire

1. Gestion du risque d'exposition vectorielle des ruminants et d'amplification du TBEV au sein des élevages

Réduire le risque d'exposition des ruminants domestiques au sein des élevages face aux piqûres de tiques permettrait de limiter leur infection par le TBEV, donc leur excrétion du TBEV dans le lait et *in fine* de réduire le risque d'exposition alimentaire de l'être humain consommateur de produits laitiers non pasteurisés.

Pour ce faire, il est possible d'agir sur l'environnement via notamment les pratiques d'élevage, ainsi que sur le troupeau lui-même.

1. Les hôtes de persistance du TBEV de la faune sauvage comme espèces sentinelles

La première partie du manuscrit a indiqué l'existence **d'espèces animales sentinelles** pour le TBEV, correspondant à des espèces indicatrices de la circulation du TBEV. Au sein de la faune sauvage, il s'agit notamment des **rongeurs** qui constituent l'hôte de persistance préférentiel pour le TBEV.

(Achazi *et al.*, 2011) ont réalisé une étude sur une espèce de rongeur, le campagnol des champs (*Microtus arvalis*). Ils ont expérimentalement inoculé le TBEV à ces campagnols pour déterminer

leur capacité à servir d'espèces sentinelles. Ils ont ainsi mis en évidence que *M. arvalis* présentait une virémie pendant au moins un mois et que du génome viral était détectable dans plusieurs organes (rate, cerveau) pendant au moins trois mois. Des anticorps de classe IgG étaient également détectables pendant au moins trois mois. Des analyses virologiques et sérologiques sur les rongeurs pourraient ainsi constituer de bons marqueurs pouvant révéler la circulation virale dans une zone géographique donnée.

L'étude conclut en recommandant l'utilisation des rongeurs comme espèce sentinelle, en raison de leur caractère ubiquitaire, de leur facilité de capture et de leur infection par le TBEV persistant pendant une longue période (3 mois). Ils pourraient ainsi agir comme des révélateurs d'une circulation virale proche des élevages, mais également proche des êtres humains.

Les espèces sentinelles au sein de la faune sauvage constituent une piste prometteuse afin **d'évaluer ne serait-ce que qualitativement le risque d'exposition vectorielle des ruminants vis-à-vis du TBEV**. Cette évaluation du risque permettrait ainsi de prendre des **mesures de gestion du risque adaptées**, comme certaines pratiques d'élevage détaillées ci-après.

2. La modification des pratiques d'élevage

Différentes pistes d'actions concernant les pratiques d'élevage pourraient constituer une approche pertinente afin de diminuer le risque d'exposition vectorielle des ruminants, ce qui aurait aussi l'intérêt de protéger contre des agents vectorisés auxquels les ruminants sont sensibles :

- **Rotation des parcelles de pâturage** : il est possible de réduire l'infestation des prairies par les tiques, et par conséquent l'infestation des ruminants du cheptel, en effectuant des rotations de parcelles d'une périodicité adaptée à la durée de vie des stades immatures, œufs et larves (Boulangier et Stachurski, 2015). Cette méthode très théorique ne peut cependant pas être pratiquée vis-à-vis de tiques ayant des durées de survie très longues dans le milieu, ce qui est le cas d' *I. ricinus*.
- **Protection de la nourriture vis-à-vis des nuisibles, et notamment des rongeurs** : il pourrait être recommandé de protéger l'accès au stock des aliments, les mangeoires... et ce afin que les rongeurs ne puissent pas se rapprocher des ruminants. En effet, au-delà d'être une espèce sentinelle, les rongeurs sont également des hôtes nourriciers pour les tiques du genre *Ixodes*, comme indiqué dans la première partie. Ils constituent ainsi une source d'exposition vectorielle pour les ruminants domestiques, en rapprochant les tiques se nourrissant sur eux-mêmes près des ruminants. Cette mesure permet également de conférer une protection contre des agents pathogènes non vectorisés dont les rongeurs sont réservoirs et auxquels les ruminants sont sensibles.

Ces exemples de mesures sont complémentaires avec celles concernant directement les animaux du cheptel.

3. La lutte chimique : les acaricides utilisés sur le cheptel

De nombreuses classes thérapeutiques de médicaments vétérinaires ayant une action acaricide, et agissant plus spécifiquement sur les tiques, sont disponibles pour protéger les ruminants d'élevage : les pyréthriinoïdes, les avermectines, l'amitraze et les lactones macrocycliques pour n'en citer que quelques-unes. Ces médicaments sont présents sous diverses formes galéniques (spray, pour-on, shampoing, poudre...) (van Wieren *et al.*, 2016).

La lutte antivectorielle contre les tiques au sein des élevages repose aujourd'hui encore essentiellement sur l'utilisation de ces acaricides, en raison de leur efficacité. Cependant, l'utilisation des acaricides n'est pas sans conséquence.

- **Un enjeu économique, de santé publique vétérinaire et de souveraineté alimentaire majeur : la résistance des tiques vis-à-vis des acaricides**

Un enjeu majeur correspond au **développement chez les tiques de résistance vis-à-vis des acaricides, qui perdent ainsi en efficacité**. Cette résistance envers les acaricides est principalement présente aux États-Unis, en Amérique latine, en Afrique du sud, en Nouvelle-Calédonie et en Australie (Klingen et Duijvendijk, 2016). Cela entraîne des pertes économiques non négligeables pour les élevages.

La FAO a lancé un plan d'action pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens couvrant les années 2021-2025 et comprenant notamment un volet sur la résistance vis-à-vis des acaricides. Un état des lieux et des pistes d'action ont ainsi été présentés à l'occasion d'une consultation d'experts en novembre 2021 sur le sujet de l'émergence globale de la résistance vis-à-vis des acaricides (FAO, 2022, 2021).

Deux objectifs ont été identifiés :

- **Réduire l'usage des acaricides** afin de ralentir l'émergence de résistances ;
- **Préserver l'efficacité de certains acaricides** afin de pouvoir continuer à traiter les cheptels le nécessitant, tout en poursuivant les recherches visant à identifier de nouvelles molécules acaricides.

Il conviendrait en effet de réduire l'usage des acaricides **au profit de méthodes alternatives** plus naturelles, pouvant reposer sur les pratiques d'élevage et/ou d'autres pistes d'action. On peut par exemple citer :

- **La lutte écologique par l'utilisation de prédateurs naturels des tiques**, tels que certaines espèces de mycètes et de nématodes (Klingen et Duijvendijk, 2016) ;
- **La lutte génétique par la sélection de ruminants ayant une résistance naturelle aux piqûres de tiques**. (Boulanger et Stachurski, 2015) évoquent ainsi qu'il a été montré que l'héritabilité de la résistance à la tique du genre *Rhipicephalus microplus* était suffisamment importante pour permettre la sélection des individus du troupeau en Australie. Il pourrait être envisagé de mener des études concernant l'héritabilité de la résistance à la tique du genre *Ixodes ricinus* en Europe. Cependant, cet objectif vise surtout les régions tropicales, où les tiques présentes non seulement sont vectrices d'agents pathogènes particulièrement redoutables pour les cheptels mais causent aussi pour certaines des spoliations sanguines qui peuvent même être létales lorsque de nombreuses tiques sont à l'œuvre sur le même animal ;
- **La vaccination anti-tiques**, qui sera présentée par la suite.

Cela permettrait de conserver une efficacité convenable de certains acaricides, qu'il est essentiel de préserver pour pouvoir lutter efficacement contre des infestations massives, dans un but de **préserver la souveraineté alimentaire** des pays. Une sensibilisation des éleveurs sur cet enjeu est par ailleurs préconisée.

- **Un enjeu écologique**

Tout comme l'utilisation des pesticides en agriculture, les acaricides ne sont pas sans conséquences sur l'environnement. Les résidus d'acaricides notamment, peuvent se retrouver dans les pâtures et impacter la biodiversité locale (Kunz et Kemp, 1994).

4. La vaccination anti-tiques du cheptel : une perspective en cours d'étude pour les tiques du genre *Ixodes*

La vaccination anti-tiques du cheptel pourrait constituer une méthode alternative aux acaricides afin de limiter son exposition vectorielle vis-à-vis des tiques. Elle aurait par ailleurs l'avantage d'offrir une protection globale vis-à-vis de l'ensemble des agents pathogènes transmis par *I. ricinus*.

- **Historique de la vaccination anti-tiques et efficacité**

En Australie, la tique endémique de l'espèce *Rhipicephalus (Boophilus) australis* ravageait les cheptels bovins en transmettant par piqûre *Anaplasma marginale*, *Babesia bovis* et *Babesia bigemina* responsables respectivement de l'anaplasmose bovine et de la babésiose bovine. Les conséquences économiques (baisse de production, mortalité) et sur la santé publique vétérinaire étaient alors importantes. Ainsi, l'Australie a été le premier pays au monde à s'intéresser à la question d'une vaccination du cheptel bovin contre les tiques dès les années 1990.

Les premiers vaccins anti-tiques contre des espèces de *Rhipicephalus* ont ainsi vu le jour en utilisant un antigène recombinant appelé Bm86 provenant du tube digestif de *R. australis*, permettant d'interférer avec la digestion de la tique lors de son repas sanguin sur l'animal. Ils ont été commercialisés dès 1993 sous le nom de GAVAC® à Cuba et TickGARD® en 1994 puis TickGARD® PLUS en 1996 en Australie. L'**efficacité** s'est avérée **variable selon les pays**, en fonction des souches de *R. australis* présentes localement (de 51 à 100% pour le vaccin GAVAC® par exemple). Néanmoins, cela a permis une **réduction importante de l'utilisation d'acaricides** et des **économies** pour les éleveurs : une étude au Venezuela sur plus de 38 000 troupeaux de bovins a montré une réduction de plus de 80% de l'utilisation d'acaricides et des dépenses associées (Bishop *et al.*, 2023 ; Tabor, 2021).

Depuis 2010, seul le vaccin GAVAC® continue à être commercialisé, car les autres vaccins nécessitaient des rappels trop fréquents (trois à quatre fois par an contre une fois pour GAVAC®). De nombreuses recherches sont en cours afin de développer d'autres vaccins, la vaccination anti-tiques pour le genre *Rhipicephalus* ayant montré son efficacité.

Il est intéressant de noter que l'action synergique entre la vaccination anti-tiques et l'utilisation d'acaricide n'a été que peu étudiée.

- **Qu'en est-il pour le genre *Ixodes*, tique prédominante en Europe et en France ?**

Il n'existe actuellement **pas de vaccins anti-tiques contre les tiques du genre *Ixodes***, rendant ainsi impossible son utilisation chez les ruminants domestiques en France, dans un but de prévention pour limiter leur exposition vectorielle et ainsi l'amplification du TBEV au sein de l'élevage.

Les **antigènes salivaires** pourraient représenter de bons candidats pour le développement de vaccins adaptés à *I. ricinus*, de par leurs multiples propriétés immunogènes chez l'hôte piqué. Cibler ces antigènes permettrait à la fois de **bloquer le repas sanguin** de la tique, mais également de

bloquer la transmission des agents pathogènes. Des essais avec des protéines salivaires ont montré une certaine efficacité sur le blocage de certains agents pathogènes comme *Borrelia sp.* aux États-Unis. (Bonnet et Richardson, 2018). En revanche les essais réalisés en France n'ont pas donné de résultats encourageants (Almazán *et al.*, 2020).

La vaccination anti-tiques vis-à-vis des tiques du genre *Ixodes* continuant d'être considérée comme une **perspective prometteuse**, elle fait toujours l'objet de nombreuses recherches, notamment en ciblant le microbiote d'*I. ricinus* (Wu-Chuang *et al.*, 2023).

2. Gestion du risque d'exposition alimentaire de l'être humain au niveau de l'élevage (cheptel et produits laitiers récoltés et transformés)

Comme indiqué dans la première partie, **la consommation de produits laitiers non pasteurisés de ruminants est source de nombreux dangers.** Le TBEV ne constitue qu'une faible proportion des dangers pouvant être présents. Pour rappel, *Listeria monocytogenes*, les *Escherichia coli* entérohémorragiques (ECEH), *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (nombreux serovars) et *Staphylococcus aureus* correspondent aux agents pathogènes classées par fréquence décroissante du nombre d'alertes alimentaires sur les fromages et autres produits laitiers au lait cru en France (Anses, 2022a).

Le risque d'exposition alimentaire du consommateur au TBEV par les biais de produits laitiers non pasteurisés peut faire l'objet de mesures préventives au niveau du troupeau.

1. Le traitement sanitaire des produits laitiers

- **Le traitement thermique**

Une mesure efficace de gestion du risque alimentaire consiste en une **pasteurisation ou une stérilisation du lait.** Les virions du TBEV sont généralement inactivés dans le lait lorsqu'ils sont exposés à une température de **65 degrés pendant 30 minutes** (Ličková *et al.*, 2022). Différentes méthodes de pasteurisation permettent d'inactiver les virions du TBEV : la pasteurisation basse (63 degrés pendant 30 minutes) et la pasteurisation haute (72 degrés pendant 15 secondes). Cependant, une étude a démontré que selon la charge virale du lait, l'inactivation peut ne pas être complète et recommande ainsi une stérilisation à 100 degrés pendant 3 minutes, totalement efficace (Balogh *et al.*, 2011).

Certains consommateurs souhaitent impérativement pouvoir consommer des produits laitiers non pasteurisés, par appétence et/ou pour des raisons culturelles, ce qui ne permet pas l'utilisation de cette méthode de prévention efficace vis-à-vis de nombreux dangers. La France constitue à cet égard l'un des pays qui en consomme le plus au monde. Les risques associés aux dangers susceptibles d'être présents dans les produits laitiers non pasteurisés peuvent être en partie réduits par une bonne maîtrise par les professionnels des procédés de fabrication et des mesures d'hygiène.

- **La salaison**

(Rónai et Egyed, 2020) ont évalué l'impact de la salaison sur la survie du TBEV dans le lait et dans le fromage de chèvre non pasteurisé. Sans salaison ni pasteurisation du lait, du TBEV pouvait être détecté jusqu'à 25 jours dans le lait et jusqu'à 15 jours dans le fromage de chèvre non salé.

Ils ont mis en évidence que la **salaison, à l'aide d'une solution à 25% de NaCl pendant 24 heures, était efficace** pour inactiver le virus, une fois le processus fini, dans le lait et le fromage de chèvre.

2. Les ruminants comme espèces sentinelles ?

Des études récentes (Bauer *et al.*, 2021 ; Omazic *et al.*, 2023) ont exploré la possibilité d'effectuer une surveillance active au sein des élevages de ruminants, par une **analyse sérologique et/ou virologique du lait de tank**.

Les ruminants agiraient ainsi comme espèces sentinelles en révélant la présence de la circulation virale dans l'élevage grâce à l'identification d'anticorps anti-TBEV et/ou d'ARN viral dans le lait de tank.

Cela permettrait **d'alerter les autorités sanitaires et de prévenir en amont le risque de contamination de l'être humain par voie alimentaire**, en effectuant par exemple un traitement thermique du lait pour éliminer le TBEV et pouvoir commercialiser les produits laitiers, et ce en toute sécurité pour le consommateur.

La nature et la périodicité de ces tests en déterminerait l'objectif. S'il s'agit simplement de réaliser une surveillance périodique, des tests sérologiques pourraient suffire. S'il s'agit de prévenir le risque de contamination humaine à partir du lait, un test RT-PCR devrait être réalisé de façon systématique dans le lait de tank, ce qui pourrait se justifier en zone d'endémie et si le lait n'est pas pasteurisé avant consommation.

Ces mesures de gestion de risque au niveau de l'élevage et/ou de l'aliment ne doivent pas être dissociées des mesures préventives ciblant directement les consommateurs, qui seront détaillées par la suite.

3. La perspective d'un usage vétérinaire de la vaccination contre la TBE pour limiter l'excrétion du TBEV dans le lait

La vaccination humaine contre la TBE est disponible depuis les années 70 en Europe et a démontré sa grande efficacité, constituant ainsi une mesure de prévention majeure dans les zones à risque. Elle sera présentée dans la prochaine sous-partie 2.3 sur la santé publique humaine.

Actuellement, **aucun vaccin contre la TBE ne possède d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un usage vétérinaire en Europe**.

Une étude réalisée en 2018 en République tchèque a porté sur le développement d'un vaccin à usage vétérinaire contre la TBE. Le vaccin à virus inactivés, développé à partir d'une souche locale du TBEV, a été injecté par voie sous-cutanée à des brebis et des moutons. Dans le groupe des trois brebis vaccinées, un niveau satisfaisant de séroconversion a été mis en évidence. Par ailleurs, quatre brebis en lactation ont été vaccinées (groupe exposé) et quatre autres ne l'ont pas été (groupe non exposé). Les deux groupes ont été par la suite inoculés par du TBEV (10^7 PFU par brebis) et de l'ARN viral a été recherché dans leur lait. Aucune des brebis vaccinées n'a excrété de TBEV dans le lait, contrairement à deux brebis sur les quatre non vaccinées (Salát *et al.*, 2018).

D'autres études avec un plus grand effectif de ruminants seraient nécessaires pour conclure sur l'efficacité d'une vaccination contre la TBE adaptée à un usage vétérinaire. Par ailleurs, la vaccination d'un cheptel (par un vaccin non DIVA) rendrait impossible l'utilisation de la sérologie dans le lait de tank comme outil de surveillance épidémiologique des élevages de ruminants, comme présenté précédemment.

Néanmoins cette étude permet d'envisager une pratique alternative de gestion du risque alimentaire pour les consommateurs vis-à-vis du TBEV en limitant ou en bloquant son excrétion dans le lait

3. Pour la santé publique humaine

Les mesures préventives de gestion du risque d'infection par le TBEV sont différentes selon qu'il s'agit du risque d'exposition alimentaire ou du risque d'exposition vectorielle, justifiant leur développement dans deux sous-parties différentes. Des mesures de prévention indépendantes de la voie de contamination seront développées dans une troisième sous-partie.

