

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2009

N°29

THÈSE
pour le

DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte LAVEIX

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2009

PRINCIPALES MALADIES TRANSMISES PAR LES IXODIDÉS
--

Président : Madame Sylvie PIESSARD, Professeur de Chimie
Organique et Thérapeutique

Membres du jury : Monsieur Patrice LE PAPE (Directeur de thèse),
Professeur de Parasitologie et Mycologie médicale

Madame Florence BODIC, Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	7
--------------------------	----------

PARTIE I : CHANGEMENT CLIMATIQUE ET POPULATIONS VECTORIELLES	9
---	----------

I. CHANGEMENTS CLIMATIQUES : GÉNÉRALITÉS.....	10
1. Le réchauffement planétaire	11
2. Le phénomène ENSO (El Niño / oscillation australe)	12
3. Les phénomènes tropicaux	12
4. Les origines du changement climatique	13
II. IMPACTS SUR LA SANTE	14
1. Généralités sur les maladies infectieuses	14
2. Conséquences du changement climatique sur la biologie des agents infectieux et leur transmission vectorielle.....	15
a. Les agents infectieux	15
b. Les vecteurs	15
c. Les réservoirs	16
3. Les maladies infectieuses concernées	17
a. Le paludisme	17
b. La dengue	18
c. Les maladies transmises par les tiques	19
III. CONCLUSION	20

PARTIE II : LES TIQUES.....	22
------------------------------------	-----------

CHAPITRE I : CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES TIQUES	23
---	-----------

I. CLASSIFICATION	24
II. MORPHOLOGIE	26

CHAPITRE II : LES IXODIDÉS	29
---	-----------

I. MORPHOLOGIE	30
1. La femelle.....	30
2. Le mâle.....	30
3. La nymphe	31
4. La larve.....	31
II. CYCLE DE DÉVELOPPEMENT	32
1. Les œufs	33

2. La larve.....	34
3. La nymphe	34
4. L'adulte	34
III. ÉCOLOGIE.....	36
1. Habitat.....	36
2. Activité saisonnière.....	37
3. Répartition géographique	38
IV. INTERACTION HÔTE-VECTEUR	39
1. Recherche de l'hôte.....	39
2. Fixation sur l'hôte et repas sanguin	40
3. Transmission d'agents pathogènes	41
4. Notion de co-repas.....	42
5. Conséquences	43
a. Action toxique et immunorégulatrice de la salive.....	43
b. Transmission d'agents pathogènes	44

PARTIE III : LES MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES 46

CHAPITRE I : LA MALADIE DE LYME 48

I. INTRODUCTION	49
II. HISTORIQUE	49
III. ÉPIDÉMIOLOGIE	50
1. Répartition géographique	50
2. Incidence	50
a. En Europe	50
b. En France.....	51
c. Les conditions favorables	51
IV. VECTEURS ET RÉSERVOIRS	52
1. L'agent pathogène.....	52
a. Structure et morphologie	52
b. Distribution géographique	54
2. Le vecteur	55
3. Les réservoirs.....	56
4. Le mécanisme de transmission	57
5. Co-infections	58
V. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE	59
1. Introduction	59
2. Le stade précoce localisé : stade I : L'érythème migrant.....	60
3. Le stade disséminé précoce : stade II.....	62
a. Le lymphocytome bénin	62
b. La neuroborréliose précoce	62
c. La méningite	63
d. La radiculite	63
e. La parésie des nerfs crâniens	63
f. La cardite.....	63

g. L'arthrite de Lyme	64
4. Le stade tardif ou chronique: stade III	64
a. L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA).....	64
b. L'arthrite de Lyme chronique	66
c. La neuroborréliose chronique	67
d. Le syndrome « post-Lyme »	67
VI. DIAGNOSTIC	67
VII. TRAITEMENT	70
VIII. PRÉVENTION	73

CHAPITRE II : L'ENCÉPHALITE VIRALE À TIQUES..... 75

I. INTRODUCTION	76
II. HISTORIQUE	76
III. ÉPIDÉMIOLOGIE	77
1. Distribution géographique	77
2. Incidence	78
3. Causes de l'émergence de l'encéphalite à tiques.....	79
a. L'évolution du mode de vie	79
b. L'urbanisation	80
c. Les voyages.....	80
d. Cas particulier : L'Autriche	80
e. Le climat ?	80
IV. L'AGENT PATHOGENE.....	81
V. LES HÔTES ET RÉSERVOIRS	82
1. Quelques définitions	82
2. Exemples	83
VI. LE VECTEUR	83
VII. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE	84
1. 1 ^{ère} phase.....	85
2. 2 ^{ème} phase ou phase neurologique.....	85
VIII. DIAGNOSTIC	86
1. Anamnèse	86
2. Diagnostic biologique	87
IX. TRAITEMENT	88
X. PRÉVENTION.....	89
1. Les types de vaccins.....	89
2. Mode d'administration.....	89
3. La couverture vaccinale actuelle	90

CHAPITRE III : LA FIÈVRE Q 92

I. INTRODUCTION	93
II. HISTORIQUE	93
III. ÉPIDÉMIOLOGIE	94
1. Répartition géographique	94

2. Surveillance	95
IV. RÉSERVOIRS	96
V. MÉCANISMES DE TRANSMISSION	96
1. Voie respiratoire	96
2. Mode de transmission	97
3. Autres voies	97
4. Transmission par les tiques	97
VI. LA BACTÉRIE : <i>COXIELLA BURNETII</i>	98
1. Morphologie	98
2. Structure et coloration	99
3. Variations génétiques	99
4. Résistance	100
5. Pathogénicité	101
VII. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE	101
1. Introduction	101
2. La fièvre Q aiguë chez l'adulte	102
a. La fièvre	102
b. La pneumonie	103
c. L'hépatite	103
3. La fièvre Q chronique	104
a. L'endocardite	104
b. Autres manifestations	104
4. La fièvre Q chez l'enfant	106
a. La fièvre Q aiguë	106
b. La fièvre Q chronique	106
5. La fièvre Q chez la femme enceinte	107
VIII. POPULATIONS À RISQUE	107
1. Les facteurs collectifs	107
2. Les facteurs individuels	108
IX. DIAGNOSTIC	109
1. Séro-immunologie	109
2. Cultures cellulaires	109
3. Biologie moléculaire	110
X. TRAITEMENT	110
1. Le traitement des formes aiguës	111
2. Le traitement des formes chroniques	111
XI. PRÉVENTION	112

PARTIE IV : MESURES PRÉVENTIVES ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE 113

I. MESURES PRÉVENTIVES : DÉFINITIONS	114
II. MESURES DE PRÉVENTION PRIMAIRE	115
1. Actions sur l'environnement	115
a. Traitement mécanique de la végétation	115
b. Traitement chimique de la végétation	116
c. Traitement biologique de la végétation	116

2. Actions sur les réservoirs	116
a. Contrôle des populations d'animaux réservoirs.....	116
b. Traitement des animaux réservoirs	117
3. Actions chez l'homme	117
a. Mesures de protection mécaniques	117
b. Mesures de protection chimiques : les répulsifs	118
III. MESURES DE PRÉVENTION SECONDAIRE	123
1. Retrait de la tique.....	123
2. Chimio prophylaxie postexposition	125
a. Les recommandations.....	125
b. Pour qui ?.....	125
IV. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	127
1. La prévention.....	127
2. L'orientation	127
V. CONCLUSION	128
 CONCLUSION.....	 129
 INDEX DES TABLEAUX	 131
 INDEX DES FIGURES.....	 132
 RÉFÉRENCES INTERNET	 134
 ANNEXES	 135
 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	 142

INTRODUCTION

Avec environ 850 espèces recensées dans le monde (54), dont 41 en France (27), les tiques jouent un rôle majeur en épidémiologie humaine et animale.

Ces acariens sont des arthropodes hématophages, capables de transmettre de nombreux agents pathogènes (bactéries, virus, protozoaires), ce qui les classe parmi les vecteurs les plus importants capables d'infecter l'Homme.

Nous nous intéresserons aux tiques du genre *Ixodes*, principalement rencontrées dans les régions tempérées de l'hémisphère nord. Leur survie est étroitement liée au climat, et nous verrons le rôle éventuel que peut avoir un changement climatique sur ces vecteurs.

Nous aborderons dans une autre partie, les principales maladies transmises par les Ixodidés : la maladie de Lyme, l'encéphalite à tiques et la fièvre Q. Selon l'Institut de Veille Sanitaire (34), la Maladie de Lyme fait partie des zoonoses (maladies se transmettant naturellement des animaux vertébrés à l'Homme et inversement) non alimentaires prioritaires du fait de sa fréquence, de son risque potentiel de séquelles invalidantes, et des possibilités de prévention. L'encéphalite à tiques et la fièvre Q sont classées quant à elles, dans les zoonoses non alimentaires importantes.