Compte-tenu du caractère majoritaire de la transmission par voie vectorielle dans les cas de TBE, les mesures préventives vis-à-vis de l'exposition vectorielle sont les plus importantes mais restent complémentaires aux mesures de gestion relatives au risque d'exposition alimentaire, afin de protéger au maximum l'être humain contre le TBEV, et ce d'autant plus qu'un épisode de TBE alimentaire peut occasionner, de par son caractère anadémique, un grand nombre de cas, comme illustré lors de l'épisode survenu en 2020 en France détaillé dans la deuxième partie du manuscrit.

1. Mesures préventives vis-à-vis de l'exposition alimentaire

Les mesures de gestion du risque d'exposition alimentaire au niveau du consommateur relèvent essentiellement **de conseils et de recommandations** de la part des autorités sanitaires et des professionnels de santé quant à la consommation des produits laitiers non pasteurisés.

La Figure 36 ci-dessous constitue un exemple de communication adressée à la population :



Figure 36 : Exemple de communication des autorités sanitaires auprès du grand public concernant les recommandations de consommation de produits laitiers non pasteurisés par les populations les plus à risque, ici les jeunes enfants de moins de 5 ans, d'après (Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire, 2020)

Les autorités sanitaires recommandent ainsi aux **populations considérées comme fragiles** (car plus à risque de développer des formes graves par exemple) de **ne pas consommer de lait cru ni de fromages au lait cru, à l'exception des fromages à pâte pressée cuite** (gruyère, comté...).

Ces populations sont (Anses, 2022c ; Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire, 2020) :

- **Les jeunes enfants, et particulièrement ceux de moins de 5 ans*** ;
- **Les femmes enceintes** ;
- **Les personnes immunodéprimées** ;
- **Les personnes de plus de 65 ans.**

* surtout en regard du risque d'infection par les ECEH

Ces recommandations valent pour tous les dangers pouvant être présents dans les produits laitiers non pasteurisés, dont le TBEV.

Il semble pertinent de rappeler que les enfants auraient selon certaines études un taux d'incidence 2,5 fois plus élevé d'infection de TBEV de source alimentaire que les adultes, qui a été considéré comme pouvant être lié à consommation de produits laitiers non pasteurisés probablement plus importante (Parfut *et al.*, 2023).

2. Mesures préventives vis-à-vis de l'exposition vectorielle

- **Les conseils de prévention et les campagnes de sensibilisation du grand public vis-à-vis des piqûres de tique**

La Haute Autorité de Santé (HAS) a élaboré en 2018 un guide de recommandations de bonnes pratiques pour la prévention des maladies vectorielles à tiques, qui comporte deux volets : la **prévention des piqûres de tiques d'une part et la conduite à tenir après une piqûre de tique si la prévention n'a pas été mise en œuvre correctement** (Haute Autorité de Santé, 2018).

Ces recommandations s'inscrivent dans l'axe stratégique numéro 3 du « **Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques** » publié en septembre 2016 par le ministère de la santé. Il s'agit d'un plan stratégique sur les actions relatives aux recommandations de prise en charge des patients, à l'organisation des soins et à la recherche sur les maladies vectorielles à tiques (Ministère du travail, de la santé et des solidarités, 2022).

1. Conseils de prévention vis-à-vis des piqûres de tiques

Les recommandations pour prévenir les piqûres de tique sont multiples et doivent être suivies par toute personne s'aventurant dans une zone à risque de maladies vectorielles à tiques comprenant les zones endémiques pour l'agent pathogène vectorisé mais aussi de manière plus générale les forêts, les zones boisées ou végétalisées (jardins) pour la tique du genre *Ixodes*.

Les recommandations de base sont les suivantes :

- **Porter des vêtements longs et clairs** afin de mieux repérer les tiques ;
- **Glisser les bas de pantalon dans les chaussettes**, voire utiliser des guêtres
- **Porter des vêtements couvrants** (protection de la tête et du cou, en particulier chez les enfants) et des **chaussures fermées** ;
- Se munir d'un **tire-tique**
- **Rester sur les sentiers** et éviter les broussailles, les fougères et hautes herbes ;
- **Inspecter régulièrement tout le corps** en examinant tout particulièrement les localisations habituelles, c'est-à-dire les sites où la peau est la plus fine tels que les aisselles, les plis du

genou, les zones génitales, le nombril, les conduits auditifs et le cuir chevelu. Cet examen doit être attentif car le stade du vecteur le plus souvent en cause est la nymphe qui ne mesure que 1 à 3 mm. Il est recommandé de **refaire cet examen le lendemain** car la tique, gorgée de sang, sera davantage visible. **A ce stade, la transmission du TBEV aura déjà pu avoir lieu car elle s'effectue rapidement après le début du repas sanguin** mais voir la tique permet d'objectiver le risque, surtout en zone d'endémie.

Il est également possible :

- D'utiliser des **répulsifs cutanés contre les tiques** (les produits utilisables contiennent l'une des molécules suivantes : DEET, IR 3535, picaridine, citriodiol), en se référant aux précautions d'usage indiquées sur la notice du produit ;
- **D'imprégner ses vêtements par des répulsifs dédiés**, contenant notamment de la perméthrine. Le produit peut être appliqué en pulvérisations sur la face externe des vêtements, il garde alors son effet pendant 6 semaines. Les répulsifs étant des produits potentiellement toxiques, il est nécessaire de respecter les précautions indiquées sur la notice du produit.

Il est également recommandé de protéger ses animaux de compagnie vis-à-vis des tiques et de les inspecter également après une promenade.

2. Recommandations de la conduite à tenir après une piqûre de tique

Si les mesures de prévention échouent et qu'une piqûre de tique survient, les recommandations sont les suivantes (Haute Autorité de Santé, 2018) :

- **Le retrait de la tique doit être réalisé le plus rapidement possible, notamment dans le cas du TBEV qui peut être transmis rapidement après la piqûre (et donc le début du repas sanguin)**, ce qui n'est pas le cas d'autres agents pathogènes (par exemple pour *Borrelia burgdorferi* s.l. responsable de la maladie de Lyme, le délai de transmission est d'environ 48h après le début du repas sanguin). Il est recommandé de retirer la tique mécaniquement avec un **tire-tique**, par rotation-traction de façon perpendiculaire à la peau, en évitant d'arracher la tête de la tique. Il est également nécessaire de **désinfecter le site de piqûre après le retrait** (et non pas avant car il existe un risque théorique de régurgitation des potentiels agents pathogènes présents dans les glandes salivaires de la tique) ;
- **Une surveillance de la personne piquée est nécessaire**. Elle doit notamment surveiller l'apparition possible de signes généraux (douleurs, fièvre, fatigue inexplicable) et de signes de localisation, comme une atteinte neurologique dans le cas de la TBE (ou une atteinte dermatologique dans le cas de la maladie de Lyme). **En cas d'apparition de l'un de ces signes, il est recommandé qu'elle aille consulter un professionnel de santé** pour réaliser un examen clinique et des examens complémentaires si nécessaire.

Il est absolument déconseillé à toute personne piquée d'avoir recours aux gestes suivants : presser la tique entre ses doigts, tirer sur la tique (au risque de laisser la tête, pouvant entraîner une inflammation locale, une infection ou la formation d'un kyste), utiliser une pince à épiler, utiliser de l'alcool ou de l'éther, brûler la tique (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020b). Tous ces actes sont susceptibles de stresser la tique, provoquant la libération de salive et donc celle de l'agent pathogène.

LES CONSEILS DE PRUDENCE, LA TACTIQUE ANTI-TIQUES

Ici, la tique attaque...

Ce parasite peut transmettre la maladie de Lyme ou l'encéphalite à tique.

COMMENT ÉVITER LES MORSURES DE TIQUE ?

Lors d'une activité en plein air

- Portez des vêtements et chaussures couvrants
- Mettez un chapeau ou une casquette
- Restez sur les sentiers et évitez les hautes herbes
- Ne vous asseyez pas à même le sol

Après l'activité

- Inspectez attentivement tout votre corps, particulièrement les genoux, coudes, aine.
- Vérifiez le pelage de vos animaux de compagnie.



QUE FAIRE EN CAS DE MORSURE ?

Retirez la tique rapidement à l'aide d'un tire-tique !

En cas d'apparition d'une **plaque rouge** ou de **symptômes** (fatigue, fièvre, douleurs articulaires, etc.) **consultez un médecin**

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 Surveillance 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 37 : Exemple de communication des autorités sanitaires concernant les recommandations de bonne pratique vis-à-vis des piqûres de tique, auprès du grand public adulte (à gauche) et enfant (à droite) d'après (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2023 ; Santé publique France, 2023d)

Toutes ces recommandations de prévention des piqûres de tique mais également concernant la conduite à tenir en cas de piqûre ont fait l'objet de **nombreuses communications et productions graphiques** de la part des autorités sanitaires, des professionnels de santé et des collectivités territoriales. Elles sont simplifiées pour être compréhensibles pour tous, y compris les enfants (communication adaptée).

Des exemples de communication pour le grand public adulte et enfant sont présentés sur la Figure 37 présentée sur la page précédente.

La sensibilisation du grand public vis-à-vis des piqûres de tique et des agents pathogènes qu'elles peuvent transmettre passe également par des projets mobilisant les citoyens comme le programme CiTIQUE présenté précédemment.

Des stages sont notamment organisés par des experts scientifiques afin que les citoyens participent à l'avancée de la recherche sur la surveillance épidémiologique nationale tout en s'informant sur le sujet. Depuis 2021, un projet appelé **Tiquojardin** a vu le jour, afin d'évaluer de façon plus approfondie les risques sanitaires associés aux tiques dans les jardins des citoyens, deuxième lieu où les piqûres sont les plus fréquentes (INRAe, 2024b).

La sensibilisation du grand public peut également faire appel à des **panneaux d'information et de mise en garde destinés aux promeneurs et aux randonneurs dans les zones boisées**, comme le montre la Figure 38 ci-dessous :



Figure 38 : Exemple de communication des autorités sanitaires pour le grand public par le biais de panneaux d'information en zone boisée concernant les risques et les mesures préventives vis-à-vis des piqûres de tique d'après (Europe 1, 2023 ; Le Dauphiné Libéré, 2023)

- **Les outils de communication vers le grand public pour l'évaluation du risque de piqûre : l'exemple de FleaTickRisk et de Signalement Tique**

Des applications sur smartphone et sur ordinateur existent afin de sensibiliser les citoyens vis-à-vis des dangers transmis par les tiques mais également pour évaluer le risque d'exposition vectorielle qu'ils encourent dans la zone géographique dans laquelle ils se trouvent.

On retrouve par exemple l'application **Signalement Tique**, développée en 2017 en partenariat avec le ministère de la santé. Elle permet aux citoyens d'indiquer aux experts scientifiques toute piqûre de tique (qu'elle soit repérée sur un être humain ou un animal) et les conditions météorologiques au moment de la piqûre. La première version a permis le recensement de plus de 23 500 piqûres dans toute la France et l'envoi de plus de 20 000 tiques à un laboratoire de l'INRAe sur une période de trois ans à partir du lancement de l'application.

Elle alimente ainsi la base de données épidémiologiques du programme CiTIQUE, afin de mieux appréhender à l'échelle locale les risques liés aux tiques (INRAe, 2020b).

L'application **FleaTickRisk** lancée en 2016 permet quant à elle à toute personne de visualiser en temps réel le risque de piqûre par des puces, des tiques ou des moustiques. Des cartes sont mises à jour chaque semaine selon les conditions météorologiques, en intégrant les données du projet CLIMATICK, afin de permettre à tout citoyen d'avoir accès à une évaluation rapide du risque local de piqûre de tiques, et de pouvoir adapter son comportement en conséquence (par l'adoption des mesures préventives présentées précédemment) pour limiter son exposition vectorielle (Merial, 2020).

3. Mesures préventives générales

Outre les mesures de prévention spécifiques vis-à-vis d'une exposition alimentaire ou vectorielle au TBEV, certaines mesures générales existent concernant la TBE.

1. La sensibilisation du grand public et des professionnels de santé vis-à-vis des zones à risque de TBE

Le HCSP publie chaque année un **guide de recommandations sanitaires pour les voyageurs** qui s'appuie sur les données épidémiologiques internationales les plus récentes et sur la disponibilité, en France, de moyens de prévention en termes de vaccination, de produits de santé, et de matériel de protection (HCSP, 2023b)

Il s'agit d'un outil précieux pour les professionnels de santé afin d'informer et de conseiller leurs patients concernant les zones à risque de TBE dans le monde. Selon les zones géographiques, le HCSP recommande certaines mesures préventives, notamment la vaccination qui est développée ci-après.

2. La vaccination contre la TBE

- **Découverte de la vaccination en Europe**

Un premier projet de développement d'un vaccin contre la TBE a vu le jour en 1971 en Autriche, à l'institut de virologie de Vienne, en collaboration avec l'établissement de recherche microbiologique de Porton Down en Angleterre. Il s'agit d'un vaccin à virus inactivés, utilisant une souche du TBEV appelé **Neudoerfl**, isolée au sein de tiques en Autriche. Il comprend de l'albumine humaine et de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant (Barrett *et al.*, 2003).

Une étude sur plus de 400 000 personnes ayant reçu ce vaccin a révélé une efficacité très satisfaisante, le taux de séroconversion étant de plus de 90% après deux injections, avec cependant la nécessité d'injecter une troisième dose entre 9 et 12 mois plus tard. Des effets secondaires ont été rapportés, qui ont requis une modification de la procédure de purification du vaccin. Le vaccin a finalement obtenu son AMM pour les personnes à risque en Autriche en **1976**, sous le nom commercial **FSME-IMMUN®**.

Une nouvelle formulation de ce vaccin de laquelle ont été retirés l'albumine humaine et le thiomersal, un conservateur, a vu le jour en 2000 sous le nom de **TicoVac®**. Cette formulation a été rapidement adaptée en 2001 en y réintroduisant l'albumine humaine mais avec une diminution des effets secondaires par rapport à ceux rapportés avec le TicoVac®. Ce vaccin a de nouveau été commercialisé sous le nom **FSME-IMMUN®**.

Un second vaccin à virus inactivés, commercialisé sous le nom **Encepur®**, a vu le jour en Allemagne en 1991. Très similaire au vaccin FSME-IMMUN® dans sa composition, il utilise une autre souche virale du TBEV appelé **K23** (Barrett *et al.*, 2003).

Ces deux vaccins ont été progressivement commercialisés dans d'autres pays en Europe mais également en Amérique du Nord.

Le vaccin à virus inactivés **FSME-IMMUN® (ou Ticovac® en France) possède une formulation pour les adultes**, ainsi qu'une **formulation pédiatrique** avec une dose antigénique divisée par deux. Le vaccin à virus inactivés **Encepur®** n'est disponible qu'en formulation adulte.

- **État des lieux des vaccins contre la TBE commercialisés en Europe et dans le monde**

Six vaccins (tous inactivés) sont actuellement commercialisés dans le monde contre la TBE. Plus précisément, outre les deux disposant d'une AMM en Europe (présentés ci-dessus), s'y ajoutent trois en Russie et un en Chine, dont les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 16 ci-dessous :

Pays dans lesquels le vaccin est commercialisé	Nom commercial	Sous-type du TBEV	Souche du TBEV
Europe, Canada, États-Unis (depuis 2021)	FSME-IMMUN ou Ticovac	TBEV-Eu	Neudoerfl
	Encepur		K23
Russie et pays voisins	Moscow et Tick-E-Vac/Klesch-E-Vac	TBEV-FE	Sofjin
	EnceVir		205
Chine	SenTaiBao		Sen-Zhang

Tableau 16 : Bilan synthétique des vaccins inactivés contre la TBE ayant une autorisation de mise sur le marché dans différents pays du monde d'après (Kubinski *et al.*, 2020)

- **État des lieux de la couverture vaccinale en Europe**

Il est difficile d'établir un état des lieux de la couverture vaccinale des habitants en Europe car les données ne sont pas toujours publiées. **Aucune donnée n'est par ailleurs disponible en France.**

Néanmoins, **la couverture vaccinale vis-à-vis de la TBE apparait très hétérogène en Europe.** Pour rappel, l'OMS considère **qu'une région est fortement endémique pour la TBE lorsque son taux d'incidence annuel est supérieur ou égal à 5 cas pour 100 000 habitants**, et recommande la vaccination contre la TBE de tous les habitants des régions concernées (WHO Publication, 2011). (Erber et Schmitt, 2018) ont analysé plusieurs études sur la couverture vaccinale vis-à-vis de la TBE et ont mis en évidence les données suivantes recueillies **pour l'année 2015** dans 12 pays d'Europe qui sont considérés comme fortement endémiques d'après la définition de l'OMS ci-dessus (Allemagne, Autriche, Estonie, Finlande, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République tchèque, Slovaquie, Slovénie, Suède) :

- 25% des habitants auraient reçu au moins une dose de vaccin ;
- **L'Autriche constitue le pays avec la plus grande couverture vaccinale : 85% des habitants ont reçu au moins une dose de vaccin.** L'Autriche est un des rares pays en Europe avec une vaccination recommandée pour tous vis-à-vis de la TBE avec un remboursement du vaccin dans certains cas, ce qui explique ce chiffre élevé ;
- Les pays baltes (ici avec la Lettonie et l'Estonie) ont une couverture vaccinale (au moins une dose de vaccin) se situant entre 31 et 51% ;
- En Allemagne, la couverture vaccinale varie fortement selon les régions entre 5% et 40% avec une moyenne de 27% ;
- La Finlande et la Slovaquie présentent la couverture vaccinale la plus faible avec une moyenne de 10%.

(Kunze *et al.*, 2022) mettent également en évidence une disparité de la couverture vaccinale dans les pays d'Europe considérés comme fortement endémiques. Elle s'est par ailleurs intéressée à l'observance de la population vaccinée vis-à-vis du schéma vaccinal.