Ces maladies représentent un problème de santé publique important ; c'est pourquoi, dans la dernière partie de ce document, nous évoquerons les mesures de précaution à prendre afin de prévenir ces infections transmissibles par les tiques.

PARTIE I : CHANGEMENT
CLIMATIQUE ET POPULATIONS
VECTORIELLES

A l'heure où l'on ne parle plus que de réchauffement climatique, de perturbations dans la couche d'ozone, les politiques se préoccupent de plus en plus des mesures à prendre face à ces changements atmosphériques.

En effet, les questions générales à propos des changements climatiques globaux et leurs répercussions sur les conditions de vie aux échelles régionales et locales ont éveillé l'attention d'experts et de politiques. Mais, ce n'est que récemment, que les questions sur l'état de santé et sur les maladies de population prennent de l'importance (Internet 1).

Nous allons étudier dans cette première partie le rôle probable du réchauffement climatique sur les maladies vectorielles et notamment celles transmises par les tiques.

I. CHANGEMENTS CLIMATIQUES : GÉNÉRALITÉS

La réalité du réchauffement planétaire n'est maintenant plus à débattre. En effet, pendant le 20^e siècle, une élévation de + 0,5 à + 0,6 °C de la température ambiante, à l'échelle planétaire, a été constatée (10). D'ici à 2100, l'IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) nous prédit une augmentation supplémentaire de + 1,4-1,5 à + 5,8-6 °C (10).

Ce dernier, créé en 1988 par l'Organisation Météorologique Mondiale (OMM) et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), a pour mission d'évaluer les informations de tout ordre (scientifique, socio-économique et technique), afin de comprendre les risques liés au changement climatique d'origine humaine, de prévoir les conséquences possibles de ce changement et d'envisager de stratégies d'adaptation et d'atténuation (Internet 1).

1. Le réchauffement planétaire

L'histoire naturelle nous apprend que l'évolution des conditions thermiques de la surface de la Terre ne s'est pas produite selon un processus uniforme. Il y a une alternance entre des périodes plus ou moins chaudes tout au long de l'histoire de la planète (45).

Il est important de rappeler que l'une des capacités de l'atmosphère terrestre est sa capacité à laisser filtrer le rayonnement solaire de courtes longueurs d'ondes et de piéger le rayonnement infra-rouge, mécanisme communément appelé « effet de serre » (figure 1) (45).

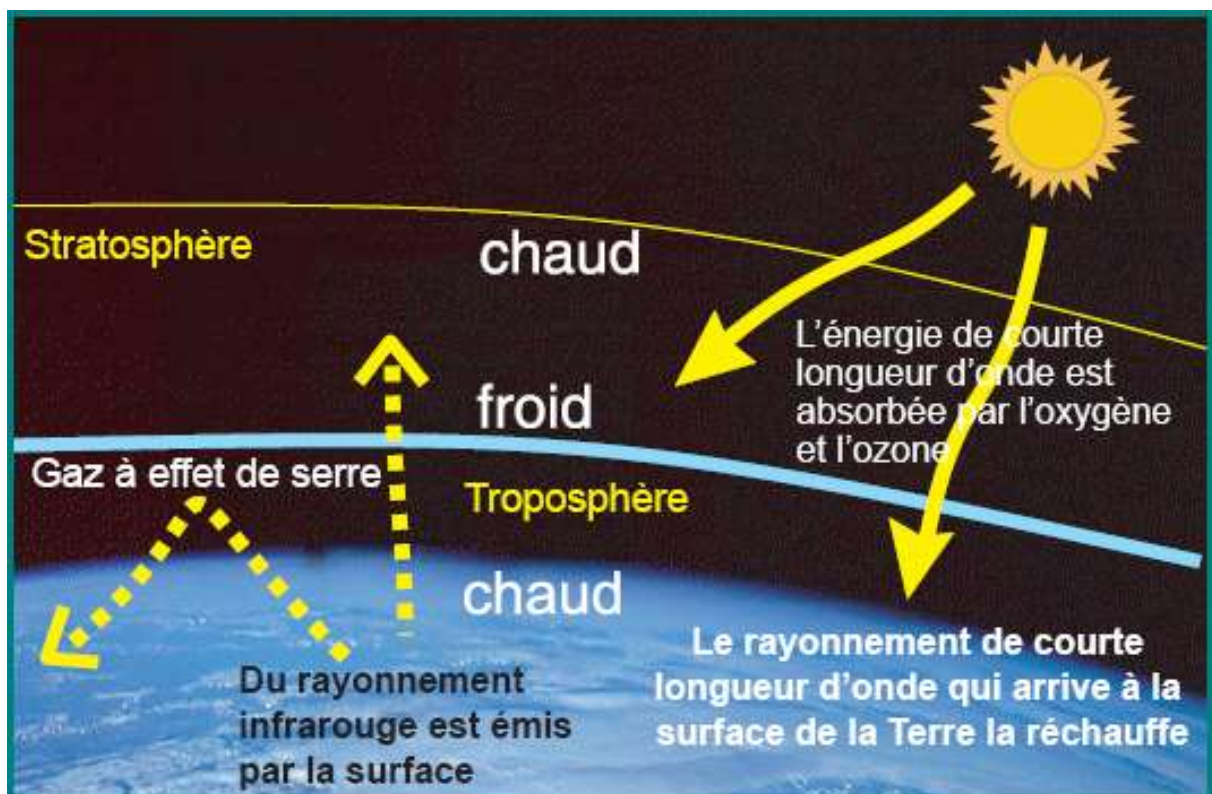


Figure 1 : L'atmosphère et ses effets radiatifs (18)

Depuis l'ère industrielle, les gaz à effet de serre ont augmenté, faiblement au début, puis de façon exponentielle au 20^e siècle (18). C'est une des explications de l'origine du changement climatique. Actuellement, ce qui inquiète tant notre société est l'intensification du réchauffement de la basse atmosphère, en particulier la troposphère (45).

De même, l'appauvrissement de la couche d'ozone (manifestée dans les années 80) est le résultat de l'utilisation de certains produits industriels chlorés et bromés qui accroissent l'intensité du rayonnement ultraviolet à la surface de la Terre (18).

Parallèlement au réchauffement climatique, les scientifiques prédisent vers 2080, une augmentation de 40 à 50 cm du niveau des eaux océaniques du fait de la fonte des glaciers, des calottes polaires et de la glace des mers. Ces événements auront pour conséquence l'inondation des zones côtières basses et des deltas (comme celui du Gange et du Brahmapoutre, au Bangladesh) et à plus long terme, le bouleversement des écosystèmes où abondent vecteurs (moustiques, tiques) et réservoirs de pathogènes (oiseaux sauvages) (10).

2. Le phénomène ENSO (El Niño / oscillation australe)

Ce phénomène constitue un exemple de variabilité climatique inter-annuelle (23). Il entraîne une augmentation soudaine de la température de l'océan (El Niño, l'enfant Jésus, car survenant au moment de Noël en Amérique latine) et de la pression atmosphérique sur l'ensemble du bassin du Pacifique (oscillation australe), ce qui affecte le climat de toute la planète. Il s'écoule 2 à 7 ans entre deux épisodes El Niño ; ceux-ci pouvant être suivis d'épisodes plus froids appelés La Niña (10).

Une aggravation des conséquences du réchauffement planétaire, comme de longs épisodes de sécheresse et de famine, d'inondations et de glissements de boue, pourra avoir lieu à chaque nouvel épisode El Niño (10).

3. Les phénomènes tropicaux

Il ne faut pas oublier les ouragans, les typhons, les cyclones dévastant tout sur leur passage et ayant tendance à augmenter, en nombre et en puissance, durant ces dernières années (10).

4. Les origines du changement climatique

Selon les chercheurs McGregor et Nieuwolt, les origines de ces changements climatiques seraient liées à des causes externes, à des facteurs internes et aux activités humaines (45).

Les causes externes sont liées à des changements affectant l'orbite de la planète autour du soleil, se répercutant directement sur la variation du rayonnement solaire (45).

Les facteurs internes, quant à eux, sont représentés par des changements observés dans les océans, dans l'air et dans le relief (45). En effet, on observe des changements affectant la circulation océanique, liés à des altérations de la température, de la salinité et du mouvement des courants marins ; des changements affectant la composition des gaz atmosphériques indiquant l'élévation ou non de la quantité des gaz à effet de serre (GES), principalement le dioxyde de carbone CO₂, le méthane CH₄ et l'ozone O₃ ; enfin, des changements affectant la couche géologique, par exemple, le mouvement des plaques tectoniques, l'activité volcanique...(45).

Mais, ce qui a fait débat et qui est maintenant admis par tous, c'est l'intensification des gaz à effet de serre liée à l'accroissement des activités humaines. En effet, l'exploitation des combustibles fossiles, les modifications de l'utilisation des sols et l'agriculture sont les causes de l'augmentation de la concentration atmosphérique des GES, et par conséquence, du réchauffement accru de l'atmosphère et de la surface terrestre (23).

II. IMPACTS SUR LA SANTE

Bien qu'appartenant au domaine de la spéculation, les risques et conséquences du réchauffement planétaire sur les conditions de santé de la population doivent être pris au sérieux, car ils constituent une menace pour l'humanité (45).

Le stress thermique constitue un des principaux problèmes que la population va devoir affronter en raison du processus de réchauffement planétaire (45). En effet, un lien direct entre les taux de mortalité et les vagues de chaleur (ou stress thermique) est avéré. Une surmortalité de 35 000 décès a été signalée à la suite de la vague de chaleur de 2003 ; décès causés par des problèmes cardiovasculaires, rénaux, respiratoires ou métaboliques, chez les plus de 65 ans (48). De même, les catastrophes naturelles, comme les inondations, de plus en plus fréquentes et importantes en Europe, ont pour effets sanitaires principaux des décès, des traumatismes, des maladies et des troubles mentaux (48).

Mais il ne faut pas oublier les effets indirects du réchauffement climatique, et notamment l'influence de ce dernier sur le risque d'émergence de maladies vectorielles, thème devenu préoccupant pour nos sociétés (16).

1. Généralités sur les maladies infectieuses

Il est important, ici, de rappeler quelques notions essentielles.

Les maladies infectieuses sont dues à la rencontre d'un Homme et d'un ou plusieurs microorganismes (50). Pour se faire, cette rencontre nécessite un environnement particulier, un écosystème que l'Homme constitue avec les autres êtres vivants, les microorganismes, les animaux et les végétaux (50). Ces écosystèmes sont en permanence transformés, et le risque d'être infecté l'est également (50). L'Homme a fait subir à l'environnement un ensemble de transformations (habitat, assainissement, contrôle des eaux...), et par conséquent, de nouveaux foyers infectieux sont apparus (50).

Toutefois, d'autres acteurs entrent en jeu. Le climat joue un rôle majeur dans l'équilibre d'un écosystème (50). La température, la pluie et ses conséquences (humidité, flaques d'eau, inondations), ou au contraire la sécheresse, influencent la densité et l'interrelation des populations, en particulier chez les arthropodes vecteurs, au sein d'un écosystème.

L'ensemble de ces éléments conditionne la géographie des maladies transmissibles, sans cesse en évolution (50).

2. Conséquences du changement climatique sur la biologie des agents infectieux et leur transmission vectorielle

Il y a transmission vectorielle lorsque l'agent pathogène, virus, bactérie, protozoaire ou helminthe, est transmis d'un hôte parasité à un hôte sain en passant par l'intermédiaire d'un vecteur qui acquiert le pathogène à l'occasion d'un repas sanguin (16).

a. Les agents infectieux

Quelle que soit leur nature, les agents infectieux microscopiques ont des cycles de multiplication qui sont sensibles à la température (10). En effet, les bactéries, les virus et les protozoaires dépendent pour leur reproduction ou réplication (chez les virus), d'une température optimale de croissance ; aux températures infra- ou supra- optimales, leur multiplication est ralentie (10).

b. Les vecteurs

Les vecteurs principaux des maladies sont les arthropodes hématophages qui se nourrissent du sang des vertébrés (16).

Parmi ceux-ci, certains vivent en permanence dans le pelage de leurs hôtes ou bien dans leurs terriers ou leurs maisons. C'est le cas des puces, des poux ou des punaises. Ces derniers sont

peu sensibles aux changements climatiques, par cet environnement particulier les mettant à l'abri des variations climatiques (16).

Les autres, essentiellement des diptères (les simulies, les moustiques) et des acariens (les tiques), vivent une partie ou la totalité de leur cycle dans le milieu extérieur et sont donc sensibles aux variations climatiques. Nous verrons, dans le chapitre suivant, que la distribution géographique et la densité de la population de la tique sont influencées par différents facteurs biotiques et abiotiques.

De plus, il a été mis en évidence qu'une élévation de température entraîne le raccourcissement de la durée de l'incubation extrinsèque (IE) de l'agent pathogène chez le vecteur. Cet indice IE mesure le délai nécessaire entre le moment où le vecteur hématophage s'infecte, c'est-à-dire lors du repas sanguin sur l'hôte malade, et celui où il devient capable de transmettre l'agent infectieux à un sujet sain (10). Son raccourcissement augmente les chances de transmission de l'agent pathogène (10).

c. Les réservoirs

Les facteurs climatiques ont des effets non négligeables sur les réservoirs sauvages.

En effet, les rongeurs, réservoirs de *flavivirus* et de *Borrelia* (les agents pathogènes qui nous intéressent ici), périssent en grand nombre lors des périodes d'extrême sécheresse ou de fortes inondations, pour au contraire affluer lors des pluies abondantes, qui leur fournissent à nouveau de la nourriture (grains, insectes, etc.) (10).

Par ailleurs, l'augmentation de la température ambiante peut modifier les rythmes d'hibernation des petits mammifères (10).

De même, chez les oiseaux, le réchauffement planétaire les a conduit à migrer plus précocement (8 à 10 jours), et donc à pondre plus tôt, tant en Europe qu'aux Etats-Unis. Cela pourra avoir un effet sur les cycles enzootiques des arbovirus dans lesquels les oiseaux aquatiques sauvages interviennent, voire sur les gripes aviaires (10).

3. Les maladies infectieuses concernées

Les maladies potentiellement concernées sont le paludisme, la dengue, la fièvre jaune (transmission par les moustiques), les encéphalites virales, la schistosomiase, la leishmaniose, la maladie de Lyme et l'onchocercose (44).

a. Le paludisme

Il est, de loin, la plus grave des parasitoses humaines, puisque deux milliards de personnes y sont exposées dans le monde et que 250 millions de nouveaux cas surviennent chaque année, entraînant plus d'un million de décès, surtout chez l'enfant (10). Les conditions environnementales qui favorisent son apparition sont une température de l'air située entre 20 et 25 °C (45) ; en-dessous de 20 °C, la distance de vol et l'aptitude à piquer diminuent, tandis qu'elles sont totalement inhibées à 40 °C (10). Une pluviosité minimum de 1,5 mm par jour est également nécessaire (45).

De nombreuses épidémies, dues à *Plasmodium falciparum*, ont été attribuées au réchauffement climatique, notamment en Zambie, au Swaziland, en Ethiopie, à Madagascar, au Pakistan, au Sri Lanka et en Colombie (10). Mais la plus sévère recensée à ce jour, est celle du Kenya, dans la ville de Wajir en 1998 avec 23 377 cas et une très forte mortalité. Cette épidémie a pu être corrélée à un épisode El Niño, entraînant une sécheresse et une faible transmission de *P. falciparum* en 1996-1997, suivies de fortes pluies et d'inondations fin 1997, à l'origine de la catastrophe (10).

A l'opposé, les pays du Sahel (Mali, Mauritanie, Sénégal...) ont connu une baisse de la pluviométrie (252 mm en 1992 au lieu de 684 mm en 1960) et ont vu disparaître les gîtes larvaires du principal vecteur *Anopheles funestus*. Ces derniers n'ont pas été recolonisés malgré les pluies abondantes de 1995 (10).

En Asie, une augmentation de l'apparition du paludisme a été observée et corrélée aux perturbations climatiques provoquées par le phénomène El Niño (45).

Il faut rester prudent quant aux prévisions d'une extension urbaine catastrophique du paludisme, comme par exemple au Kenya ou au Zimbabwe. Le climat n'est pas le seul facteur en cause. En effet, il faut tenir compte non seulement des facteurs climatiques, mais également des facteurs humains et socio-économiques tels que l'augmentation de la population mondiale, la déforestation, les modifications dans les pratiques agricoles, les destructurations des services publics, les résistances des vecteurs aux insecticides et des hématozoaires aux médicaments...(10).

b. La dengue

Elle est la première infection virale dans le monde, par son extension géographique et sa répercussion sanitaire. Environ 2,5 milliards de personnes y sont exposées et 250 000 à 500 000 cas sont répertoriés annuellement, principalement dans le sud-est asiatique, l'Amérique latine et le Pacifique occidental (10). Dans sa forme la plus grave, la dengue hémorragique avec syndrome de choc, la mortalité peut atteindre 40 % (10). En Thaïlande et au Vietnam, lors de la saison des pluies, c'est la principale cause d'hospitalisation de l'enfant (10).