Elle montre que **seulement 61% des personnes ayant reçu une première dose de vaccin ont finalisé le schéma vaccinal** (deuxième et troisième injections), avec également une forte disparité selon les pays. (Kunze *et al.*, 2022) précisent que la prise en charge financière partielle ou complète du vaccin par les pouvoirs publics a un impact non négligeable sur l'accès à la vaccination et sur l'observance du schéma vaccinal. Sans surprise, les politiques publiques incitatives comme celles menées par l'Autriche présentées par la suite tiennent compte de cet aspect financier.

Enfin, l'étude s'est intéressée à la sensibilisation de la population vis-à-vis de la vaccination contre la TBE et a mis en évidence une **hétérogénéité selon les pays quant à la connaissance de l'existence d'une vaccination par les habitants.**

Bien qu'il soit nécessaire de compléter ces données (recueillies par déclaration auprès des habitants de ces différents pays européens ce qui constitue un biais à prendre en compte), elles permettent toutefois de témoigner de la **disparité des pays européens vis-à-vis de la vaccination contre la TBE.** Ces disparités sont à mettre en parallèle avec les différentes recommandations émises par les pays européens sur ce sujet, qui seront présentées par la suite.

Il serait pertinent de pouvoir disposer de données exhaustives et fiables sur l'état des lieux de la couverture vaccinale contre la TBE en Europe, et ce dans l'objectif de pouvoir ajuster les

recommandations et les campagnes de sensibilisation à réaliser dans les différents pays européens en fonction des données de prévalence, qui mériteraient elles-aussi d'être déterminées avec plus de fiabilité.

- **L'Autriche et la vaccination recommandée pour tous : un cas d'école en matière d'efficacité de la vaccination comme méthode de prévention de la TBE**

Dès la fin des années 70 avec l'arrivée du vaccin sur le marché, l'Autriche a mené des campagnes de sensibilisation auprès de sa population sur l'efficacité de la vaccination comme moyen de prévention de la TBE. Le pays a par ailleurs mené des politiques publiques incitatives en proposant le vaccin gratuitement auprès des populations résidant dans les zones à risque, et à moindre coût pour les autres.

Par ailleurs, la vaccination massive pratiquée dans le pays a donné l'opportunité de réaliser de nombreuses études à grand effectif sur l'efficacité de la vaccination. Il a été montré que **les deux vaccins européens offraient aux personnes ayant un schéma vaccinal complet une protection se situant entre 96 et 99%, et aux personnes ayant un schéma vaccinal incomplet une protection de 91,3% à 92,5%** (Kubinski *et al.*, 2020).

Il est ainsi important de noter que la protection conférée par la vaccination n'est pas absolue et que des cas de patients vaccinés (de manière incomplète ou non) confirmés atteints de TBE ont été rapportés (Hansson *et al.*, 2020). Ces cas sont néanmoins très rares et rappellent l'importance d'une bonne observance du schéma vaccinal pour augmenter l'efficacité de la vaccination.

Les effets de ces politiques publiques autrichiennes sont impressionnantes (Kubinski *et al.*, 2020) :

- 85% de la population autrichienne a été vaccinée contre la TBE avec au moins une dose (comme précisé précédemment) ;
- Le taux d'incidence annuel pour 100 000 habitants est passé de 5,7 entre 1972 et 1982 à 1,3 entre 2012 et 2020, soit une réduction d'un facteur supérieur à quatre ;
- La vaccination contre la TBE en Autriche aurait ainsi permis d'éviter environ 4 000 cas humains de TBE entre 2000 et 2011 ;
- La vaccination des enfants a également montré son efficacité en permettant une réduction du taux d'incidence par un facteur 40 comparé aux pays voisins, notamment la Slovénie.

L'Autriche constitue ainsi un pays modèle au sein de l'Europe concernant la vaccination contre la TBE et les politiques publiques menées auprès des habitants pour les sensibiliser sur les enjeux que représentent la TBE et l'importance de la vaccination. Son bilan apporte la preuve de l'efficacité et de l'importance de la vaccination contre la TBE, qu'il serait nécessaire de déployer plus largement au sein des zones endémiques de TBE des autres pays d'Europe dont la France.

- **Recommandations vaccinales en Europe**

Au-delà de l'hétérogénéité de la couverture vaccinale vis-à-vis de la TBE en Europe, **les différents pays européens émettent également des recommandations très différentes concernant la vaccination**. Un état des lieux de recommandations vaccinales en Europe en 2021 est présenté dans la Figure 39 sur la page suivante.



Figure 39 : État des lieux des recommandations vaccinales vis-à-vis de la TBE en vigueur en 2021 au sein des différents pays d'Europe d'après (Kunze *et al.*, 2022)

Plus précisément, (Kunze *et al.*, 2022) considèrent trois catégories de recommandations de vaccination vis-à-vis de la TBE :

- **Les recommandations pour tous** : le pays émet des recommandations de vaccination vis-à-vis de la TBE qui s'appliquent à l'ensemble des habitants, et aux voyageurs se rendant dans le pays, et ce sans distinction de groupe à risque ou de zone géographique à risque. Des pays de l'Europe de l'Est, qui ont une plus grande incidence de TBE, s'inscrivent notamment dans ce cadre. Parmi ces pays qui appliquent de telles recommandations, seules l'Autriche et la Suisse disposaient en 2021 d'un programme national de vaccination contre la TBE ;
- **Les recommandations restreintes à certains groupes** : le pays émet des recommandations vaccinales seulement vis-à-vis des personnes résidant dans une zone considérée comme à risque de TBE et des personnes appartenant à des groupes jugés à risque (âge, profession, risque d'exposition...). Des pays d'Europe du Nord et de l'Est s'inscrivent notamment dans ce cadre ;
- **Les recommandations restreintes aux voyageurs** : le pays émet des recommandations vaccinales seulement pour ses ressortissants prévoyant de voyager vers des zones à risque de TBE présentes dans d'autres pays. **La majorité des pays de l'Europe de l'Ouest dont la France** s'inscrivent dans ce cadre. Les recommandations en France semblent avoir évolué depuis et seront détaillées dans la prochaine sous-partie.

On peut donc généralement noter une **cohérence des recommandations nationales par rapport au taux d'incidence de TBE** (présenté sur la Figure 14 de la première partie). Ainsi, les pays de l'Europe de l'Est ayant une incidence plus élevée émettent des recommandations plus incitatives vis-à-vis de la vaccination alors les pays de l'Europe les plus occidentaux ayant une incidence plus faible (dont la France) n'en émettent pas.

L'établissement des recommandations vaccinales est complexe. Elles reposent sur des études les plus exhaustives possibles prenant en compte **le coût économique des mesures proposées et leur efficacité**. Ces recommandations nationales doivent être **régulièrement mises à jour en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique du pays vis-à-vis de la TBE**.

Sur la base de leur étude sur la couverture vaccinale et sur les recommandations disponibles en Europe, (Kunze *et al.*, 2022) proposent comme **recommandation pour améliorer la couverture vaccinale de la TBE en Europe** de mener des politiques publiques incitatives de vaccination en y incluant l'aspect financier car seuls l'Autriche, la Suisse et l'Allemagne (pour les zones à risque) proposent un remboursement partiel ou total du vaccin.

(Kunze *et al.*, 2022) évoquent également l'idée de généraliser la vaccination à l'ensemble de la population européenne, indépendamment de la zone géographique de résidence ou du groupe auxquels appartiennent les habitants, car il est impossible d'évaluer avec certitude les zones à risque de TBE. Cette recommandation est cependant à questionner quant à sa pertinence épidémiologique et à son coût financier en regard des bénéfices sur le plan de la santé publique.

- **Recommandations vaccinales en France**

Dans son guide des recommandations sanitaires pour les voyageurs, publié en mai 2023, qui s'appuie sur les dernières données épidémiologiques internationales, le HCSP considère que « **la vaccination contre l'encéphalite à tiques est recommandée pour les voyageurs devant séjourner en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie (zone tempérée de l'Eurasie) jusqu'à 1 500 mètres d'altitude, du printemps à l'automne**. Le risque est considéré comme négligeable en cas de séjour urbain strict et en l'absence de consommation d'aliments à risque ». Par ailleurs, le rapport **considère l'Alsace comme seule zone à risque en France mais ne recommande pas la vaccination pour les habitants de la région** (HCSP, 2023b).

Ce rapport a été publié :

- avant la communication de Santé publique France en juillet 2023 sur les données obtenues sur la TBE depuis son inscription sur la liste des MDO en France en 2021, qui ont été déjà présentées dans la première partie de ce manuscrit ;
- et avant l'actualisation de l'avis du HCSP en août 2023 définissant **de nouvelles zones à risque** en France **vis-à-vis de la TBE (Grand-Est, Bourgogne-Franche-Comté et Auvergne-Rhône-Alpes)** compte-tenu des nouvelles données épidémiologiques nationales sur la TBE, également présentées en première partie de ce manuscrit.

Il est ainsi possible de considérer qu'au regard des nouvelles connaissances épidémiologiques de la TBE en France, **les recommandations nationales sur la vaccination contre la TBE évoluent en France**.

En effet, vaccination info-service.fr qui est un site internet de Santé publique France apportant des informations générales et pratiques sur la vaccination pour le grand public, **recommande la vaccination contre la TBE chez les « personnes résidant dans des zones où sévit la maladie et chez les voyageurs adultes et enfants exposés »** (Santé publique France, 2023e).

Les habitants résidant dans les trois régions à risque en France ainsi que les voyageurs partant dans des pays et zones à risque à l'étranger sont ainsi invités à se faire vacciner contre la TBE.

Les deux vaccins européens présentés précédemment possèdent une AMM en France depuis 2004. On retrouve (Ministère du travail, de la santé et des solidarités, 2024a, 2024b, 2024c):

- Le vaccin **Ticovac®** (équivalent du FSME-IMMUN®) avec la souche Neudoerfl inactivé qui est disponible en deux formulations :
 - a) La formulation pédiatrique, sous le nom **TICOVAC 0,25 ml ENFANTS**
 - b) La formulation adulte, sous le nom **TICOVAC 0,5 ml ADULTES**
- Le vaccin **Encepur®** avec la souche K23 inactivé existant uniquement avec une formulation adulte, sous le nom **ENCEPUR 1,5 microgrammes/0,5 ml**

Différents schémas vaccinaux existent en France selon le vaccin, avec des recommandations selon l'âge. **La primo-vaccination se fait toujours en trois injections.** Toutes les données relatives à ces recommandations sont disponibles dans **l'Annexe 6**.

Les vaccins ne sont actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie, et coûtent une soixantaine d'euros par injection, ce qui peut constituer un frein pour les personnes habitant dans les régions à risque en France. Une prise en charge partielle ou totale des vaccins pour ces personnes pourrait constituer une mesure incitative de la part des pouvoirs publics, qui permettrait d'améliorer la couverture vaccinale contre la TBE en France. Cette mesure serait à compléter par des campagnes de sensibilisation sur la TBE, sur les possibilités de vaccination et sur les méthodes de prévention autre que la vaccination comme détaillé précédemment.

- **Bilan sur la vaccination contre la TBE comme méthode préventive**

La vaccination constitue une **méthode de prévention très efficace contre la TBE**, et ce à la fois vis-à-vis de l'infection par voie alimentaire et par voie vectorielle. La couverture vaccinale demeure très hétérogène en Europe, en lien avec des **recommandations de vaccination différentes**, qui restent néanmoins globalement **en cohérence avec la situation épidémiologique et du risque de TBE qui en résulte dans chaque pays**.

En France, les recommandations tendent à promouvoir, outre la vaccination contre la TBE des voyageurs se rendant dans des pays à risque, **celle des habitants résidant en régions à risque**, à savoir les régions Grand-Est, Bourgogne-Franche-Comté et Auvergne-Rhône-Alpes, au regard des nouvelles connaissances épidémiologiques acquises notamment grâce à une meilleure surveillance nationale depuis l'inscription de la TBE sur la liste des MDO depuis 2021.

Du fait de l'efficacité de la vaccination et en l'absence de traitement vis-à-vis de la TBE, cette méthode préventive semble incontournable afin de préserver la santé humaine. Elle devrait être davantage encouragée en France et en Europe afin d'améliorer la couverture vaccinale des habitants pour mieux les protéger du risque émergent que pose le TBEV. Cette stratégie passe par une sensibilisation du grand public et des professionnels de santé concernant l'efficacité et l'innocuité du vaccin, mais également concernant une meilleure connaissance de la TBE (généralités sur la maladie, données épidémiologiques des zones à risque, diagnostic...).

3. La formation des professionnels de santé à la TBE, encore trop méconnue

La TBE étant encore une maladie peu répandue, avec un taux d'incidence en France relativement faible comme présenté dans la première partie, elle n'est pas enseignée dans le tronc commun des études de santé. Un dernier axe de prévention vis-à-vis de la TBE passe ainsi par la sensibilisation des professionnels de santé à travers notamment leur formation continue.

Le HCSP dans son avis actualisé sur la TBE publié en aout 2023 indique qu' « une étude conduite auprès de médecins hospitaliers en Alsace a montré que, **même dans cette région où la circulation du virus est identifiée de longue date, le risque TBEV reste imparfaitement connu** » (HCSP, 2023a).

Il recommande de **sensibiliser les professionnels de santé** afin qu'ils puissent davantage l'envisager dans le diagnostic différentiel des atteintes neurologiques mais aussi des syndromes fébriles, et la diagnostiquer, et également afin qu'ils puissent à leur tour **encourager les personnes à risque à se faire vacciner et à adopter les autres mesures de prévention** détaillées précédemment. Il est également important de leur rappeler l'importance de la déclaration obligatoire afin d'alimenter les données épidémiologiques nationales (HCSP, 2023a).

Les professionnels de santé ont accès à de nombreuses formations et à divers colloques afin de se sensibiliser sur la TBE. On peut notamment citer les Journées Nationales d'Infectiologie, dont l'édition 2021 a permis de faire un retour d'expérience sur le premier foyer de TBE d'origine alimentaire de 2020 développé dans la deuxième partie de ce manuscrit, ainsi que de faire une présentation générale des données épidémiologiques et cliniques de la TBE (Beaufils *et al.*, 2021).

4. Bilan général sur les systèmes d'épidémiologie-surveillance et sur les mesures de lutte et de prévention de la TBE en Europe et en France

La partie discussion qui suit fait office de bilan général sur les systèmes d'épidémiologie-surveillance et sur les mesures de lutte et de prévention de la TBE en Europe et en France.

1. Analyse *One Health* des mesures d'épidémiologie-surveillance et de prévention de la TBE actuellement en place en Europe et en France

Pour rappel, l'OHHLEP et l'Alliance quadripartite ont élaboré le premier **plan d'action conjoint « Une seule santé » (2022-2026)** pour relever les défis majeurs actuels à l'interface entre animaux, êtres humains et environnement, et ce via six pistes d'action résumées dans la Figure 26. Il paraît intéressant de les reprendre afin d'analyser comment s'inscrit la gestion de l'épidémiologie-surveillance et des méthodes préventives actuellement en place en Europe et en France pour la TBE.

Cette analyse est présentée dans le Tableau 17 sur la page suivante.

Piste d'action majeure	Contexte en Europe	Contexte en France	Commentaire
<p>Renforcer les capacités « Une seule santé » pour renforcer les systèmes de santé</p>	<p>Les systèmes d'épidémiologie-surveillance s'appuient sur des partenariats entre les différents secteurs. Les professionnels des différentes santés collaborent ensemble au sein de mêmes projets (VectorNet).</p>	<p>Malgré l'organisation encore sectorielle des différents secteurs de santé, la gestion sanitaire du foyer alimentaire dans l'Ain a démontré l'efficacité du travail collaboratif <i>One Health</i> pour garantir la santé publique.</p>	<p>Les échanges et les collaborations entre les différents secteurs doivent être favorisés afin de gagner en efficacité dans la surveillance, la prévention et la gestion sanitaire de la TBE.</p>
<p>Réduire les risques liés aux épidémies et aux pandémies zoonotiques qui émergent ou réémergent</p>	<p>La TBE, comme les autres maladies vectorielles, est en émergence sur le territoire européen et français, en lien avec de nombreux facteurs dont le réchauffement climatique. Les zones à risque en France s'étendent, ce qui incite à insister sur l'urgence d'une surveillance et d'une prévention les plus exhaustives possibles.</p>	<p>La maîtrise de la TBE semble avant tout passer par la sensibilisation du grand public et des professionnels de santé à l'égard des différentes méthodes de prévention, notamment les méthodes sanitaires également efficaces contre les autres maladies vectorielles à tiques et la vaccination dans les zones endémiques. Une amélioration des systèmes de surveillance épidémiologique nationaux et européens de la TBE qui sont <u>avant tout axés sur la surveillance humaine et pas assez sur les animaux, les aliments et l'environnement</u> serait préférable.</p>	
<p>Maîtriser et éliminer les maladies zoonotiques et à transmission vectorielle qui sont endémiques ou négligées</p>			
<p>Endiguer la pandémie silencieuse qui découle de la résistance aux antimicrobiens</p>	<p>Non applicable pour la TBE pour laquelle aucun traitement n'existe.</p>		
<p>Renforcer l'évaluation et la gestion des risques en matière de sécurité sanitaire des aliments, ainsi que la communication sur ces risques</p>	<p>La transmission alimentaire du TBEV n'est encore que très peu étudiée et la communication auprès du grand public est faible. Néanmoins lors de crises alimentaires, la gestion via la coordination entre les différents acteurs de la santé et la communication semblent efficaces.</p>	<p>La gestion du risque alimentaire pour le TBEV passe également par des <u>méthodes de surveillance et de lutte au niveau du cheptel et de l'environnement</u> qu'il conviendrait de développer si l'on souhaite maintenir la</p>	

			consommation de produits au lait cru. A cet effet, des tests sérologiques et/ou virologiques sur le lait pourraient s'avérer utiles, voire nécessaires, pour protéger les consommateurs de lait cru ou de produits à base de lait cru.
Intégrer l'environnement dans l'approche « Une seule santé »	Le projet VectorNet est une ressource précieuse concernant la surveillance épidémiologique des tiques. La surveillance des espèces sentinelles de la faune sauvage est encore très lacunaire.	Divers projets tels que CiTIQUE ont vu le jour, qui alimentent les données nationales pour les vecteurs en plus de sensibiliser le grand public. La surveillance des espèces sentinelles est également peu présente.	<u>L'environnement à travers la faune sauvage et ses espèces sentinelles (dont les tiques) du TBEV constitue le domaine sur lequel la surveillance doit s'appuyer en premier lieu</u> afin d'anticiper au mieux les risques vectoriels et alimentaires pour la population.