Plusieurs épidémies récentes et une extension de la répartition de la dengue ont été relatées, liées à des épisodes El Niño ou à un réchauffement climatique, en Asie tropicale et en Amérique latine (10). Toutefois, des corrélations précises restent à établir (10).

Comme pour le paludisme, la température ambiante et l'humidité relative ont un effet direct sur la transmission de la dengue (10). Plus la température est élevée (jusqu'à une certaine valeur), plus la période d'incubation du virus est courte (45). De même, comme nous l'avons vu précédemment, la distribution du vecteur (ici le moustique), sa longévité, la fréquence de sa piqûre sont affectées par la température (45).

De nos jours, les hautes latitudes sont libres de paludisme et de dengue en raison des basses températures, mais le changement climatique pourra favoriser l'expansion de ces derniers dans de nouvelles régions, telles que le sud de l'Europe ou bien le sud des Etats-Unis (45).

Il ne faut pas tirer de conclusions trop hâtives ; comme pour le paludisme, l'étude des facteurs anthropiques est essentielle dans l'épidémiologie de la dengue : augmentation

continue et urbanisation anarchique de la population, phénomènes immunitaires, arrêt de la lutte anti-vectorielle, conflits politico-militaires, déplacements de population...(10).

c. Les maladies transmises par les tiques

Les principales maladies concernées sont la maladie de Lyme et l'encéphalite à tiques, toutes deux transmises par un vecteur commun, la tique *Ixodes ricinus*.

Les données recueillies dans le cadre du cCASHh (projet sur les changements climatiques et les stratégies d'adaptation pour la santé humaine, financé par la Commission européenne et coordonné par le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe) ont démontré qu'au cours de ces dernières décennies, la maladie de Lyme et l'encéphalite à tiques ont gagné de plus hautes latitudes et altitudes d'une part, et sont devenues plus fréquentes en de nombreux endroits d'autre part (48).

Depuis les années 50, les températures nocturnes ont subi une augmentation plus importante que les diurnes dans les régions de l'hémisphère nord (41). De même, les saisons connaissent un radoucissement, plus particulièrement en hiver (41). En Europe, le printemps arrive deux semaines plus tôt qu'il ne l'était avant les années 80, la durée de la saison de végétation est par conséquent augmentée (41).

Ces variations climatiques sont des facteurs importants pour les tiques et les risques de transmission de maladies.

L'exemple le plus frappant pour illustrer les effets des variations climatiques récents en Europe est le changement latitudinal de la distribution des tiques, entre le début des années 80 et le milieu des années 90, au nord de la Suède (41). Il semble que ces modifications spatiales soient liées au changement climatique saisonnier (41).

D'après la figure 2, on observe une large extension des populations de tiques, autrefois concentrées à l'est, aujourd'hui étendues au nord et à l'ouest. De même, leur présence semble s'être fortement accrue à l'est.

L'implantation de nouvelles populations de tiques à des hautes latitudes est due, probablement, à des températures hivernales plus douces et à une augmentation du nombre de

jours où les températures sont favorables à la reproduction des tiques (41). La période d'activité des tiques est prolongée, entraînant un risque plus important d'être infecté.

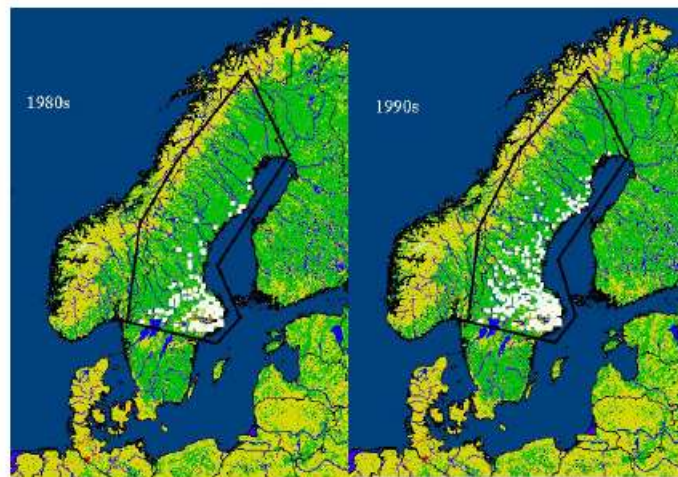


Figure 2 : Les changements de distribution des populations de tiques en Suède en 1980 et en 1990 (41)

Parallèlement, en République tchèque, un changement altitudinal (à sa limite supérieure) des populations de tiques présentes en montagne a été observé. En effet, en 2004, des tiques ont été retrouvées sur tous les chiens jusqu'à 1100 m, alors que les surveillances analogues de ces régions, dans les années 50 et fin 70, montraient l'absence de tiques au-delà de 800 m (41). Ces changements de distribution des populations de tiques ont été reliés aux changements du climat (41).

III. CONCLUSION

Les changements climatiques des deux derniers siècles constituent, aujourd'hui, un fait incontestable (45). Les activités humaines modifient considérablement et rapidement la biosphère et l'atmosphère, au point de favoriser l'émergence de maladies vectorielles. Même si il est difficile d'établir des certitudes, on peut prédire des modifications dans l'aire de

répartition des vecteurs, des modifications dans la distribution des foyers de la maladie, donc des risques nouveaux à prendre en compte. Il est nécessaire de mettre en place des systèmes de surveillance et de diagnostique afin de mieux comprendre l'épidémiologie changeante de ces maladies (16).

Face aux incertitudes concernant le réchauffement global, la prévention semble être l'attitude la plus correcte pour notre société. Pour ce faire, des initiatives peuvent être mis en oeuvre afin de ralentir l'effet de serre, telles que la réduction du consumérisme et de la déforestation (45).

PARTIE II : LES TIQUES

CHAPITRE I : CARACTÉRISTIQUES

GÉNÉRALES DES TIQUES

I. CLASSIFICATION

La taxonomie des tiques est la suivante (25) :

EMBRANCHEMENT	<i>Arthropodes</i>
SOUS-EMBRANCHEMENT	<i>Chélicérates</i>
CLASSE	<i>Arachnides</i>
ORDRE	<i>Acariens</i>

Il existe quatre sous-ordres chez les acariens : Metastigmata, Mesostigmata, Prostigmata et Astigmata.

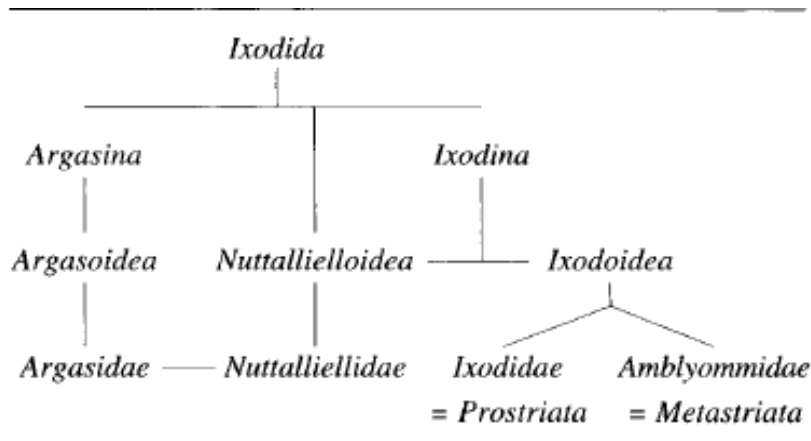
Les tiques ou méstastigmates sont des acariens dont on connaît environ 850 espèces dans le monde. Elles sont réparties en trois familles :

- Les *Ixodidae* ou tiques dures représentant environ 670 espèces connues
- Les *Argasidae* ou tiques molles avec 180 espèces
- Les *Nuttalliellidae* avec seulement un représentant identifié appartenant à une

famille intermédiaire (54).

Du fait des considérations morphologiques et biologiques, on distingue trois familles ou superfamilles dans le groupe des tiques (tableau I) (54).

Tableau I : Classification des tiques en familles et super-familles (54)



Les tiques sont des arthropodes hématophages à tous les stades de leur développement, et sont donc potentiellement vectrices de maladies. Elles parasitent les animaux, aussi bien les oiseaux que les reptiles, ou bien encore les mammifères ; l'Homme n'est qu'un hôte accidentel (27).

Seules quelques unes ont une importance médicale, en raison de la pathologie humaine ou vétérinaire qu'elles occasionnent. Elles transmettent une trentaine d'agents pathogènes, tant virus (*Arbovirus...*), bactéries (*Rickettsia*, *Borrelia...*), protozoaires (*Piroplasma*, *Babesia*, *Trypanosoma...*), que nématodes (filaires...) (Internet 2).