Tableau 17 : Analyse synthétique *One Health* de l'état des lieux des systèmes d'épidémiologie et de prévention de la TBE en Europe et en France reprenant les six pistes d'action majeure du premier plan d'action conjoint « Une seule santé » (2022-2026) par l'OHHLEP et l'Alliance quadripartite, création personnelle

2. Que pouvons-nous retenir de ces mesures actuellement en place ?

Les systèmes d'épidémiologie-surveillance vis-à-vis de la TBE sont actuellement principalement axés sur la déclaration des cas humains, basée sur des définitions de cas non homogènes à l'échelle européenne, ce qui ne permet pas de dresser un état des lieux entièrement fiable. Comme précisé précédemment dans le manuscrit, les **cas humains constituent le « haut de l'iceberg » et ne sont que des révélateurs d'une présence déjà établie du TBEV** sur les territoires concernés. Les critères européens s'appuient par ailleurs uniquement sur les formes biphasiques et excluent donc les syndromes fébriles, ce qui contribue à **une sous-déclaration probablement importante des cas humains** (y compris en France où peu de cliniciens y pensent, surtout dans un contexte aussi peu évocateur). De plus, il semble dommage de s'appuyer principalement sur des cas humains (qui peuvent être symptomatiques et subir de graves séquelles, sans traitement efficace disponible) alors que des espèces sentinelles à différents niveaux (élevage, faune sauvage) pourraient faire l'objet d'une surveillance épidémiologique et permettraient ainsi d'anticiper davantage la présence virale au sein des régions.

Développer des systèmes de surveillance épidémiologique dans la faune sauvage (rongeurs principalement) **et/ou dans les élevages** (ruminants par la sérologie ou lait de tank), c'est-à-dire en

amont de l'infection de l'être humain par voie alimentaire ou par voie vectorielle, **devrait donc être encouragé**. Au lieu d'agir « trop tard » quand la population humaine est déjà infectée par le TBEV pour révéler la présence virale, de multiples solutions en amont sont ainsi disponibles, davantage axées sur la prévention et l'anticipation des risques. Afin d'aider à la mise en place d'une surveillance au niveau des cheptels de ruminants et/ou dans la faune sauvage, une **réglementation de la TBE en santé animale pourrait être envisagée**, par son ajout dans la liste des maladies d'intérêt national sous condition d'accord par l'UE.

Les différents systèmes de surveillance au niveau de l'être humain, de l'élevage (alimentation et cheptel) et de l'environnement avec la faune sauvage apporteraient ainsi une vision complémentaire du risque encouru par l'être humain. Il est nécessaire d'encourager le développement de la surveillance épidémiologique en amont de l'être humain, en collaborant avec les différents acteurs des santés animale, humaine et environnementale dans un esprit *One Health* pour gagner en efficacité dans la lutte contre cette maladie à enjeu de santé publique émergent.

Les efforts à l'échelle européenne doivent être complétés par ceux menés à l'échelle française. **La France, par l'inscription de la TBE sur la liste des MDO en mai 2021, a déjà réalisé une avancée dans la surveillance épidémiologique nationale de la maladie**. Ces données sont précieuses pour améliorer la connaissance des régions à risque de TBE à l'échelle nationale, qui se sont précisées dès 2023 et vont sans doute continuer d'évoluer. Cette surveillance repose également sur les cas humains. Il conviendrait ainsi de poursuivre et de renforcer les projets tels que le programme CiTIQUE et de conduire des projets de recherche sur le terrain, afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques sur le TBEV en amont de l'être humain.

Comme précisé précédemment, les systèmes d'épidémiologie-surveillance permettent d'anticiper les zones à risque de TBE à l'échelle européenne et nationale, afin d'adapter la gestion du risque par les autorités publiques. Cette **gestion du risque repose pour la TBE essentiellement sur la prévention, en l'absence de traitement**. Les méthodes de prévention sont nombreuses et peuvent être mises en œuvre à différents niveaux en fonction du mode de contamination, toujours dans un esprit *One Health* en agissant **conjointement sur la santé publique vétérinaire et sur la santé publique humaine**.

Pour la transmission alimentaire, elles reposent en premier lieu sur le traitement thermique du lait ainsi que sur des méthodes de lutte antivectorielle chez les ruminants et sur des bonnes pratiques d'élevage et de transformation alimentaire. Au niveau de l'être humain, une sensibilisation vis-à-vis des risques liés à la consommation de produits laitiers non pasteurisés est essentielle.

Pour la transmission vectorielle, les méthodes de prévention se situent essentiellement au niveau de l'être humain, par une sensibilisation du grand public et des professionnels de santé vis-à-vis des dangers liés aux tiques et des moyens de prévenir les piqûres.

Indépendamment du mode de contamination, **la vaccination est l'élément clé de la prévention de la TBE dans les zones à risque, de par son efficacité**. La couverture vaccinale à l'échelle européenne est hétérogène en lien avec des recommandations vaccinales différentes. Ces recommandations sont globalement en cohérence avec la situation épidémiologique vis-à-vis de la TBE de chaque pays. **La vaccination devrait s'imposer de plus en plus en raison de l'augmentation de l'incidence de la TBE dans de nombreux pays d'Europe dont la France**, tout au moins dans les zones à risque qui la justifient, en même temps que devraient s'accroître les incitations financières de l'État ainsi que les campagnes de sensibilisation.

Conclusion

La TBE est une maladie humaine très protéiforme, tant par la pluralité de ses modes de transmission et la complexité de son cycle épidémiologique que par la diversité des sous-types viraux et des présentations cliniques qui leur sont associées. Essentiellement vectorielle, la répartition géographique des tiques du genre *Ixodes* est en pleine expansion au sein de l'Europe et en France, notamment en lien avec le réchauffement climatique. L'émergence de la TBE se traduit par des nouvelles zones à risque (ou nouvellement découvertes) pour la population, dont la localisation surprend parfois, comme cela a été le cas pour le premier foyer français connu de TBE de source alimentaire, survenu dans l'Ain en 2020.

Ce foyer de toxi-infection alimentaire collective a fait l'objet d'une gestion remarquable de la part des autorités sanitaires des différents secteurs de la santé animale, humaine et environnementale, collaborant dans une approche *One Health* pour une meilleure efficacité. Ce premier foyer historique en France a mis en lumière le mode de transmission par voie alimentaire, jusqu'alors négligé par les pouvoirs publics. Par ailleurs, cet épisode a mis en évidence le fait que le système national de surveillance pour la TBE n'était plus adapté à la situation épidémiologique actuelle, et a conduit la France à l'inscrire sur la liste des maladies à déclaration obligatoire en 2021 afin d'assurer une surveillance accrue à l'échelle nationale.

Les systèmes d'épidémiologie-surveillance nationaux et européens actuellement mis en place pour la TBE présentent de nombreuses limites. La surveillance épidémiologique de la TBE repose essentiellement sur la déclaration par les pays européens des cas humains suspects et confirmés, dont la définition non homogène à l'échelle communautaire diminue la fiabilité. Bien qu'associée à une surveillance épidémiologique des vecteurs, elle ne permet pas une anticipation acceptable des risques encourus par la population vis-à-vis de la TBE en étant trop axée sur l'être humain, seulement révélateur tardif de la présence virale déjà établie sur un territoire. Les systèmes d'épidémiologie-surveillance de la TBE à l'échelle européenne et française peuvent être améliorés en reposant davantage sur des espèces sentinelles du TBEV (faune sauvage et ruminants domestiques).

Véritable enjeu de santé publique émergent, la TBE ne bénéficie d'aucun traitement étiologique, ce qui souligne une nouvelle fois l'importance des politiques publiques de prévention dans la lutte contre cette maladie. Les méthodes de prévention sont multiples, mêlant santé publique vétérinaire et santé publique humaine, allant de la faune sauvage à l'être humain et devant être mobilisées dans une approche *One Health* pour gagner en efficacité et détecter précocement les évolutions épidémiologiques. La vaccination constitue une des méthodes préventives très efficace vis-à-vis de la TBE et devrait ainsi être encouragée, notamment par des campagnes de sensibilisation auprès du grand public.

Liste des références bibliographiques

- ACHAZI, K., RŮŽEK, D., DONOSO-MANTKE, O., *et al.* (2011) Rodents as Sentinels for the Prevalence of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* vol. 11, n° 6, p. 641-647. [<https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0236>]
- AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ AUVERGNE-RHÔNE-ALPES (2023) La tique - Comment sensibiliser la population ? *In ARS Auvergne-Rhône-Alpes*. [<https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/la-tique>] (consulté le 16/03/2024).
- AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ AUVERGNE-RHÔNE-ALPES (2020a) Surveillance épidémiologique en région Auvergne-Rhône-Alpes, Mai 2020 : Foyer de cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru (Ain, Avril-Mai 2020), point épidémiologique au 4 juin 2020. *In ARS Auvergne-Rhône-Alpes*. [https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2020-06/PE_ARA_2020_13_%C3%A9t%C3%A9_0.pdf] (consulté le 05/02/2024).
- AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ AUVERGNE-RHÔNE-ALPES (2020b) Communiqué de presse du jeudi 28 mai 2020 à Bourg-en-Bresse : Un foyer de cas d'encéphalite à tiques dans l'Ain - L'origine alimentaire de la transmission du virus de l'encéphalite à tiques est privilégiée : un retrait-rappel des fromages de chèvres concernés est effectué. *In ARS Auvergne-Rhône-Alpes*. [https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2020-06/2020-05-28%20CP_Enc%C3%A9phaliteTique.pdf] (consulté le 11/02/2024).
- AGENCE RÉGIONALE DE SANTÉ AUVERGNE-RHÔNE-ALPES (2020c) Communiqué de presse du jeudi 15 juin 2020 à Bourg-en-Bresse : Point de situation - Cas d'encéphalite à tique dans l'Ain, liés à la consommation de fromages de chèvre au lait cru. *In ARS Auvergne-Rhône-Alpes*. [<https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/system/files/2020-06/2020-06-16%20ARS-BCI%20CP-%20Enc%C3%A9phalite%20%C3%A0%20tiques%20-%20Point%20de%20situation.pdf>] (consulté le 11/02/2024).
- AGOULON, A., BUTET, A., HOCH, T., *et al.* (2015) 3. Dynamique des populations de tiques et liaison avec les facteurs environnementaux. *In* McCoy, K.D., Boulanger, N. (Éd.), *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie, Didactiques*. Marseille, IRD Éditions, p. 85-112. [<https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.9027>]
- AGUDELO, M., PALUS, M., KEEFFE, J.R., *et al.* (2021) Broad and potent neutralizing human antibodies to tick-borne flaviviruses protect mice from disease. *Journal of Experimental Medicine* vol. 218, n° 5. [<https://doi.org/10.1084/jem.20210236>]
- ALMAZÁN, C., ŠIMO, L., FOURNIOL, L., *et al.* (2020) Multiple Antigenic Peptide-Based Vaccines Targeting Ixodes ricinus Neuropeptides Induce a Specific Antibody Response but Do Not Impact Tick Infestation. *Pathogens* vol. 9, n° 11, p. 900. [<https://doi.org/10.3390/pathogens9110900>]
- ANCHETA, J., FADAAK, R., ANHOLT, R.M., *et al.* (2021) The origins and lineage of One Health, Part I. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 62, n° 8, p. 883-885.
- ANSES (2024) Notre identité. *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [<https://www.anses.fr/fr/content/notre-identite>] (consulté le 12/03/2024).
- ANSES (2022a) Avis de l'Anses relatif aux modalités de maîtrise du risque lié à la présence de dangers microbiologiques dans les fromages et autres produits laitiers fabriqués à partir de lait cru. *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [<https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lanses-relatif-aux-modalit%C3%A9s-de-ma%C3%A9trise-du-risque-li%C3%A9-%C3%A0-la-pr%C3%A9sence-de-dangers>] (consulté le 03/12/2023).
- ANSES (2022b) Épidémiologie du virus de l'encéphalite à tique (TBEV) en France : un danger émergent ? Colloque scientifique 2022 du réseau Vectopole Sud et de l'Anses « Vecteurs et ravageurs, contrôle et biodiversité ». *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [https://www.vectopole-sud.fr/wp-content/uploads/2022/11/5-Vectopole_Sud_20221109_TBEV_Bournez.pdf] (consulté le 09/01/2024).

- ANSES (2022c) Fromages au lait cru : quels risques pour la santé et comment mieux les prévenir ? *In Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*. [https://www.anses.fr/fr/content/fromages-au-lait-cru-quels-risques-pour-la-sant%C3%A9-et-comment-mieux-les-pr%C3%A9venir] (consulté le 16/03/2024).
- BALOGH, Z., EGYED, L., FERENCZI, E., *et al.* (2011) Experimental Infection of Goats with Tick-Borne Encephalitis Virus and the Possibilities to Prevent Virus Transmission by Raw Goat Milk. *Intervirology* vol. 55, n° 3, p. 194-200. [https://doi.org/10.1159/000324023]
- BARRETT, P.N., SCHÖBER-BENDIXEN, S., EHRlich, H.J. (2003) History of TBE vaccines. *Vaccine* vol. 21, p. S41-S49. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00814-9]
- BAUER, B.U., KÖNENKAMP, L., STÖTER, M., *et al.* (2021) Increasing awareness for tick-borne encephalitis virus using small ruminants as suitable sentinels: Preliminary observations. *One Health* vol. 12. [https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100227]
- BEAUFILS, F., CANU, N., DECOUCHON, C., *et al.* (2021) Epidémie de Méningo-encéphalites à tiques alimentaire dans le département de l'Ain - 22èmes Journées Nationales de l'Infectiologie, Montpellier, 30 août-1er septembre 2021. *In Infectiologie*. [https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2021/pads1-03.pdf] (consulté le 04/04/2024).
- BERNARD, C., JOLY KUKLA, C., RAKOTOARIVONY, I., *et al.* (2024) Detection of Crimean–Congo haemorrhagic fever virus in Hyalomma marginatum ticks, southern France, May 2022 and April 2023. *Eurosurveillance* vol. 29, n° 6, p. 2400023. [https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400023]
- BISHOP, L.J., STUTZER, C., MARITZ-OLIVIER, C. (2023) More than Three Decades of Bm86: What We Know and Where to Go. *Pathogens* vol. 12, n° 9, p. 1071. [https://doi.org/10.3390/pathogens12091071]
- BOGOVIC, P., STRLE, F. (2015) Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases* vol. 3, n° 5, p. 430-441. [https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430]
- BONNET, S., HUBER, K., JONCOUR, G., *et al.* (2017) 2. Biologie des tiques. *In* Boulanger, N., McCoy, K.D. (Éd.), *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie, Didactiques*. Marseille, IRD Éditions, p. 53-84. [https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.9020]
- BONNET, S., RICHARDSON, J. (2018) La vaccination anti-tiques comme outil de prévention contre les multiples agents qu'elles transmettent. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* vol. 171, n° 1, p. 14-19. [https://doi.org/10.4267/2042/68002]
- BONVILLE, C., DOMACHOWSKIE, J. (2021) Tick-Borne Encephalitis. *In* Domachowske, J., Suryadevara, M. (Éd.), *Vaccines: A Clinical Overview and Practical Guide*. Cham, Springer International Publishing, p. 353-361. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-58414-6_30]
- BOULANGER, N., STACHURSKI, F. (2015) 9. Contrôle des populations de tiques et prévention : aspects vétérinaires et humains. *In* McCoy, K.D. (Éd.), *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie, Didactiques*. Marseille, IRD Éditions, p. 259-278. [https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.9060]
- BROCKMANN, S., OEHME, R., BUCKENMAIER, T., *et al.* (2018) A cluster of two human cases of tick-borne encephalitis (TBE) transmitted by unpasteurised goat milk and cheese in Germany, May 2016. *Eurosurveillance* vol. 23, n° 15, p. 17-00336. [https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.15.17-00336]
- BRUGÈRE-PICOUX, J. (2020) Encéphalite à tiques : première description d'un foyer de contamination d'origine alimentaire en France. *In La Dépêche Vétérinaire*. [https://www.depecheveterinaire.com/encephalite-a-tiques-premiere-description-d-un-foyer-de-contamination-d-origine-alimentaire-en-france_67A05992498647.html] (consulté le 14/02/2024).
- BUCZEK, A.M., BUCZEK, W., BUCZEK, A., *et al.* (2022) Food-Borne Transmission of Tick-Borne Encephalitis Virus-Spread, Consequences, and Prophylaxis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 19, n° 3, p. 1812. [https://doi.org/10.3390/ijerph19031812]

- CDC (2023) Tick-Borne Encephalitis - CDC Yellow Book 2024. In *CDC - Centers for Disease Control and Prevention*. [<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/tick-borne-encephalitis>] (consulté le 19/12/2023).
- CDC (2022) One Health Basics - History. In *CDC - Centers for Disease Control and Prevention*. [<https://www.cdc.gov/onehealth/basics/history/index.html>] (consulté le 02/02/2024).
- CHIFFI, G., GRANDGIRARD, D., LEIB, S.L., *et al.* (2023) Tick-borne encephalitis: A comprehensive review of the epidemiology, virology, and clinical picture. *Reviews in Medical Virology* vol. 33, n° 5, p. e2470. [<https://doi.org/10.1002/rmv.2470>]
- CHITIMIA-DOBLER, L., LEMHÖFER, G., KRÓL, N., *et al.* (2019) Repeated isolation of tick-borne encephalitis virus from adult *Dermacentor reticulatus* ticks in an endemic area in Germany. *Parasites & Vectors* vol. 12, n° 1, p. 90. [<https://doi.org/10.1186/s13071-019-3346-6>]
- COMMISSION EUROPÉENNE (2024) Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) - Why RASFF? In *European Commission*. [https://food.ec.europa.eu/safety/rasff_en] (consulté le 11/03/2024).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2018) Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. Text with EEA relevance. In *EUR-Lex*. [http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj/eng] (consulté le 21/12/2023).
- COMMISSION EUROPÉENNE (2012) Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2012) 5538). Text with EEA relevance. In *EUR-Lex*. [http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2012/506/oj/eng] (consulté le 21/12/2023).
- CZUPRYNA, P., GRYGORCZUK, S., KRAWCZUK, K., *et al.* (2018) Sequelae of tick-borne encephalitis in retrospective analysis of 1072 patients. *Epidemiology & Infection* vol. 146, n° 13, p. 1663-1670. [<https://doi.org/10.1017/S0950268818002005>]
- DÉPARTEMENT DE L'AIN (2024) Aides aux projets d'investissement des collectivités - Pacte de territoire 2024-2026 de l'Ain. In *Ain*. [<https://www.ain.fr/solutions/aides-communes/>] (consulté le 01/02/2024).
- DESGRAUPES, S., HUBERT, M., GESSAIN, A., *et al.* (2021) Mother-to-Child Transmission of Arboviruses during Breastfeeding: From Epidemiology to Cellular Mechanisms. *Viruses* vol. 13, n° 7, p. 1312. [<https://doi.org/10.3390/v13071312>]
- DEVIATKIN, A.A., KARGANOVA, G.G., VAKULENKO, Y.A., *et al.* (2020) TBEV Subtyping in Terms of Genetic Distance. *Viruses* vol. 12, n° 11, p. 1240. [<https://doi.org/10.3390/v12111240>]
- DIVÉ, I., VEJE, M., DOBLER, G., *et al.* (2020) Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection in pregnancy: Absence of virus transmission to the fetuses despite severe maternal disease – A case study. *Ticks and Tick-borne Diseases* vol. 11, n° 5, p. 101491. [<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101491>]
- DOBLER, G., ERBER, W., BRÖKER, M., *et al.* (2021) The TBE Book 6th Edition, Global Health Press. Singapour.
- DONOSO MANTKE, O., ESCADAFAL, C., NIEDRIG, M., *et al.* (2011) Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. *European Communicable Disease Bulletin* vol. 16. [<https://doi.org/10.2807/ese.16.39.19976-en>]
- DROUIN, A. (2018) Actualités en France et en Europe sur les maladies vectorisées par les tiques impliquant les animaux de production : vraies ou fausses émergences? Thèse de médecine vétérinaire. École nationale vétérinaire d'Alfort, n°118.
- DUHAMEL, S. (2021) Le concept One Health : une approche de la santé holistique, transdisciplinaire et multisectorielle. In *Éditions AFD (Agence Française de Développement)*. [https://www.afd.fr/fr/rt64_one_health_evaluation_approche_integree_sante_duhamel] (consulté le 28/01/2024).
- ECDC (2024) Surveillance Atlas of Infectious Diseases. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=56>] (consulté le 09/01/2024).

- ECDC (2023a) European network for medical and veterinary entomology (VectorNet). In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/vector-net>] (consulté le 15/01/2024).
- ECDC (2023b) *Ixodes ricinus* - current known distribution: October 2023. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-october-2023>] (consulté le 08/01/2024).
- ECDC (2023c) *Ixodes persulcatus* - current known distribution: October 2023. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-persulcatus-current-known-distribution-october-2023>] (consulté le 09/01/2024).
- ECDC (2023d) Surveillance systems overview for 2022. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-systems-overview-2022>] (consulté le 12/01/2024).
- ECDC (2023e) Surveillance Atlas of Infectious Diseases. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>] (consulté le 10/03/2024).
- ECDC (2022) Tick-borne encephalitis - Annual Epidemiological Report for 2020. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2020>] (consulté le 08/01/2024).
- ECDC (2021) Launch of EpiPulse, a new portal to strengthen the prevention and control of infectious diseases. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/launch-epipulse-new-portal-strengthen-prevention-and-control-infectious-diseases>] (consulté le 10/03/2024).
- ECDC (2017a) *Ixodes ricinus* - Factsheet for experts. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/tick-factsheets/ixodes-ricinus>] (consulté le 14/11/2023).
- ECDC (2017b) *Ixodes ricinus* - current known distribution in Europe, April 2017. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-europe-april-2017>] (consulté le 15/01/2024).
- ECDC (2010) What we do. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-ecdc/what-we-do>] (consulté le 10/03/2024).
- ECDC, EFSA (2023) The European Union One Health 2022 Zoonoses Report. *EFSA Journal* vol. 21, n° 12, p. e8442. [<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8442>]
- ECDC, EFSA (2021a) Seasonal active surveillance for ticks over 2017–2019. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-active-surveillance-ticks-2017-2019>] (consulté le 11/03/2024).
- ECDC, EFSA (2021b) Tick surveillance effort over 2015–2019. In *ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control*. [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-surveillance-effort-2015-2019>] (consulté le 11/03/2024).
- ECKER, M., ALLISON, S.L., MEIXNER, T., *et al.* (1999) Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *The Journal of General Virology* vol. 80 (Pt 1), p. 179-185. [<https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-1-179>]
- EFS (2024) Les produits sanguins labiles. In *EFS - Etablissement français du sang*. [<https://www.efs.sante.fr/activite/les-produits-sanguins-labiles>] (consulté le 12/02/2024).
- EFSA (2024a) Foyer épidémique de maladie. In *EFSA - European Food Safety Authority*. [<https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/disease-outbreak>] (consulté le 09/03/2024).
- EFSA (2024b) À propos de l'EFSA. In *EFSA - European Food Safety Authority*. [<https://www.efsa.europa.eu/fr/about/about-efsa>] (consulté le 11/03/2024).
- EFSA (2023) Zoonoses d'origine alimentaire. In *EFSA - European Food Safety Authority*. [<https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/foodborne-zoonotic-diseases>] (consulté le 11/03/2024).
- EGYED, L., NAGY, A., LAKOS, A., *et al.* (2023) Tick-borne encephalitis epidemic in Hungary 1951-2021: The story and lessons learned. *Zoonoses and Public Health* vol. 70, n° 1, p. 81-92. [<https://doi.org/10.1111/zph.13003>]

- ELBAZ, M., GADOTH, A., SHEPSHELOVICH, D., *et al.* (2022) Systematic Review and Meta-analysis of Foodborne Tick-Borne Encephalitis, Europe, 1980–2021. *Emerging Infectious Diseases* vol. 28, n° 10, p. 1945-1954. [<https://doi.org/10.3201/eid2810.220498>]
- ERBER, W., SCHMITT, H.-J. (2018) Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. *Ticks and Tick-borne Diseases* vol. 9, n° 4, p. 768-777. [<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.007>]
- EUROPE 1 (2023) Tiques en forêt : quelles sont les précautions à prendre et que faire en cas de piqûre ? *In Europe 1*. [<https://www.europe1.fr/sante/tiques-en-foret-queelles-sont-les-precautions-a-prendre-et-que-faire-en-cas-de-piqure-4179545>] (consulté le 18/03/2024).
- EVARD, N. (2020) Syndrome grippal : pensez aux infections liées aux tiques, alertent les académiciens. *In Le Quotidien du Médecin*. [<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actu-medecale/syndrome-grippal-pensez-aux-infections-liees-aux-tiques-alertent-les-academiciens>] (consulté le 14/02/2024).
- EYER, L., SELEY-RADTKE, K., RUZEK, D. (2023) New directions in the experimental therapy of tick-borne encephalitis. *Antiviral Research* vol. 210, p. 105504. [<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105504>]
- FAO (2024) Alliance quadripartite : qui sommes-nous ? *In FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations*. [<https://www.fao.org/one-health/background/coordination/fr>] (consulté le 02/02/2024).
- FAO (2022) Expert consultation on the sustainable management of parasites in livestock challenged by the global emergence of resistance: Part 1: Current status and management of acaricide resistance in livestock ticks – Virtual meeting, 9–10 November 2021, FAO Animal Production and Health Reports. Rome, Italy, FAO. [<https://doi.org/10.4060/cc2981en>]
- FAO (2021) The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2021–2025: Supporting innovation and resilience in food and agriculture sectors. Rome, Italy, FAO. [<https://doi.org/10.4060/cb5545en>]
- GALGANI, I., BUNGE, E., HENDRIKS, L., *et al.* (2017) Systematic literature review comparing rapid 3-dose administration of the GSK tick-borne encephalitis vaccine with other primary immunization schedules. *Expert Review of Vaccines* vol. 16. [<https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1358620>]
- GIRAUDOUX, P. (2023) One health (une seule santé) : concept nouveau en maturation ou vieille histoire ? *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* vol. 176. [<https://doi.org/10.3406/bavf.2023.71063>]
- GONZALEZ, G., BOURNEZ, L., MORAES, R.A., *et al.* (2022) 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. *Frontiers in Microbiology* vol. 13, p. 863725. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.863725>]
- GRAHAM, S. (2020) Tick-borne diseases : an update for general practice. *In Practice Nursing*. [<https://www.practicenursing.com/content/clinical/tick-borne-diseases-an-update-for-general-practice/>] (consulté le 09/01/2024).
- HADDAD, N. (2017) Lutte contre les maladies à tiques chez l'Homme et l'animal en France et en Europe. Symposium MSD Santé Animale avec MSD France "Maladies à tiques en 2017. Médecins et vétérinaires, vers une prévention globale". [https://www.msd-sante-animale.fr/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/Proceedings_sympo_MSD_mars_2017_BD_tcm90-213920.pdf] (consulté le 11/04/2024).
- HANSSON, K.E., ROSDAHL, A., INSULANDER, M., *et al.* (2020) Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clinical Infectious Diseases* vol. 70, n° 2, p. 245-251. [<https://doi.org/10.1093/cid/ciz176>]
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2018) Recommandation de bonne pratique - Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. *In HAS - Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques] (consulté le 16/03/2024).

- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION (2019) Prévention et prise en charge des effets indésirables pouvant survenir après une ponction lombaire. In *HAS - Haute Autorité de Santé*. [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067854/fr/prevention-et-prise-en-charge-des-effets-indesirables-pouvant-survenir-apres-une-ponction-lombaire] (consulté le 27/12/2023).
- HCSP (2023a) Actualisation de l'avis HCSP du 23 juillet 2020 sur l'encéphalite à tiques (TBE). In *HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique*. [<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1329>] (consulté le 11/02/2024).
- HCSP (2023b) Recommandations sanitaires 2023 pour les voyageurs. In *HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique*. [<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1314>] (consulté le 12/02/2024).
- HCSP (2020a) Inscription de l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. In *HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique*. [<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=856>] (consulté le 16/01/2024).
- HCSP (2020b) Conduite à tenir vis-à-vis des dons du sang dans un contexte de cas groupés d'encéphalites à tiques d'origine alimentaire. In *HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique*. [<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=885>] (consulté le 12/02/2024).
- HERMANCE, M.E., THANGAMANI, S. (2018) Tick–Virus–Host Interactions at the Cutaneous Interface: The Nidus of Flavivirus Transmission. *Viruses* vol. 10, n° 7, p. 362. [<https://doi.org/10.3390/v10070362>]
- HEYLEN, D., DE CONINCK, E., JANSEN, F., *et al.* (2014) Differential diagnosis of three common *Ixodes* spp. ticks infesting songbirds of Western Europe: *Ixodes arboricola*, *I. frontalis* and *I. ricinus*. *Ticks and Tick-borne Diseases* vol. 5, n° 6, p. 693-700. [<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.05.006>]
- HOFMEESTER, T. (2016) The wild life of tick-borne pathogens. Wageningen University. [<https://doi.org/10.18174/393112>]
- INRAE (2024a) Le programme CiTIQUE. In *CiTIQUE*. [<https://www.citique.fr/programme-citique/>] (consulté le 13/03/2024).
- INRAE (2024b) Le projet TIQUoJARDIN. In *CiTIQUE*. [<https://www.citique.fr/tiquojardin/>] (consulté le 18/03/2024).
- INRAE (2020a) CLIMATICK : influence du changement climatique sur les tiques. In *INRAe - Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement*. [<https://www.inrae.fr/actualites/climatick-influence-du-changement-climatique-tiques>] (consulté le 26/01/2024).
- INRAE (2020b) « Signalement Tique » : nouvelle version de l'application pour signaler les piqûres de tiques. In *INRAe - Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement*. [<https://www.inrae.fr/actualites/signalement-tique-nouvelle-version-application-signaler-piqures-tiques>] (consulté le 18/03/2024).
- INSERM (2024) Centre National de Référence des arbovirus - Les missions. In *CNR Arbovirus*. [<https://cnr-arbovirus.fr/public/index.php/les-missions-du-cnr/>] (consulté le 12/03/2024).
- INSERM (2021) Rapport annuel d'activité des années d'exercice 2019-2020. In *CNR Arbovirus*. [<http://www.cnr-arbovirus.fr/www/index.php/rapports-dactivite-du-cnr/>] (consulté le 06/02/2024).
- INSERM (2009) Repères en épidémiologie. In *INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale*. [https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/12/repere_epidemiologie.pdf] (consulté le 03/12/2023).
- INSTITUT PASTEUR (2021) Vaccin BCG : il y a 100 ans, la première vaccination contre la tuberculose. In *Institut Pasteur*. [<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/vaccin-bcg-il-y-a-100-ans-premiere-vaccination-contre-tuberculose>] (consulté le 09/03/2024).
- IPCC (2022) Climate Change 2022 : Impacts, Adaptation and Vulnerability - Technical Summary. In *IPCC - Intergovernmental Panel on Climate Change*. [<https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/chapter/technical-summary/>] (consulté le 27/01/2024).
- KAHL, O., GRAY, J.S. (2023) The biology of *Ixodes ricinus* with emphasis on its ecology. *Ticks and Tick-borne Diseases* vol. 14, n° 2, p. 102114. [<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102114>]

- KAISER, R. (2012) Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift* vol. 162, n° 11, p. 239-243. [<https://doi.org/10.1007/s10354-012-0105-0>]
- KEIL, J. (2022) Quadripartite's One Health Joint Plan of Action. *International Alliance against Health Risks in Wildlife Trade*. [<https://alliance-health-wildlife.org/2022/09/21/quadripartite-oh-jpa-2022/>] (consulté le 02/02/2024).
- KERLIK, J., AVDIČOVÁ, M., MUSILOVÁ, M., *et al.* (2022) Breast Milk as Route of Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission from Mother to Infant. *Emerging Infectious Diseases* vol. 28, n° 5, p. 1060-1061. [<https://doi.org/10.3201/eid2805.212457>]
- KLINGEN, I., DUIJVENDIJK, G. (2016) 20. Biological control of the tick *Ixodes ricinus* by pathogens and invertebrates. In *Ecology and prevention of Lyme borreliosis*. p. 279-293. [https://doi.org/10.3920/978-90-8686-838-4_20]
- KOHLMAIER, B., SCHWEINTZGER, N.A., SAGMEISTER, M.G., *et al.* (2021) Clinical Characteristics of Patients with Tick-Borne Encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms* vol. 9, n° 7, p. 1420. [<https://doi.org/10.3390/microorganisms9071420>]
- KUBINSKI, M., BEICHT, J., GERLACH, T., *et al.* (2020) Tick-Borne Encephalitis Virus: A Quest for Better Vaccines against a Virus on the Rise. *Vaccines* vol. 8, n° 3, p. 451. [<https://doi.org/10.3390/vaccines8030451>]
- KUNZ, S.E., KEMP, D.H. (1994) Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. *Revue Scientifique et Technique* vol. 13, n° 4, p. 1249-1286. [<https://doi.org/10.20506/rst.13.4.816>]
- KUNZE, M., BANOVIĆ, P., BOGOVIĆ, P., *et al.* (2022) Recommendations to Improve Tick-Borne Encephalitis Surveillance and Vaccine Uptake in Europe. *Microorganisms* vol. 10, n° 7, p. 1283. [<https://doi.org/10.3390/microorganisms10071283>]
- LABUDA, M., JONES, L.D., WILLIAMS, T., *et al.* (1993) Enhancement of tick-borne encephalitis virus transmission by tick salivary gland extracts. *Medical and Veterinary Entomology* vol. 7, n° 2, p. 193-196. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.1993.tb00674.x>]
- LE DAUPHINÉ LIBÉRÉ (2023) Environnement. Y a-t-il beaucoup de tiques dans votre région ? In *Le Dauphiné Libéré*. [<https://www.ledauphine.com/environnement/2023/06/08/y-a-t-il-beaucoup-de-tiques-dans-votre-region>] (consulté le 18/03/2024).
- LE MARÉCHAL, M., MAILLES, A. (2023) Epidémiologie des infections du système nerveux central (SNC). Journée de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) à Grenoble le 27 mars 2023. In *Infectiologie*. [<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2023/seminaire-mars-2023/t12-lundi-27.03/conf-1-infections-du-snc-lemarechal-mailles.pdf>] (consulté le 07/03/2024).
- LE PROGRÈS (2020) Cas d'encéphalite à tique : 28 cas dus aux fromages confirmés. In *Le Progrès*. [<https://www.leprogres.fr/sante/2020/06/15/cas-d-encephalite-a-tique-28-cas-dus-aux-fromages-confirmes>] (consulté le 14/02/2024).
- LEBERT, I., BORD, S., SAINT-ANDRIEUX, C., *et al.* (2022) Habitat suitability map of *Ixodes ricinus* tick in France using multi-criteria analysis. *Geospatial Health* vol. 17, n° 1. [<https://doi.org/10.4081/gh.2022.1058>]
- LÉGIFRANCE (2023a) Décret n° 2023-716 du 2 août 2023 relatif à la liste des maladies devant faire l'objet d'un signalement en application de l'article L. 3113-1 du code de la santé publique. [<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047927921>] (consulté le 06/03/2024).
- LÉGIFRANCE (2023b) Article D3113-8 - Code de la santé publique. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047928656] (consulté le 06/03/2024).
- LÉGIFRANCE (2021a) Décret n° 2021-573 du 10 mai 2021 complétant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire. [<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043492521#:~:text=Objet%20%3A%20inscription%20de%20l'infection,au%20lendemain%20de%20sa%20publication%20.>] (consulté le 06/03/2024).