Les Argasidés et les Ixodidés sont classés dans le sous-ordre des Metastigmata car leur stigmate est placé en arrière de la 3^{ème} ou de la 4^{ème} coxa (figure 3). Il est entouré d'une plaque chitinisée, le bouclier péristigmatique. De plus, l'hypostome, longue tige chitinisée portant des dents rétrogrades, est transformé en un organe d'ancrage dans la peau de l'hôte (60).

Nous parlerons plus particulièrement de la famille des *Ixodidae* ou encore appelée tiques vraies « hard ticks ». Elles sont d'importants transmetteurs de maladies chez les animaux, principalement le bétail avec les babésioses, les theilérioses. Chez l'Homme, ce sont des agents de zoonoses, maladies dont nous parlerons un peu plus tard dans cet exposé : la maladie de Lyme, les encéphalites à tiques et certaines rickettsioses (61).

II. MORPHOLOGIE

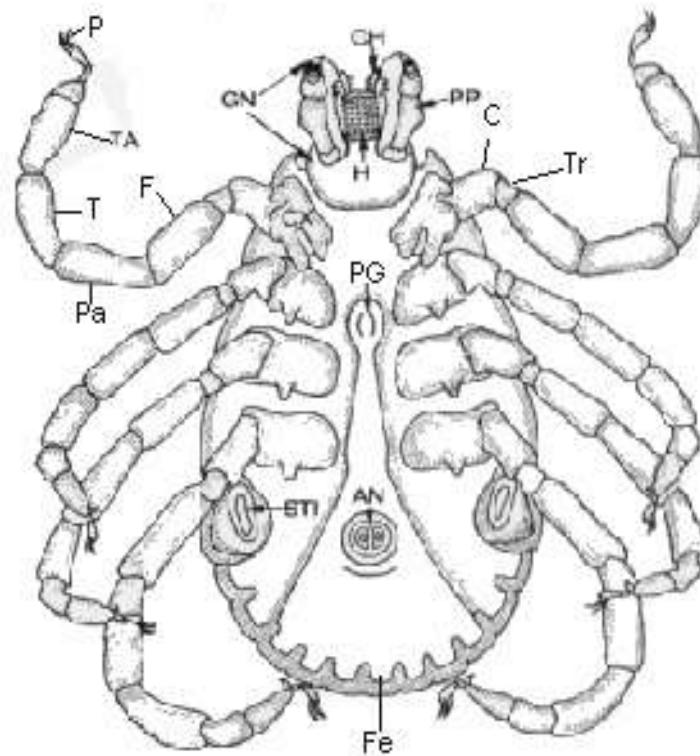
Les tiques sont des arthropodes, ce qui étymologiquement signifie « aux membres articulés », ceci en raison d'un squelette chitineux externe dur, nommé cuticule.

Elles font partie de la classe des Arachnida (acariens) dont le corps ou *idiosoma* ne comprend qu'un seul segment, résultat de la fusion du céphalothorax et de l'abdomen.

Les pièces buccales sont portées par la partie antérieure du corps. Elles constituent, par leur ensemble, une pièce généralement bien distincte du reste du corps, en formant une fausse tête appelée *capitulum* ou *gnathosoma* (61).

Ce dernier comporte les organes nécessaires à la fixation de la tique sur l'hôte et au repas sanguin :

- latéralement : une paire de palpes constituée de quatre articles à terminaisons sensorielles tactiles, permettant à la tique de choisir le lieu de piquê.
- axialement en position ventrale : l' hypostome, qui est l'organe de fixation de la tique dans la peau de l'hôte.
- axialement en position dorsale : les chélicères, qui constituent les pièces perforatrices et permettent l'incision des téguments de l'hôte, puis la pénétration de l'hypostome (figure 3) (61).



AN : anus
 CH : chélicère
 GN: gnathosome
 H : hypostome
 P : pulvile (ventouse)
 PG : pore génital
 PP : pédipalpe
 STI : stigmate

6 segments formant une patte :
 C : coxa
 Tr : trochanter
 F : fémur
 Pa : patelle
 T : tibia
 TA : tarse

Figure 3: Représentation schématique coté ventral d'une tique du genre *Ixodides* (Internet 2)

La position du gnathosome permet de différencier aisément, à l'état nymphal et adulte, les deux principales familles : les *Ixodidae* et les *Argasidae*. Chez les Ixodidés, le gnathosome est en position antéro-terminale alors qu'il est ventral chez les Argasidés.

Le reste du corps ou idiosome est également caractéristique pour les deux familles. En effet, les Ixodidés sont pourvus d'un écusson dorsal sclérifié d'où le nom de « tiques dures » donné par les Anglo-saxons. Cet écusson ou scutum recouvre le quart ou le tiers du corps de la larve, de la nymphe et de la femelle, et entièrement le dos du mâle. Ainsi, il est relativement simple de séparer les mâles des femelles par la taille des écussons. La face dorsale des Argasidés en est dépourvue. De plus, l'ensemble de l'idiosome est ponctué de pores, de soies tactiles, dont la répartition est propre aux espèces.

Les Ixodidés possèdent un ambulacre ou pulville (sorte de ventouse) à l'extrémité des pattes, leur permettant de grimper sur toutes les surfaces, même le verre ; les Argasidés en sont dépourvus, excepté les larves (27). La première paire de pattes comporte l'organe de Haller ; cet organe sensoriel, composé de nombreuses soies, est utilisé pour localiser les hôtes et analyser leurs odeurs.

Les nymphes ont une morphologie identique aux adultes femelles (quatre paires de pattes donc octopodes) dans les deux familles, mais ne possèdent pas d'organes génitaux.

En revanche, il est plus difficile de différencier les larves des deux familles. En effet, il existe des caractéristiques morphologiques communes. Elles sont hexapodes (trois paires de pattes), ne possèdent pas de stigmates (orifices respiratoires) ; elles ont toutes des ambulacres et le gnathosome est terminal dans les deux familles (27).

Nous allons approfondir les caractéristiques de la famille des Ixodidés et plus particulièrement de l'espèce *Ixodes ricinus*, vecteur commun des pathologies traitées dans ce document.

CHAPITRE II : LES IXODIDÉS

I. MORPHOLOGIE

1. La femelle

Sa taille est de 4 mm en moyenne pour les femelles à jeun. En face dorsale, le capitulum est légèrement plus long que large, mais d'allure longiligne comme le sont en général les tiques du sous-genre *Ixodes*. Le scutum est globalement arrondi, à peine plus long que large, avec une largeur maximale au voisinage de la moitié de la longueur (52).

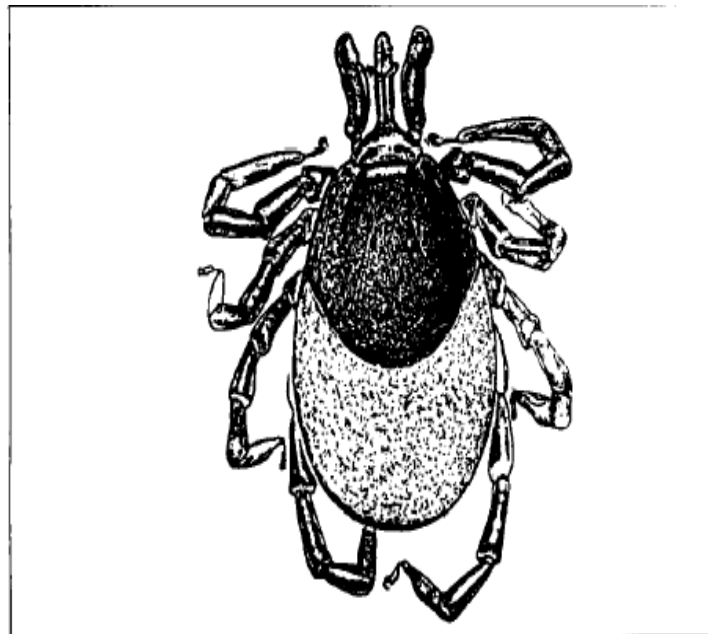


Figure 4 : *Ixodidae* genre *Ixodes* en vue dorsale (femelle) (27)

2. Le mâle

Il possède un capitulum massif, plus ramassé que chez la femelle. Tout le tégument dorsal est recouvert du scutum (figure 5).

3. La nymphe

La morphologie de la nymphe est analogue à celle de la femelle adulte. Cependant sa taille est moindre (1 à 2,5 mm), et elle ne possède pas d'orifice génital (61).

4. La larve

Bâtie sur le même type que la nymphe, elle ne possède que trois paires de pattes, la taille est très petite (0,5 à 1 mm à jeun) et les stigmates absents (61).