- LÉGIFRANCE (2021b) Arrêté du 22 avril 2021 relatif à la notification obligatoire des cas d'infection à virus du Nil Occidental et des cas d'infection à virus de l'encéphalite à tiques. [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043492606] (consulté le 06/03/2024).
- LÉGIFRANCE (2020) Article L3113-1 - Code de la santé publique. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042536636] (consulté le 06/03/2024).
- LENZ, N., ENGLER, O., GRANDGIRARD, D., *et al.* (2018) Evaluation of antivirals against tick-borne encephalitis virus in organotypic brain slices of rat cerebellum. *PLoS One* vol. 13, n° 10, p. e0205294. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205294]
- LIČKOVÁ, M., FUMAČOVÁ HAVLÍKOVÁ, S., SLÁVIKOVÁ, M., *et al.* (2022) Alimentary Infections by Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses* vol. 14, n° 1, p. 56. [https://doi.org/10.3390/v14010056]
- LIEBIG, K., BOELKE, M., GRUND, D., *et al.* (2021) The Stable Matching Problem in TBEV Enzootic Circulation: How Important Is the Perfect Tick-Virus Match? *Microorganisms* vol. 9, n° 1, p. 196. [https://doi.org/10.3390/microorganisms9010196]
- LIEBIG, K., BOELKE, M., GRUND, D., *et al.* (2020) Tick populations from endemic and non-endemic areas in Germany show differential susceptibility to TBEV. *Scientific Reports* vol. 10, n° 1, p. 15478. [https://doi.org/10.1038/s41598-020-71920-z]
- LIPOWSKI, D., POPIEL, M., PERLEJEWSKI, K., *et al.* (2017) A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 215, n° 6, p. 896-901. [https://doi.org/10.1093/infdis/jix040]
- MACKENZIE, J.S., JEGGO, M. (2019) The One Health Approach—Why Is It So Important? *Tropical Medicine and Infectious Disease* vol. 4, n° 2, p. 88. [https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020088]
- MAILLES, A., SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2021) Les infections à TBE : une zoonose émergente vectorielle neurotrope transmise par des fromages. *In Infectiologie*. [https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2021/cours-automne-2021-encephalites-a-tiques-a-maille.pdf] (consulté le 05/02/2024).
- MARTELLO, E., GILLINGHAM, E.L., PHALKEY, R., *et al.* (2022) Systematic review on the non-vectorial transmission of Tick-borne encephalitis virus (TBEv). *Ticks and Tick-Borne Diseases* vol. 13, n° 6-102028. [https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102028]
- MERIAL (2020) FleaTickRisk – Application sur Google Play. *In Google Play*. [https://play.google.com/store/apps/details?id=com.micropole.android.fleatickrisks&hl=fr] (consulté le 18/03/2024).
- MICHELITSCH, A., WERNIKE, K., KLAUS, C., *et al.* (2019) Exploring the Reservoir Hosts of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses* vol. 11, n° 7, p. 669. [https://doi.org/10.3390/v11070669]
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA SOUVERAINETÉ ALIMENTAIRE (2020) Consommation de fromages à base de lait cru : rappel des précautions à prendre. *In Ministère de l'agriculture et de la souveraineté alimentaire*. [https://agriculture.gouv.fr/consommation-de-fromages-base-de-lait-cru-rappel-des-precautions-prendre] (consulté le 25/02/2024).
- MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS (2024a) Fiche info - TICOVAC 0,25 ml ENFANTS, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (virus entier inactivé). *In Base de données publique des médicaments*. [https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61440306] (consulté le 04/04/2024).
- MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS (2024b) Fiche info - TICOVAC 0,5 ml ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (virus entier inactivé). *In Base de données publique des médicaments*. [https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69663909] (consulté le 04/04/2024).
- MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS (2024c) Fiche info - ENCEPUR 1,5 microgrammes/0,5 ml, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (inactivé, adsorbé). *In Base de données publique des médicaments*.

- [<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69431992>]
(consulté le 04/04/2024).
- MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS (2022) Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques : point d'étape. In *Ministère du travail, de la santé et des solidarités*. [<https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/plan-national-de-lutte-contre-la-maladie-de-lyme-et-les-maladies-transmissibles-431614>] (consulté le 16/03/2024).
- MONIUSZKO, A., DUNAJ, J., ŚWIĘCICKA, I., *et al.* (2014) Co-infections with *Borrelia* species, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia* spp. in patients with tick-borne encephalitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* vol. 33, n° 10, p. 1835-1841. [<https://doi.org/10.1007/s10096-014-2134-7>]
- NEMES, G., CHIFFOLEAU, Y., ZOLLET, S., *et al.* (2021) The impact of COVID-19 on alternative and local food systems and the potential for the sustainability transition: Insights from 13 countries. *Sustainable Production and Consumption* vol. 28, p. 591-599. [<https://doi.org/10.1016/j.spc.2021.06.022>]
- NIEHS (2022) Vector-borne Diseases. In *NIEHS - National Institute of Environmental Health Sciences*. [https://www.niehs.nih.gov/research/programs/climatechange/health_impacts/vectorborne] (consulté le 28/01/2024).
- NUTTALL, P.A. (2023) Tick saliva and its role in pathogen transmission. *Wiener Klinische Wochenschrift* vol. 135, n° 7-8, p. 165-176. [<https://doi.org/10.1007/s00508-019-1500-y>]
- NYGREN, T.M., PILIC, A., BÖHMER, M.M., *et al.* (2023) Recovery and sequelae in 523 adults and children with tick-borne encephalitis in Germany. *Infection* vol. 51, n° 5, p. 1503-1511. [<https://doi.org/10.1007/s15010-023-02023-w>]
- OHHLEP (2021) Le Groupe tripartite et le PNUE valident la définition du principe « Une seule santé » formulée par l'OHHLEP. In *WHO - World Health Organization*. [<https://www.who.int/fr/news/item/01-12-2021-tripartite-and-uneep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>] (consulté le 09/03/2024).
- OMAZIC, A., WALLENHAMMAR, A., LAHTI, E., *et al.* (2023) Dairy milk from cow and goat as a sentinel for tick-borne encephalitis virus surveillance. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 95, p. 101958. [<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2023.101958>]
- OMSA (2023) Le Plan d'action conjoint « Une seule santé » (2022-2026). In *Bulletin OMSA*. [https://bulletin.woah.org/?panorama=02-1-4-2023-1_oh-jpa&lang=fr] (consulté le 02/02/2024).
- PAGÈS, D. (2020) Un foyer de cas d'encéphalite à tiques détecté dans l'Ain, 24 personnes hospitalisées. In *Midi Libre*. [<https://www.midilibre.fr/2020/05/29/un-foyer-de-cas-dencephalite-a-tiques-detecte-dans-lain-24-personnes-hospitalisees,8908468.php>] (consulté le 14/02/2024).
- PARFUT, A., LAUGEL, E., BAER, S., *et al.* (2023) Tick-borne encephalitis in pediatrics: An often overlooked diagnosis. *Infectious Diseases Now* vol. 53, n° 2, p. 104645. [<https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.01.005>]
- PEREZ, G., BOULOUIS, H.-J., BONNET, S., *et al.* (2020) Rapport bibliographique sur l'écologie, l'épidémiologie, la surveillance, la prévention et la lutte contre la tique *Ixodes ricinus* en France métropolitaine. [Travaux universitaires] INRAE; Anses. 2020, 142 p. anses-03263410.
- PLATEFORME ESA (2020) Virus de l'encéphalite à tique (TBEV) : Mise en évidence de cas humains en France liés à une contamination alimentaire, point sur le cycle de transmission de cette maladie et situation en Europe. In *Plateforme ESA*. [<https://www.plateforme-esa.fr/fr/virus-de-lencephalite-tique-tbev-mise-en-evidence-de-cas-humains-en-france-lies-une-contamination>] (consulté le 26/01/2024).
- PLATEFORME SCA (2020) La transmission de l'encéphalite à tiques par voie alimentaire. In *Plateforme SCA*. [<http://www.plateforme-sca.fr/node/159>] (consulté le 12/03/2024).

- PSALTOPOULOS, A. (2020) Encéphalite à tique : les éleveurs de chèvres en plein cauchemar. *In Le Progrès*. [<https://www.leprogres.fr/economie/2020/06/15/encephalite-a-tique-les-eleveurs-de-chevres-en-plein-cauchemar>] (consulté le 14/02/2024).
- PULKKINEN, L.I.A., BUTCHER, S.J., ANASTASINA, M. (2018) Tick-Borne Encephalitis Virus: A Structural View. *Viruses* vol. 10, n° 7, p. 350. [<https://doi.org/10.3390/v10070350>]
- PUSTIJANAC, E., BURŠIĆ, M., TALAPKO, J., *et al.* (2023) Tick-Borne Encephalitis Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Prevention. *Microorganisms* vol. 11, n° 7, p. 1634. [<https://doi.org/10.3390/microorganisms11071634>]
- REUSKEN, C., BOONSTRA, M., RUGEBREGT, S., *et al.* (2019) An evaluation of serological methods to diagnose tick-borne encephalitis from serum and cerebrospinal fluid. *Journal of Clinical Virology* vol. 120, p. 78-83. [<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.09.009>]
- RHYAN, J.C., SPRAKER, T.R. (2010) Emergence of Diseases From Wildlife Reservoirs. *Veterinary Pathology* vol. 47, n° 1, p. 34-39. [<https://doi.org/10.1177/0300985809354466>]
- RIEDEL, S. (2005) Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* vol. 18, n° 1, p. 21-25. [<https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>]
- RÓNAI, Z., EGYED, L. (2020) Survival of Tick-Borne Encephalitis Virus in Goat Cheese and Milk. *Food and Environmental Virology* vol. 12, n° 3, p. 264-268. [<https://doi.org/10.1007/s12560-020-09427-z>]
- RUZEK, D., AVŠIČ ŽUPANC, T., BORDE, J., *et al.* (2019) Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research* vol. 164, p. 23-51. [<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>]
- SAEGERMAN, C., HUMBLET, M.-F., LEANDRI, M., *et al.* (2023) First Expert Elicitation of Knowledge on Possible Drivers of Observed Increasing Human Cases of Tick-Borne Encephalitis in Europe. *Viruses* vol. 15, n° 3, p. 791. [<https://doi.org/10.3390/v15030791>]
- SALÁT, J., FORMANOVÁ, P., HUŇADY, M., *et al.* (2018) Development and testing of a new tick-borne encephalitis virus vaccine candidate for veterinary use. *Vaccine* vol. 36, n° 48, p. 7257-7261. [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.034>]
- SALAT, J., RUZEK, D. (2020) Tick-borne encephalitis in domestic animals. *Acta Virologica* vol. 64, n° 2, p. 226-232. [https://doi.org/10.4149/av_2020_212]
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2023a) Maladies à transmission vectorielle. *In Santé publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle>] (consulté le 23/11/2023).
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2023b) Encéphalite à tiques en France : premier bilan des cas recensés par la déclaration obligatoire entre 2021 et 2023. *In Santé publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/encephalite-a-tiques-en-france-premier-bilan-des-cas-recenses-par-la-declaration-obligatoire-entre-2021-et-2023>] (consulté le 08/01/2024).
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2023c) Qui sommes nous? *In Santé publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous>] (consulté le 12/03/2024).
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2023d) Les conseils de Prudence : La tactique anti-tiques. *In Santé publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/import/les-conseils-de-prudence-la-tactique-anti-tiques>] (consulté le 16/03/2024).
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2023e) Encéphalite à tiques. *In Vaccination info-service*. [<https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>] (consulté le 04/04/2024).
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2023f) Encéphalite à tiques. *In Professionnels vaccination info-service*. [<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>] (consulté le 04/04/2024).
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2021) Liste des maladies à déclaration obligatoire. *In Santé publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>] (consulté le 16/01/2024).

- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2020) Foyer de cas d'encéphalite à tiques liés à la consommation de fromage de chèvre au lait cru dans l'Ain. Point au 19 juin 2020. *In Santé publique France*. [https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/foyer-de-cas-d-encephalite-a-tiques-lies-a-la-consommation-de-fromage-de-chevre-au-lait-cru-dans-l-ain.-point-au-19-juin-2020] (consulté le 31/01/2024).
- SCHAFFNER, F., VERSTEIRT, V., BORTEL, W.V., *et al.* (2016) VBORNET gap analysis: Mosquito vector distribution models utilised to identify areas of potential species distribution in areas lacking records. *Open Health Data* vol. 4, n° 1, p. e6. [https://doi.org/10.5334/ohd.27]
- SCHNEIDER H (1931) Über epidemische acute meningitis serosa. *Wiener Klinische Wochenschrift* n° 44, p. 350-352.
- SIMMONDS, P., BECHER, P., BUKH, J., *et al.* (2017) ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *Journal of General Virology* vol. 98, n° 1, p. 2-3. [https://doi.org/10.1099/jgv.0.000672]
- ŠIMO, L., KAZIMIROVA, M., RICHARDSON, J., *et al.* (2017) The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* vol. 7. [https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00281]
- SLOVÁK, M., KAZIMÍROVÁ, M., SIEBENSTICHOVÁ, M., *et al.* (2014) Survival dynamics of tick-borne encephalitis virus in Ixodes ricinus ticks. *Ticks and Tick-Borne Diseases* vol. 5, n° 6, p. 962-969. [https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.07.019]
- STUPICA, D., STRLE, F., AVŠIČ-ŽUPANC, T., *et al.* (2014) Tick borne encephalitis without cerebrospinal fluid pleocytosis. *BMC Infectious Diseases* vol. 14, p. 614. [https://doi.org/10.1186/s12879-014-0614-0]
- TABA, P., SCHMUTZHARD, E., FORSBERG, P., *et al.* (2017) EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *European Journal of Neurology* vol. 24, n° 10, p. 1214-e61. [https://doi.org/10.1111/ene.13356]
- TABOR, A.E. (2021) A Review of Australian Tick Vaccine Research. *Vaccines* vol. 9, n° 9, p. 1030. [https://doi.org/10.3390/vaccines9091030]
- THOMSON, M.C., STANBERRY, L.R. (2022) Climate Change and Vectorborne Diseases. *New England Journal of Medicine* vol. 387, n° 21, p. 1969-1978. [https://doi.org/10.1056/NEJMra2200092]
- THORIN, C., RIGAUD, E., CAPEK, I., *et al.* (2008) Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. *Médecine et Maladies Infectieuses* vol. 38, n° 10, p. 533-542. [https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.06.008]
- VALARCHER, J.F., HÄGGLUND, S., JUREMALM, M., *et al.* (2015) Tick-borne encephalitis. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)* vol. 34, n° 2, p. 453-466. [https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2371]
- VAN HEUVERSWYN, J., HALLMAIER-WACKER, L.K., BEAUTÉ, J., *et al.* (2023) Spatiotemporal spread of tick-borne encephalitis in the EU/EEA, 2012 to 2020. *European Communicable Disease Bulletin* vol. 28, n° 11, p. 2200543. [https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.11.2200543]
- VAN LEUR, S.W., HEUNIS, T., MUNNUR, D., *et al.* (2021) Pathogenesis and virulence of flavivirus infections. *Virulence* vol. 12, n° 1, p. 2814-2838. [https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1996059]
- VAN WIEREN, S., BRAKS, M., LAHR, J. (2016) 19. Effectiveness and environmental hazards of acaricides applied to large mammals for tick control. *In Ecology and prevention of Lyme borreliosis*. p. 265-278. [https://doi.org/10.3920/978-90-8686-838-4_19]
- VOYIATZAKI, C., PAPAILIA, S.I., VENETIKOU, M.S., *et al.* (2022) Climate Changes Exacerbate the Spread of Ixodes ricinus and the Occurrence of Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis in Europe—How Climate Models Are Used as a Risk Assessment Approach for Tick-Borne Diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 19, n° 11, p. 6516. [https://doi.org/10.3390/ijerph19116516]
- WAHLBERG, P., SAIKKU, P., BRUMMER-KORVENKONTIO, M. (1989) Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *Journal of Internal Medicine* vol. 225, n° 3, p. 173-177. [https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00059.x]