La photo ci-dessous représente les quatre stades d'*Ixodes ricinus*, non gorgés sur la ligne du haut et gorgés sur celle du bas.



Figure 5 : Les quatre stades d'*Ixodes ricinus* (7)

1 carreau = 1×1 mm

La photo représente, de gauche à droite, une larve, une nymphe, une adulte femelle et un adulte mâle. Seules la larve, la nymphe et la femelle se gorgent.

A jeun, *I. ricinus* a l'aspect d'une graine de ricin, d'où son nom latin. Gorgée, une adulte femelle peut atteindre la taille d'un petit pois.

II. CYCLE DE DÉVELOPPEMENT

Les tiques ont un cycle de base simple, avec trois stases : une larvaire qui éclot de l'œuf, une nymphale et une adulte, mâle ou femelle.

Les tiques à écusson (Ixodidés) ne font qu'un repas sanguin par stade parasitaire. Ainsi les repas, et donc les mues, sont réduits à un par étape de développement (figure 7). Chez eux les stases et les stades se confondent, d'où l'utilisation indifférente des deux termes considérés dans ce cas comme synonymes (54).

En ce qui concerne la tique *Ixodes ricinus*, elle nécessite le passage sur un hôte différent pour chacune des stases, elle est dite à cycle triphasique ou trixène. De plus, elle est doublée d'une ubiquité parasitaire car elle est capable de parasiter une large gamme d'hôtes, elle est dite télotrope (14).

En comparaison avec les autres groupes d'arthropodes, la durée de vie de la tique est très longue (54).

Le cycle est sous la dépendance de plusieurs facteurs : le climat, l'habitat et les hôtes potentiels. Sa durée sera conditionnée par la conjonction de tous ces éléments. Classiquement, en zone tempérée, le cycle s'effectue en un an et demi à quatre ans et demi (14), mais peut atteindre sept ans en raison de la lenteur de leur métabolisme et des conditions climatiques parfois défavorables, avec souvent un seul stade par saison (51).

1. Les œufs

Le mâle meurt après la copulation. La femelle fécondée se gorge de sang, puis se détache de l'hôte et se laisse tomber sur le sol. Elle va pondre ses œufs (figure 6), très nombreux (de 1 000 à 20 000 suivant les espèces mais 2000 à 3000 pour *Ixodes ricinus*), dans un abri naturel, c'est-à-dire sous une pierre, dans les crevasses d'un sol, dans la litière végétale, dans un mur disjoint...(14). Le nombre absolu d'œufs est variable et fonction du poids de gorgement de la femelle.



Figure 6 : ponte d'*Ixodes ricinus* (Internet 2)

La ponte a lieu après un temps de digestion et d'ovogenèse plus ou moins long, de 8 à 30 jours en conditions de laboratoire ; puis, la femelle se dessèche, et meurt quelques jours à quelques semaines après l'oviposition ; il s'agit d'une ponte unique.

Le temps d'incubation varie avec l'espèce et la température. L'humidité relative du biotope est nécessaire pour garantir le développement et la survie des œufs, ainsi que les diverses stases à jeun. L'activité des Ixodidés dépend également d'un seuil de température au-dessous duquel s'installe une pause à tous les stases. Pendant la période hivernale, il existe donc une pause d'hibernation pour les stases pré-imaginale et les adultes à jeun, ou un arrêt de développement pour les œufs ou la production des œufs pour les femelles gorgées (27).

2. La larve

Lorsque les conditions extérieures (humidité et température) sont favorables, la jeune larve sort de l'œuf environ trois à six semaines après la ponte. C'est une larve hexapode qui mesure à peu près 1 mm à jeun. A la naissance, elle présente une cuticule molle. Il lui faudra plusieurs jours pour se durcir, perdre une certaine quantité d'eau, et éliminer les déchets métaboliques accumulés pendant l'embryogenèse. Lorsqu'elle s'est sclérifiée, elle se met en quête d'un premier hôte en pratiquant l'affût. Son repas dure de trois à cinq jours. Une fois gorgée, elle se laisse tomber au sol, et s'abrite pour muer. Elle subit une métamorphose complète pour donner une nymphe (14).

3. La nymphe

La nymphe possède huit pattes et mesure 2 mm à jeun. Après un temps de durcissement, elle recherche un second hôte pour son repas qui dure, là encore, de trois à cinq jours. Elle subit une deuxième métamorphose complète. Son volume de gorgement conditionnera la taille de la stase adulte. La nymphe qui donnera l'adulte mâle aura un poids de gorgement moindre que celle qui donnera l'adulte femelle (14). Suivant les conditions extérieures subies par la nymphe et la larve, il pourra y avoir de grandes différences de taille chez les adultes.

4. L'adulte

La tique adulte mesure 4 à 5 mm à jeun. Après un temps de maturation, les adultes, à leur tour, se mettent en quête d'un troisième hôte. Seule la femelle se gorge. Toutefois, les deux sexes pratiquent l'affût, car si l'accouplement a souvent lieu au sol, il peut aussi s'effectuer sur l'hôte. Le repas de la femelle dure en moyenne de huit à neuf jours. Une femelle vierge peut débiter son repas, mais pour achever son gorgement, elle devra être obligatoirement fécondée (14).

Le mâle peut rester quelque temps sur l'hôte après le départ de la femelle. En l'absence totale de celle-ci, il peut rester plusieurs mois fixé en attendant. Les femelles sans mâles devront attendre de même.

Puis la femelle fécondée se gorge. Elle peut alors mesurer jusqu'à 1 cm et est visible à l'œil nu. Enfin, elle se détache, pond et meurt.

Le schéma suivant (figure 7) représente les différentes étapes de développement d'*Ixodes ricinus*.

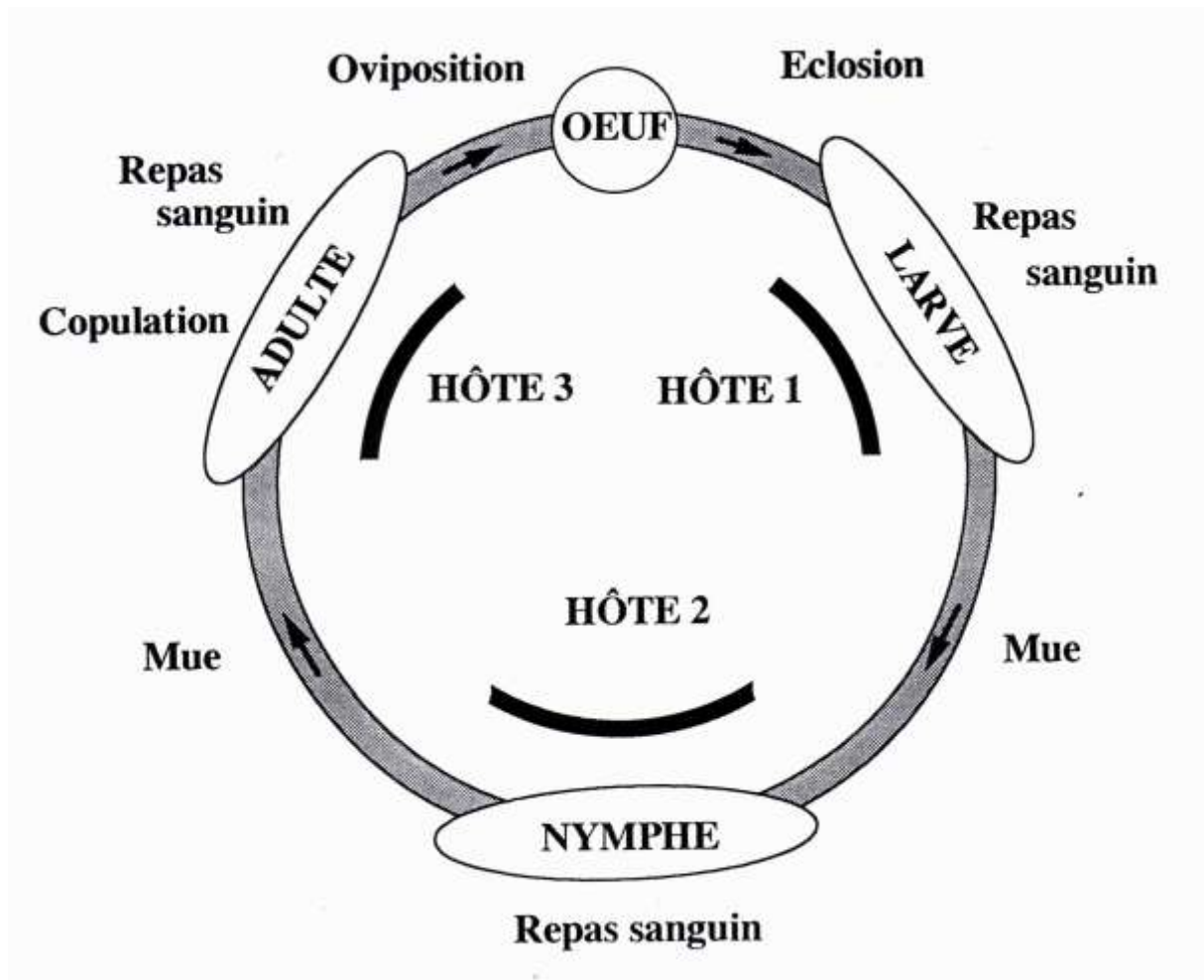


Figure 7 : Cycle de développement d'*Ixodes ricinus* (74)

III. ÉCOLOGIE

La densité des tiques varie avec les biotopes, le degré hygrométrique de la couverture végétale et l'abondance des hôtes, notamment celle des grands mammifères, hôtes préférentiels des adultes. Elle est étroitement liée au climat, qui influence à la fois la végétation, la température et l'hygrométrie.

1. Habitat

La tique *Ixodes ricinus* est exophile, c'est-à-dire qu'elle passe l'essentiel de son existence à l'affût sur la végétation, en attente d'un hôte de passage. Elle a besoin d'une humidité relative élevée, supérieure à 70 % pour survivre. C'est pourquoi les larves se postent au sommet d'herbes basses, où l'hygrométrie est la plus importante ; les adultes, plus résistants, montent jusqu'à 1,50 mètre, sur des herbes, des ronces ou des fougères (Internet 2).

La relation tique-végétation va varier d'une contrée à l'autre en fonction du climat.

I. ricinus est très largement distribuée en France, avec cependant une quasi-absence de toute la zone soumise au climat méditerranéen. Sa distribution est restreinte dans les formations situées au-dessus de 1000 m. C'est une espèce mésohygrophile qui a une prédilection pour les massifs forestiers. En climat océanique humide tel celui de la Bretagne ou la Normandie, elle colonise les milieux de type bocager et parfois les prairies, lorsqu'elles sont entourées de haies vives et de zones boisées (54). En Grande-Bretagne, elle se rencontre préférentiellement dans les pâturages collinéens, et en Europe continentale, elle est essentiellement sylvicole (14).

L'habitat des tiques du genre *Ixodes* doit contenir une concentration et une variété suffisante d'hôtes vertébrés pour pouvoir les nourrir à leurs différentes stases, qu'il s'agisse des larves, des nymphes, ou des femelles adultes. Les formes immatures se nourrissent surtout sur les petits vertébrés à sang chaud (les rongeurs le plus souvent), même si elles n'ont pas de

tropisme marqué ; alors que les adultes ont une nette préférence pour les grands mammifères ; les tiques du genre *Ixodes* sont dites télotropes (Internet 2).

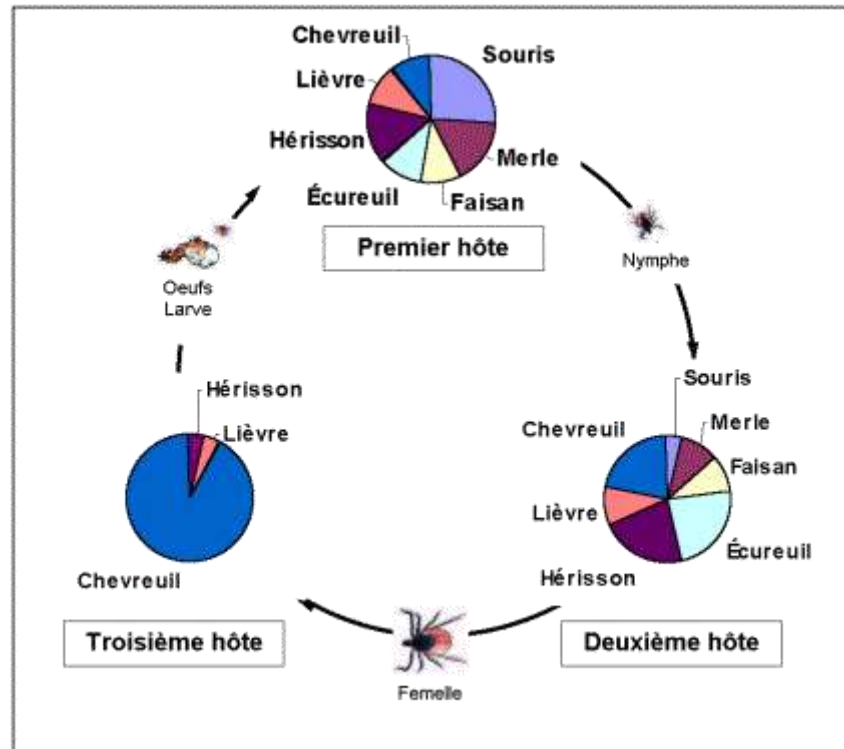


Figure 8 : Importance relative des hôtes d'*Ixodes ricinus* à ses différentes stases (21)

2. Activité saisonnière

Dans les pays d'Europe tempérée, il a été observé deux périodes d'activité. La plus importante se situe au printemps (avril-mai), la deuxième se situant à la fin de l'été et au début de l'automne (14). Mais cette activité bimodale ne peut être généralisée, on ne retrouve pas systématiquement de pic automnal en France (22).

Le plus important facteur de régulation de l'activité saisonnière d'*Ixodes ricinus* est le phénomène de diapause, c'est-à-dire, la diminution de l'activité métabolique médiée par des neurohormones (14). En effet, l'activité saisonnière d' *I. ricinus* est conditionnée par les heures chaudes de la journée, à des températures comprises entre 7 et 25°C. Elles deviennent

complètement inactives pour les températures inférieures, on dit qu'elles entrent en diapause (Internet 2).

3. Répartition géographique

La distribution de l'espèce est limitée par les températures extrêmes de survie de la tique (-14°C à + 35°C), et par ses besoins hygrométriques. Elle ne peut survivre dans les régions où l'aridité dure plusieurs mois.

Ixodes ricinus a une répartition géographique très vaste, comprise entre 65 et 39° de latitude nord et s'étend jusqu'au 60° de longitude à l'est de la mer caspienne. C'est une tique principalement rencontrée dans les régions tempérées de l'Europe même si on la retrouve également en Afrique du Nord (figure 9) (14).



Figure 9 : Distribution géographique, en Europe et en Afrique du Nord, de la tique *Ixodes ricinus* (en grisé) (53).

IV. INTERACTION HÔTE-VECTEUR

1. Recherche de l'hôte

La quête de l'hôte se fait en plusieurs étapes.

A la différence des autres arthropodes hématophages, les tiques ne possèdent pas de moyens de déplacements importants. Elles passent l'essentiel de leur temps à survivre au sol, attendant de rencontrer un hôte à leur convenance. Dans cette optique, elles ont développé une stratégie de détection à distance, qui revêt la plus grande importance (Internet 2).

Tout d'abord, *Ixodes ricinus* monte sur un promontoire, situé entre 20 et 150 cm du sol. Lorsqu'elle perçoit des vibrations, une émission de CO₂ ou des composés volatils émanant d'un animal, la tique entre dans une phase d'agitation : elle se tient dressée, pattes de devant tendues, à la manière de deux antennes, orientant l'organe de Haller dans la direction du stimulus (figure 10). La particularité de cet organe lui permet ainsi de détecter la présence d'un hôte potentiel, en analysant les odeurs et le gradient de CO₂ dégagé par les homéothermes. Si l'animal s'approche suffisamment, la tique s'y accroche (14).



Figure 10 : *Ixodes ricinus* femelle à l'affût (14)

2. Fixation sur l'hôte et repas sanguin

Une fois agrippée à la fourrure d'un animal passant à sa proximité (ou la peau d'un Homme), la tique se déplace sur son hôte jusqu'à trouver une zone richement vascularisée. Elle doit s'y ancrer solidement, pendant plusieurs jours, à l'aide de son hypostome, afin d'avoir suffisamment de temps pour se gorger complètement (figure 11).

Si la tique se fixe à un endroit discret, elle peut passer inaperçue et éviter les réactions de défense mécaniques de l'hôte (Internet 2).