- WCS (2024) One World One Health History. In *WCS - Wildlife Conservation Society*. [https://oneworldonehealth.wcs.org/About-Us/History.aspx] (consulté le 09/03/2024).
- WHO (2024a) WHO EMRO | Maladies émergentes | Thèmes de santé. In *WHO - World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean*. [http://www.emro.who.int/fr/health-topics/emerging-diseases/Page-1.html] (consulté le 27/01/2024).
- WHO (2024b) Tick-borne encephalitis. In *WHO - World Health Organization*. [https://www.who.int/health-topics/tick-borne-encephalitis] (consulté le 15/01/2024).
- WHO (2020) Vector-borne diseases. In *WHO - World Health Organization*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases] (consulté le 27/01/2024).
- WHO PUBLICATION (2011) Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper – Recommendations. *Vaccine* vol. 29, n° 48, p. 8769-8770. [https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.024]
- WIKIPÉDIA (2023) Ain (département). In *Wikipédia*. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ain_(d%C3%A9partement)&oldid=209215268] (consulté le 01/02/2024).
- WORKU, D.A. (2023) Tick-Borne Encephalitis (TBE): From Tick to Pathology. *Journal of Clinical Medicine* vol. 12, n° 21, p. 6859. [https://doi.org/10.3390/jcm12216859]
- WU-CHUANG, A., MATEOS-HERNANDEZ, L., MAITRE, A., *et al.* (2023) Microbiota perturbation by anti-microbiota vaccine reduces the colonization of *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus*. *Microbiome* vol. 11, n° 1, p. 151. [https://doi.org/10.1186/s40168-023-01599-7]
- ZAJAČ, Z., BARTOSIK, K., KULISZ, J., *et al.* (2022) Incidence of Tick-Borne Encephalitis during the COVID-19 Pandemic in Selected European Countries. *Journal of Clinical Medicine* vol. 11, n° 3, p. 803. [https://doi.org/10.3390/jcm11030803]
- ZAKOTNIK, S., KNAP, N., BOGOVIČ, P., *et al.* (2022) Complete Genome Sequencing of Tick-Borne Encephalitis Virus Directly from Clinical Samples: Comparison of Shotgun Metagenomic and Targeted Amplicon-Based Sequencing. *Viruses* vol. 14, n° 6, p. 1267. [https://doi.org/10.3390/v14061267]
- ZINSSTAG, J., SCHELLING, E., WALTNER-TOEWS, D., *et al.* (2011) From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 101, n° 3-4, p. 148-156. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003]
- ZINSSTAG, J., WALTNER-TOEWS, D., TANNER, M. (2020) Chapitre 2 - Enjeux théoriques de One Health. In Schelling, E., Whittaker, M.A. (Éd.), *One health, une seule santé : Théorie et pratique des approches intégrées de la santé, Synthèses*. Versailles, Éditions Quæ, p. 41-52.
- ZLOBIN, V.I., POGODINA, V.V., KAHL, O. (2017) A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s (based on reminiscences of members of the expeditions, their colleagues, and relatives). *Ticks and Tick-borne Diseases* vol. 8, n° 6, p. 813-820. [https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.05.001]

Annexe 1 : Recommandations actuelles sur la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de TBE (Bogovic et Strle, 2015 ; Ruzek *et al.*, 2019)

Indications	Classe thérapeutique ou acte médical	Molécules ou dispositifs médicaux	Précisions
Fièvre et douleurs	Antipyrétiques Analgésiques Dispositifs de refroidissement corporel	Paracétamol, dipyronne ou métamizole Perfusion de solutés refroidis Couverture fraîche	Ne pas utiliser d'analgésiques opioïdes car ils sont associés à des risques d'HTIC et de dépression respiratoire
Vomissements et nausées	Antiémétiques	Sétrons et anti-dopaminergiques (dompéridone, chlorpromazine, métoclopramide...)	
Déséquilibres électrolytiques et déshydratation secondaires aux vomissements, à l'anorexie...	Solutés de perfusion		
Troubles convulsifs	Anticonvulsivants	Benzodiazépines notamment	Peu fréquent pour le sous-type TBEV-Eu cependant
Ventilation assistée avec intubation orotrachéale en cas de paralysie respiratoire	Hypnotiques ± Curares	Étomidate, kétamine, succinylcholine, rocuronium	

Indications	Classe thérapeutique ou acte médical	Molécules ou dispositifs médicaux	Précisions
<p>Hypertension intracrânienne (HTIC) secondaire à un œdème cérébral causé par l'inflammation et la destruction neuronale, qui est une potentielle complication de la TBE</p>	<p>Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes</p>	<p>Dexaméthasone</p>	<p>Usage courant en Europe de l'Est, mais très controversé. Des études témoignent d'un allongement de la durée d'hospitalisation. L'efficacité est non prouvée et dès lors son usage est non recommandé ou bien seulement au cas par cas.</p>
	<p>Diurétiques osmotiques</p> <p>Solutés salés hypertoniques</p> <p>Craniotomie décompressive</p>	<p>Mannitol</p> <p>NaCl 7,5%</p>	<p>Le mannitol est d'usage commun en cas d'HTIC pour d'autres étiologies, mais est associé à une augmentation de la mortalité pour la TBE donc son usage est non recommandé.</p> <p>En revanche, des bolus de solutés hypertoniques pendant 1 à 2 jours maximum peuvent être proposés.</p> <p>La craniotomie décompressive s'est avérée efficace dans le traitement d'autres infections à <i>Orthoflavivirus</i>.</p>
<p>Difficultés pour s'alimenter en lien avec une atteinte des nerfs moteurs de la déglutition (dysphagie), autre complication de la TBE</p>	<p>Sonde nasogastrique</p> <p>Alimentation adaptée</p>		<p>Une surveillance quotidienne de la capacité à déglutir est nécessaire, mais plus globalement de toute atteinte des nerfs crâniens (notamment IX, X, XI et XII).</p>

Annexe 2 : État des lieux des molécules ayant possiblement des propriétés antivirales sur le TBEV et perspectives thérapeutiques (Eyer *et al.*, 2023 ; Lenz *et al.*, 2018)

Classe biochimique	Exemple de molécules étudiées	Structure cible au sein du TBEV	Mécanisme d'action
Analogues de nucléosides	1,4-dihydropyridine, pyridothiadiazine, dérivés de cyanoselénocétamide, 4-aminotetrahydroquinazoline et 5-aminoisoxazole Nucléosides fluorés : 3'-deoxy-3'-fluoroadenosine Nucléosides « fleximers »	Protéine E	Ces analogues se lient à un site de liaison de la protéine E du TBEV, empêchant le début du mécanisme d'entrée dans la cellule. Les nucléosides fluorés ont montré un allongement de la survie in-vivo chez des souris infectées par le TBEV.
	Inhibiteurs d'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) : 7-deaza-2'-C-méthyladenosine, 2'-C-méthyladenosine, 2'-C-méthylcytidine et galidesivir	Protéine NS5	L'ARN polymérase du TBEV correspond à la protéine non structurale NS5, indispensable pour la réplication virale. Les RdRp inhibent cette ARN polymérase et ainsi la réplication du virus. Le RdRp le plus efficace serait la 7-deaza-2'-C-méthyladenosine.
	Inhibiteurs de fusion : Rigid amphipathic fusion inhibitors (RAFIs) : Umifénovir	Protéines E et M	S'intègrent à l'enveloppe virale et à la membrane du TBEV et changent sa courbure, empêchant sa fusion avec les cellules et donc son entrée. L'umifénovir est commercialisé en Russie et en Chine.
Inducteurs d'interférons	Tilorone et jodantipyrin		Non précisé(e)
Ligands d'ARN	Pyridostatin, carboxypyridostatin, berbérine, bisquinoléine, dérivés du	Non précisée	Une activité antivirale a été mise en évidence.

	PhenDC3 et quelques porphyrines		
Composés et extraits naturels	Diphylline, acide rosmarinique, lutéoline, bioflavonoïdes, antioxydants (echinochrome A, acide ascorbique, α -tocopherol)	Non précisé(e)	
Nanotechnologies	Nanovecteurs avec des nanoparticules polymères, liposomes, nano-émulsions, dendrimères associés à des molécules antivirales d'intérêt	Non précisée	Ils permettraient de passer la BHE et de transporter les antiviraux d'intérêt directement dans le SNC auprès des neurones infectés par le TBEV.

De manière synthétique, on retrouve (Eyer *et al.*, 2023 ; Lenz *et al.*, 2018) :

- 1) **Les analogues de nucléosides** dont **les inhibiteurs d'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp)** avec la 7-deaza-2'-C-methyladenosine qui serait la plus efficace afin d'inhiber la réplication du TBEV
- 2) **Les inducteurs d'interférons**
- 3) **Les ligands d'ARN**
- 4) **Les composés et les extraits naturels**
- 5) **Les nanotechnologies** telles que les **nanovecteurs** qui permettraient de passer la BHE et de transporter les molécules antivirales d'intérêt pour le TBEV directement dans le SNC auprès des neurones infectés

Enfin, **l'immunothérapie par utilisation d'immunoglobulines** constituerait une deuxième perspective prometteuse. On retrouve (Eyer *et al.*, 2023) :

- 6) **Les immunoglobulines anti-TBEV monoclonales**, capables de ne reconnaître qu'un seul épitope antigénique de la protéine E du TBEV
- 7) **Les immunoglobulines anti-TBEV polyclonales** capables de reconnaître plusieurs épitopes antigéniques de la protéine E du TBEV

Les immunoglobulines polyclonales pour lutter contre la TBE étaient utilisées en Europe en tant que traitement post-exposition et pour un usage prophylactique mais ont été arrêtées car suspectées d'être à l'origine de **complications**, notamment une facilitation de l'infection par des anticorps. En Russie, l'immunothérapie par immunoglobulines polyclonales est encore couramment utilisée et procurerait une excellente protection.

Des études récentes, notamment (Agudelo *et al.*, 2021), indiquent que les immunoglobulines monoclonales, notamment humaines ou chimériques (mélange de domaines humains et de souris) représenteraient une meilleure alternative prometteuse en ayant montré une forte efficacité pour neutraliser le TBEV.

Annexe 3 : Communiqués de presse de la Préfecture de l'Ain et de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes concernant le foyer de TBE d'origine alimentaire (Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, 2020b, 2020c)



COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Bourg en Bresse, jeudi 28 mai 2020

UN FOYER DE CAS D'ENCÉPHALITE À TIQUES DANS L'AIN

L'origine alimentaire de la transmission du virus de l'encéphalite à tiques est privilégiée : un retrait-rappel des fromages de chèvres concernés est effectué.

L'Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes, Santé publique France en région, et la direction départementale de la protection des populations (DDPP) de l'Ain suivent actuellement un foyer de cas d'encéphalite à tiques confirmés ou probables chez 26 personnes habitant sur le bassin d'Oyonnax, dans un rayon d'environ 30 km.

Les premiers cas sont apparus mi-avril et les derniers ce mercredi 27 mai. Les patients ont parfois d'abord présenté des symptômes pseudo-grippaux qui se sont estompés et qui ont, après quelques jours, évolué vers des céphalées intenses et des vertiges plus ou moins importants.

Afin d'écarter l'hypothèse d'une infection au nouveau coronavirus, une majorité de patients a fait l'objet d'un test virologique (RT-PCR) associé, pour certains, à un contrôle sérologique. Tous ces tests se sont révélés **négatifs pour le Covid-19**.

En revanche, le **diagnostic d'encéphalite à tiques a été confirmé** pour 10 patients ce mercredi 27 mai. Des analyses complémentaires doivent encore être conduites, notamment chez les autres patients, et devraient conforter ces premiers résultats.

Parmi ces 26 personnes, 24 ont été hospitalisées entre début mai et le 26 mai. Une personne présentant des comorbidités importantes et des symptômes similaires est décédée, sans confirmation possible de la cause exacte du décès.

Au 27 mai, 22 personnes avec une évolution favorable ont regagné leur domicile. Deux autres sont toujours hospitalisées mais leur état de santé n'inspire plus d'inquiétude.

Une opération de retrait-rappel de fromage au lait cru de chèvre et de vache a été menée

Parmi ce foyer d'infections, les résultats biologiques et les enquêtes menées auprès des personnes malades ont permis de suspecter une contamination d'origine alimentaire.

En effet, la consommation d'un fromage au lait cru de chèvres produit par le groupement agricole d'exploitation en commun (GAEC) des Chevrettes du Vieux Valey situé à Condamine, a été relevée pour au moins 50 % des cas, alors qu'aucun patient n'avait signalé avoir été piqué par une tique.

Cette exploitation agricole assure des ventes directes sur place ainsi que sur les marchés de Nantua, Hauteville-Lompnes et Poncin. Elle dépose en vente également à la fromagerie de Brénod et de Saint Martin du Fresne.

Informés lundi 25 mai de l'origine possible de cette contamination, dans l'attente de la confirmation de cette hypothèse et afin de prévenir toute nouvelle contamination, les responsables du GAEC ont volontairement mis en place une opération de retrait-rappel de tous leurs fromages. Ils ont également mis en place des affichettes d'information sur les lieux de vente des fromages.

→ **La vente de tous les fromages du GAEC est donc suspendue, et les consommateurs disposant encore de fromage du GAEC (chèvre ou vache, tous numéros de lot compris) doivent les rapporter auprès de leurs fournisseurs.**

→ **Dans le cas où vous auriez consommé du fromage de chèvres provenant de l'un des lieux de vente et si vous présentez des symptômes grippaux, des céphalées et/ou des vertiges, il est recommandé de contacter votre médecin traitant.**

L'encéphalite à tiques est une maladie rare en France (source : [Santé publique France](#))

Contrairement à la **maladie de Lyme** qui est provoquée par une **bactérie**, également transmise par la tique, **l'encéphalite à tiques** est due à **un virus** (*Flavivirus*) transmis à l'homme par piqûre d'une tique infestée, essentiellement du printemps à l'automne (période d'activité des tiques). Il existe trois types de ce virus : européen, extrême oriental et sibérien. Le sous-type européen, seul présent en France, est responsable de maladies moins graves que les deux autres.

De 5 000 à 13 000 cas d'encéphalite à tiques sont rapportés chaque année dans le monde. L'encéphalite à tiques sévit actuellement de l'Europe au nord du Japon et de la Chine.

En France, il existe une émergence de cette infection. Une vingtaine de cas sont diagnostiqués par an, essentiellement en Alsace et en Haute-Savoie, ou contractés à l'étranger, en rapport avec les activités de loisirs, dans les zones boisées humides. En Europe, les pays les plus touchés sont la République tchèque et l'Allemagne, et les pays baltes. Une extension de la maladie en direction de l'Europe du Nord et de l'Est est observée.

Mode de transmission de cette maladie

La transmission du virus de l'encéphalite à tiques se fait principalement par piqûre de tique porteuse du virus.

De façon très exceptionnelle, l'infection peut se faire chez l'Homme par consommation de lait cru ou de fromage au lait cru de chèvre ou de brebis contaminé par le virus. Cette contamination est dans ce cas secondaire à une infection de l'animal par une tique porteuse du virus.

Il est à noter que la présence de tiques dans les prés où paissent les animaux ne peut en aucun cas être liée aux conditions d'hygiène et d'élevage qui, au cas d'espèce, se sont révélées être conformes, tant dans cet élevage et que dans l'atelier de fabrication de fromages.

Traitements (source : [Santé publique France](#))

Deux vaccins contre l'encéphalite à tiques sont commercialisés en France. La vaccination contre l'encéphalite à tiques est recommandée chez les voyageurs adultes et enfants exposés dans des pays de forte incidence. Elle diminue le risque individuel de contracter la maladie.

Il n'existe aucun médicament antiviral spécifique contre cette maladie. Le traitement est uniquement symptomatique. La convalescence de la maladie est longue, des séquelles neurologiques ou psychiatriques pouvant persister plusieurs années.

Prévenir les piqûres de tiques, particulièrement en cette période

La tique est un acarien visible à l'œil nu de très petite taille. Elle vit ancrée sur la peau des mammifères, des oiseaux ou des reptiles et se nourrit de leur sang grâce à un rostre - sorte de pic garni d'épines - qu'elle enfonce dans la peau et grâce auquel elle peut rester fixée. La tique n'est pas dangereuse dans l'absolu mais elle peut transmettre, à ses hôtes et notamment à l'homme, des maladies lorsqu'elle est elle-même infectée.

La plus fréquente de ces maladies (appelée zoonoses) transmises par les tiques en France **est la maladie de Lyme** (ou borréliose). Ces tiques apprécient les milieux humides : tapis de feuilles, herbes hautes, forêts de feuillus et conifères. Elles sont généralement plus abondantes entre avril et octobre.

Les populations à risque sont les forestiers, les agriculteurs, les campeurs, les randonneurs et toutes les personnes ayant une activité en plein air. Les zones d'accrochage et de piqûres sont les zones les moins visibles comme le cuir chevelu ou les endroits où la peau est plus fine comme les plis des aisselles, de l'aîne...

Le retrait doit se faire le plus rapidement possible car plus une tique porteuse de maladies reste fixée longtemps et plus le risque de transmission de ces maladies augmente.

La prévention reste la première arme pour lutter contre cette maladie

- Porter des vêtements couvrants et clairs (afin de repérer rapidement les tiques), serrés au cou, aux poignets et aux chevilles, des chaussures fermées et des gants clairs en cas de travail manuel.
- Vaporiser ses vêtements et ses chaussures de produits anti-tiques.
- Utiliser un produit anti-tiques pour vos chiens et chats.
- Emprunter si possible les sentiers et marcher au milieu des chemins.
- Éviter les contacts avec les herbes, les broussailles et les branches basses.
- Inspecter le corps après une activité de travail ou de loisir en pleine nature (y compris le pli des genoux, les aisselles, les organes génitaux et le cuir chevelu) car la piqûre est indolore.

- Retirer rapidement la tique avec un tire-tique acheté en pharmacie, désinfecter et surveiller la zone de piqûre pendant plusieurs semaines.
- Consulter son médecin traitant en cas d'apparition de symptômes et en particulier d'une plaque rouge, centrée sur le point de piqûre et qui s'étend dans le mois qui suit la piqûre.

Ce qu'il ne faut surtout pas faire (risque de régurgitation des agents infectieux)

- Ne pas presser la tique entre ses doigts, afin de ne pas favoriser le passage de la salive de la tique qui contient les agents infectieux.
- Ne pas tirer sur la tique et ne pas utiliser de pince à épiler. Outre le risque précédent, la probabilité de « laisser la tête » dans la peau est forte. Cela provoque généralement une petite inflammation, une infection ou la formation d'un kyste.
- Ne pas utiliser d'alcool, d'éther, d'huile ou de vernis.
- Ne jamais tenter de brûler la tique avec un briquet.

Préfecture de l'Ain
06 61 95 56 02
pref-communication@ain.gouv.fr

ARS Auvergne-Rhône-Alpes
Service presse
04 27 86 55 55
ars-ara-presse@ars.sante.fr

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Point de situation

Bourg-en-Bresse, le 15 juin 2020

Cas d'encéphalite à tique dans l'Ain, liés à la consommation de fromages de chèvre au lait cru

Au 10 juin, 37 cas d'encéphalite à tique ou de formes atténuées pseudo-grippales liés à la consommation de fromages de chèvre au lait cru ont été recensés et, ce, depuis le premier signalement effectué à la mi-avril, sur le bassin d'Oyonnax, par l'agence régionale de santé (ARS). Les investigations en cours ont confirmé le diagnostic d'infection à virus d'encéphalite à tique (TBE) pour 28 cas. 9 sont encore en cours d'investigation.

Ces cas correspondent au même foyer, dont l'origine alimentaire est désormais scientifiquement établie par la mise en évidence du virus TBE dans du lait cru de chèvres et un lot de fromages au lait cru, produits par le GAEC des Chevrettes du Vieux Valey, situé à Condamine (01).

Le GAEC des Chevrettes du Vieux Valey a organisé une opération de retrait-rappel de ses produits dès le 28 mai. Parmi les neuf cas recensés depuis cette opération, sept concernent des personnes antérieurement malades, désormais guéries, et pour lesquelles une confirmation biologique rétrospective est demandée. Pour deux malades recensés les 28 et 31 mai, une contamination antérieure au retrait-rappel est cohérente avec une période d'incubation d'environ une semaine entre la contamination et l'apparition des symptômes.

Pour mémoire, la contamination humaine par le virus d'encéphalite à tique (TBE) par la voie alimentaire est exceptionnelle : la présence de virus TBE dans les fromages est rarissime, même dans les zones où les tiques sont contaminées. La présence du virus TBE dans les fromages de chèvre du GAEC est liée à la présence de tiques porteuses du virus dans les pâtures où est présent son cheptel. Elle n'a donc pas de lien avec la qualité des pratiques d'élevage et de transformation laitière du GAEC.

Depuis quelques jours, afin d'assurer la sécurité sanitaire de ses produits, le GAEC a mis en place une pasteurisation du lait de chèvre avant sa transformation. Cette pasteurisation du lait préalablement à la fabrication de produits laitiers permet en effet d'inactiver le virus. **Dans ces conditions, il est à nouveau possible pour le GAEC de commercialiser ses fromages.**

Les autorités locales et nationales poursuivent quant à elles leurs investigations. L'agence nationale de la sécurité des aliments, de l'environnement et de la santé au travail a délégué une mission dans l'Ain pour mener des études complémentaires sur les tiques et le virus du TBE dans la zone géographique concernée. Des tiques sont susceptibles d'être recherchées et capturées.

**Direction départementale de la protection des populations
Bureau de la communication interministérielle**

Tél. : 04 74 32 78 33 / 66

24/7 : 04 74 32 30 00

Courriel : pref-communication@ain.gouv.fr

Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes

Service presse

Tél. : 04 27 86 55 55

Courriel : ars-ara-presse@ars.sante.fr

Annexe 4 : État des lieux des systèmes d'épidémiologie-surveillance de la TBE en 2020 au sein des pays d'Europe (ECDC, 2023d)

Country	Data source	Compulsory (Cp), voluntary (V), other(O)	Comprehensive (Co), sentinel (Se), other(O)	Active (A), passive (P)	Case-based (C), aggregated (A)	Data reported by				Case definition used
						Laboratories	Physicians	Hospitals	Others	
Austria	AT-Epidemiegesetz	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	Y	EU-2012
Bulgaria	BG-NATIONAL_SURVEILLANCE	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	Y	EU-2018
Czechia	CZ-ISIN	Cp	Co	A	C	Y	Y	Y	N	EU-2012
Estonia	EE-NAKIS	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2018
Finland	FI-NIDR	Cp	Co	P	C	Y	N	N	N	EU-2012
France	FR-MANDATORY_INFECTIOUS_DISEASES	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	Y	Not specified/unknown
Germany	DE-SURVNET@RKI-7.116	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	Y	Other
Greece	EL-NOTIFIABLE_DISEASES	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	.	EU-2018
Hungary	HU-EFRIR	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2012
Iceland	IS-SUBJECT_TO_REGISTRATION	Cp	Co	P	C	Y	Y	.	.	EU-2018
Ireland	IE-CIDR	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2012
Italy	IT-ARBO	Cp	.	P	C	N	Y	Y	.	Other
Liechtenstein	LI-EVD	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	.	EU-2012
Lithuania	LT-COMMUNICABLE_DISEASES	Cp	Co	P	C	Y	Y	N	N	EU-2018
Luxembourg	LU-SYSTEM1	Cp	Co	P	C	Y	Y	N	N	EU-2018
Malta	MT-DISEASE_SURVEILLANCE	Cp	Co	P	C	Not specified/unknown
Norway	NO-MSIS_A	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2012
Poland	PL-NATIONAL_SURVEILLANCE	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2012
Portugal	PT-TBE	Cp	Co	P	C	Y	Y	.	N	EU-2018
Romania	RO-RNSSy	Cp	O	P	C	N	N	Y	N	EU-2018
Slovakia	SK-EPIS	Cp	Co	A	C	Y	Y	Y	N	EU-2018
Slovenia	SI-SURVIVAL	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2008
Spain	ES-STATUTORY_DISEASES	Cp	Co	P	C	Y	Y	Y	N	EU-2018
Sweden	SE-SMINET	Cp	Co	P	C	Y	Y	N	N	EU-2018
Croatia	HR-CNIPH	.	.	C	Not specified/unknown
Belgium	BE-REFLAB	V	Co	A	A	Y	N	N	N	EU-2018
Denmark	DK-LAB	V	Co	P	C	Y	N	N	N	Not specified/unknown
Netherlands	NL-TBE	V	.	P	C	Y	N	N	N	EU-2012

4 pays sur 28 (Belgique, Croatie, Danemark et Pays-Bas) soit plus de 14% des pays n'ont pas d'obligation de notification de leurs cas de TBE (ou pas d'information) à l'échelle nationale

6 pays sur 28 (dont la France) soit plus de 21% des pays n'utilisent pas les critères officiels de diagnostic d'un cas de TBE définis par l'ECDC dans les règlements UE 2012 ou 2018

Annexe 5 : Fiche de déclaration de cas de TBE, reconnue maladie à déclaration obligatoire (MDO) depuis mai 2021, à compléter par les professionnels de santé (Santé publique France, 2021)

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____
--	---

Maladie à déclaration obligatoire Infection à virus Tick-Borne Encephalitis (TBE) (Encéphalite à tiques)	 N° 16114*01
--	--

Important: cette maladie peut justifier une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Tout cas confirmé ou probable doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.

Initiale du nom : Prénom : Sexe : M F

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS)

Date de naissance : _____

Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS)

Sexe : M F Année de naissance : _____

Date de la notification : _____

Code postal du domicile du patient : _____

Clinique :

Date des premiers signes cliniques _____

- Syndrome infectieux non neurologique
- Méningite
- Encéphalite ou méningoencéphalite
- Paralyse flasque aiguë
- Myélite
- Autre, précisez :

Hospitalisation : oui non NSP

Leucocytes dans le LCS > 5mm³ : oui non NSP pas de ponction de LCS

Evolution au moment de la déclaration : Guérison *ad integrum* Sortie avec signes persistants Hospitalisation en cours Décès

Infection à virus TBE
Tableau clinique évocateur d'infection à virus TBE et
<input type="checkbox"/> Cas confirmé :
<ul style="list-style-type: none"> - Amplification génique positive dans un échantillon clinique - Isolement du virus dans un échantillon clinique - Détection d'IgM spécifiques dans le LCS - Détection d'IgM et d'IgG dans le sérum - Séroconversion ou augmentation par 4 du titre sur des sera appariés
<input type="checkbox"/> Cas probable : détection d'IgM spécifiques dans un sérum unique
<input type="checkbox"/> Cas possible : tableau neurologique et lien épidémiologique avec un cas confirmé (ex. consommation d'un même produit laitier au lait cru, transfusion)

Confirmation biologique du diagnostic

- | | | | | |
|---|------|---|---|--|
| - Amplification génique (PCR), préciser échantillon : <input type="checkbox"/> LCS <input type="checkbox"/> Sérum | date | / | / | <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP |
| - Isolement du virus | date | / | / | <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP |
| - Recherche d'IgM dans le LCS | date | / | / | <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP |
| - Recherche d'IgM dans le sérum | date | / | / | <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP |
| - Recherche d'IgG dans le sérum | date | / | / | <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP |
| - Séroconversion ou augmentation du titre par 4 sur des sera appariés | date | / | / | <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> NSP |

Expositions dans le mois avant la date de début des signes (plusieurs réponses possibles) :

Profession :

Séjour à l'étranger : oui non NSP Précisez le(s) pays :
Séjour en France hors du département de résidence : oui non NSP Précisez le(s) département(s) :

Piqûre de tique : oui non NSP
Précisez lieu et date de la dernière piqûre.....

Consommation de produits laitiers au lait cru oui non NSP
Précisez type de produit, lieu et date d'achat

Actes médicaux : transfusion transplantation
Date et établissement de réalisation des actes médicaux :

Antécédents vaccinaux et date de la dernière injection :

Vaccination TBE / / / /
 Vaccination Fièvre jaune / / / /
 Vaccination Encéphalite japonaise / / / /

Antécédents d'infection par un autre flavivirus (dengue, encéphalite japonaise, West Nile, fièvre jaune, Zika, Usutu) :

oui non NSP
Préciser le virus :
Année de survenue : / /

Autre(s) cas dans l'entourage : oui non ne sait pas Si oui, combien de cas : (Remplir une fiche pour chaque cas)

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	Si notification par un biologiste	ARS (signature et tampon)
Nom :	Nom du clinicien :	
Hôpital/service :	Hôpital/service :	
Adresse :	Adresse :	
Téléphone :	Téléphone :	
Télécopie :	Télécopie :	
Signature :		

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, R 3113-7 du Code de la santé publique)
Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 12 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé publique France

Annexe 6 : Schémas vaccinaux contre la TBE recommandés en France en 2023 pour les enfants et les adultes (Santé publique France, 2023f)

Le schéma de primovaccination consiste en 3 injections et est préférablement administré durant les mois plus froids (hiver), afin de fournir une protection durant la période à risque (printemps/été).

Schéma classique

Le schéma classique est à utiliser de préférence pour les patients restant exposés à des risques d'infection.

- **Ticovac® 0,25 ml Enfants** (de 1 an à 15 ans) et **Ticovac® 0,5 ml Adultes** (à partir de 16 ans):
 - 3 doses à J0, entre M1 et M3 après la 1^{re} dose, puis entre M5 et M12 après la 2^e dose ;
 - 1^{er} rappel : 3 ans après la 3^e dose de primo-vaccination, puis tous les 5 ans pour les sujets âgés de 16 à 59 ans, ou tous les 3 ans pour les sujets âgés de 60 ans et plus.
- **Encepur®** (à partir de 12 ans) :
 - 3 doses à J0, entre M1 et M3, puis entre M9 et M12 après la 2^e dose ;
 - 1^{er} rappel : 12 à 18 mois après la 3^e dose de primo-vaccination, puis tous les 5 ans pour les sujets âgés de 12 à 49 ans, ou tous les 3 ans pour les sujets âgés de 50 ans et plus.

Schéma accéléré (nourrissons, enfants et adultes)

Si une protection plus rapide est nécessaire (départ imminent), deux « schémas accélérés » peuvent être utilisés selon le vaccin :

- **Ticovac® 0,25 ml Enfants (de 1 an à 15 ans) ou Ticovac® 0,5 ml Adultes (à partir de 16 ans)**
 - 3 injections : 1^{re} injection (J0), puis 2^e injection quatorze jours après (J14), 3^e injection cinq mois à douze mois après la 2^e injection ;
 - 1^{er} rappel administré trois ans après la 3^e injection, puis tous les 5 ans pour les sujets âgés de 16 à 59 ans, ou tous les 3 ans pour les sujets âgés de 60 ans et plus.
- **Encepur® (à partir de 12 ans)**
 - 3 injections : 1^{re} injection (J0), puis 2^e injection sept jours après (J7), puis 3^e injection quatorze jours après la 2^e injection (J21) ;
 - 1^{er} rappel administré douze mois à dix-huit mois après la 3^e injection, puis tous les 5 ans pour les sujets âgés de 12 à 49 ans, ou tous les 3 ans pour les sujets âgés de 50 ans et plus.

La séroconversion est généralement assurée au plus tôt quatorze jours après la seconde injection.

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

LES DIFFÉRENTS VISAGES DE L'ENCÉPHALITE À TIQUES EN EUROPE ET PLUS PARTICULIÈREMENT EN FRANCE : ÉPIDÉMIO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

AUTEUR : Léna CARNET

RÉSUMÉ :

L'encéphalite à tiques est une maladie humaine du système nerveux central due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae*. Il s'agit d'une maladie essentiellement vectorielle, transmissible par les tiques du genre *Ixodes*, pouvant également infecter l'être humain par voie alimentaire via la consommation de produits laitiers non pasteurisés provenant de ruminants infectés. Environ 10 000 à 12 000 cas de cette maladie sont déclarés chaque année dans le monde et elle est en pleine expansion en Europe et en France, notamment en raison du changement climatique.

Cette maladie infectieuse émergente peut être à l'origine de lourdes séquelles altérant la qualité de vie des patients, et peut même être mortelle. Elle représente donc un enjeu majeur de santé publique en Europe. Aucun traitement étiologique n'existant aujourd'hui, la prévention constitue une approche essentielle dans la gestion du risque croissant de survenue de cas d'encéphalite à tiques en France. Elle vise essentiellement à réduire le risque de piqûre par la tique vectrice, mais se doit aussi désormais de prendre en compte le risque alimentaire pour lequel des mesures sanitaires telles que la pasteurisation du lait existent. La gestion du premier foyer humain d'origine alimentaire en France, survenu en 2020 dans l'Ain, suite à la consommation de fromage de chèvre infecté, a permis de mettre en lumière ce mode de transmission encore trop méconnu. Plus généralement, la prévention passe par la sensibilisation du grand public et des professionnels de santé vis-à-vis de cette maladie et par la vaccination dans les zones endémiques, efficace sur les deux modes de transmission.

Pour anticiper au mieux les risques associés à l'encéphalite à tiques afin d'adapter leur gestion, des systèmes d'épidémiologie-surveillance sont mis en place à l'échelle européenne et française. Ils reposent essentiellement sur la déclaration des cas humains par les différents pays européens (surveillance événementielle) et sur la surveillance entomologique ciblée des vecteurs, grâce à une collaboration fondée sur une approche *One Health* impliquant les acteurs des différentes santés.

La situation épidémiologique de l'encéphalite à tiques est en évolution constante, ce qui devrait conduire à une consolidation des mesures de surveillance et de lutte à l'échelle européenne. La France a par ailleurs inscrit l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire en mai 2021 suite au premier foyer alimentaire de 2020, témoignant d'une prise de conscience nationale de la nécessité de renforcer la surveillance épidémiologique de cette maladie.

MOTS CLÉS :

ENCÉPHALITE À TIQUES ; TIQUE ; IXODES ; TBE ; TBEV ; ÉPIDÉMIO-SURVEILLANCE ; PRÉVENTION ; ONE HEALTH ; FRANCE ; EUROPE

JURY :

Président : Pr Yves MILLEMANN

Directrice de thèse : Pr Nadia HADDAD/HOANG-XUAN

Examinatrice : Pr Sophie LE PODER

THE MULTIPLE FACETS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN EUROPE AND IN FRANCE - SURVEILLANCE AND PREVENTION

AUTHOR: Léna CARNET

SUMMARY:

Tick-borne encephalitis is a human disease affecting the central nervous system caused by an arbovirus of the *Flaviviridae* family. It is predominantly a vector-borne disease, transmitted by ticks of the *Ixodes* genus, and can also be foodborne by the consumption of unpasteurized dairy products from infected ruminants. Approximately 10,000 to 12,000 cases of this disease are reported each year worldwide, and it is expanding in Europe and France, mainly due to climate change.

This emerging infectious disease can lead to severe sequelae affecting patients' quality of life, and can even be fatal. Therefore, it represents a major public health issue in Europe. With no specific treatment currently available, prevention is a crucial approach to managing the increasing risk of tick-borne encephalitis cases in France. It primarily aims at reducing the risk of tick bites, but now also needs to consider the foodborne risk for which sanitary measures such as milk pasteurization exist. The management of the first human foodborne outbreak in France in 2020 in the French department of Ain following the consumption of infected goat cheese brought to light this still neglected route of transmission. More generally, prevention involves raising awareness about this disease among general public and healthcare professionals, and vaccination in endemic areas, which is effective against both tick-borne and foodborne transmission.

To better anticipate the risks associated with tick-borne encephalitis and adapt their management accordingly, surveillance systems are implemented at both European and French levels. They mainly rely on notification of human cases by various European countries as part of an event-based surveillance, and on targeted entomological surveillance of vectors, through a *One Health* collaborative approach involving actors from diverse health sectors.

The epidemiological situation of tick-borne encephalitis is constantly evolving and should lead to a strengthening of surveillance and control measures at European level. France has also included tick-borne encephalitis on the national list of notifiable diseases since May 2021 following the 2020 foodborne outbreak, demonstrating a national awareness of the need for closer surveillance of this disease.

KEYWORDS:

TICK-BORNE ENCEPHALITIS; TICK; IXODES; TBE; TBEV; SURVEILLANCE; PREVENTION; ONE HEALTH; FRANCE; EUROPE

JURY:

Chairperson: Pr Yves MILLEMANN

Thesis Director: Pr Nadia HADDAD/HOANG-XUAN

Reviewer: Pr Sophie LE PODER