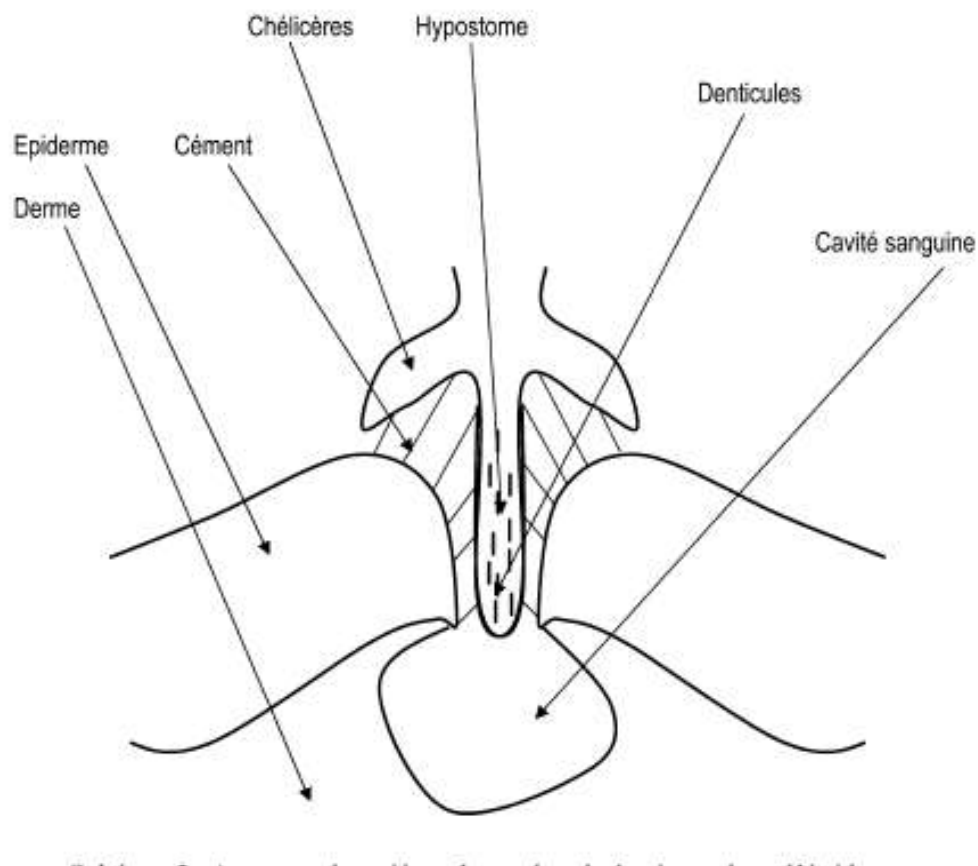


Figure 11 : Ancrage des pièces buccales de la tique dans l'épiderme (28)

L'attachement de la tique se fait par les pièces buccales, qui comportent les chélicères et l'hypostome. Les chélicères servent à percer et dilacérer les tissus. Elles permettent ainsi la pénétration de l'hypostome qui s'ancre solidement dans les tissus grâce à ses denticules (28).

Parallèlement, il existe une action chimique liée à la salive qui renferme des substances vasoactives, anticoagulantes, et des agents cytolytiques qui « digèrent » les tissus au point de piqûre. De plus, elle possède des substances anesthésiantes empêchant la sensation de douleur chez l'hôte, et des substances anti-inflammatoires et immunosuppressives limitant les réactions immunitaires.

Afin d'être fortement ancrer dans la peau et débiter son repas sanguin, la tique secrète du ciment constitué de glycoprotéines qui polymérisent au contact de l'air, formant une résine maintenant le rostre dans la peau (14).

Le repas sanguin peut se diviser en trois phases : le gorgement lent (24-72 heures après fixation), le gorgement rapide, se traduisant par une succession rapide de succion/excrétion, et le gorgement complet. Les glandes salivaires jouent le rôle d'organe osmorégulateur (14). Les tiques, pendant leur repas, digèrent et concentrent du sang ; l'excédent de fluide absorbé est réémis dans la plaie avec la salive après un certain temps de fixation (52). *Ixodes ricinus* perd jusqu'au deux tiers du liquide contenu dans son repas de sang pendant son gorgement (14).

Contrairement aux autres arthropodes hématophages, les Ixodidés ont la particularité de se gorger très lentement (28).

3. Transmission d'agents pathogènes

La tique *Ixodes ricinus* est capable de transmettre des agents pathogènes par différentes voies (figure 12). La transmission transtadiale, à l'origine de la survie de l'agent pathogène après la mue, est à la base de la vectorisation. Lorsqu'il existe une transmission transovarienne, c'est-à-dire une transmission du pathogène de la tique femelle à l'ensemble ou une partie de ses œufs, en plus de la transmission transtadiale, la tique peut jouer le rôle de réservoir de l'agent pathogène (27).

La tique peut s'infecter, soit par un hôte déjà porteur du pathogène, soit par une autre tique infectée se trouvant à proximité de cette dernière (notion de co-repas).

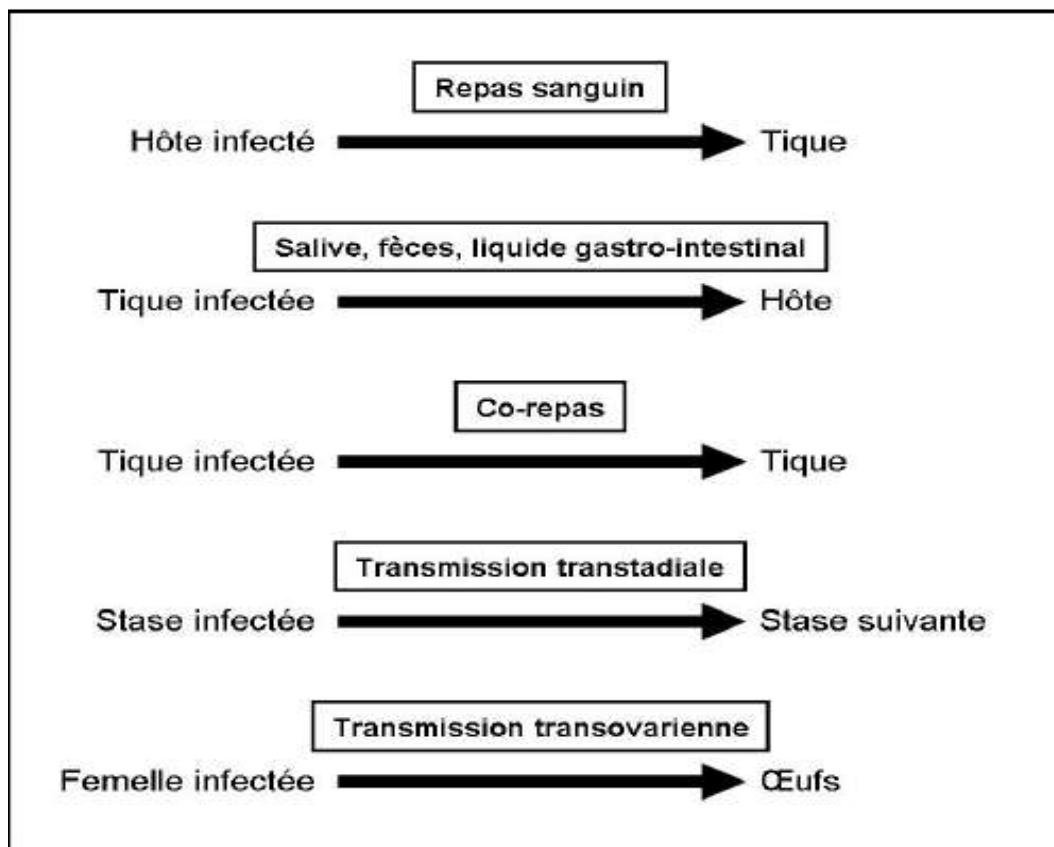


Figure 12 : Voies de transmission des agents pathogènes pour la tique *Ixodes ricinus* (7)

La transmission d'un agent pathogène à un hôte, dans le cas d'*I. ricinus*, peut se faire par transmission salivaire ou par transmission fécale. Dans ce dernier cas, les germes présents dans la partie terminale du tube digestif sont évacués avec les déjections, la transmission de l'agent pathogène pouvant s'effectuer par voie aérienne (52).

4. Notion de co-repas

En matière de transmission des agents pathogènes, le passage par une phase sanguine chez les vertébrés hôtes est nécessaire pour que la tique s'infecte (53).

Mais une équipe de chercheurs slovaques et anglais, menée par Labuda au début des années 90, a constaté que les tiques pouvaient s'infecter sur des hôtes non virémiques (53). En effet, en travaillant avec le virus de l'encéphalite à tiques, Labuda et son équipe s'est aperçu que

seulement 10 % des tiques mises à gorger sur des animaux fortement virémiques, s'infectaient, alors que celles mises à gorger sur des animaux faiblement virémiques, deux tiers s'infectaient (53).

Cette transmission « non virémique » se fait par transmission directe de tique à tique, lorsqu'elles se gorgent au voisinage immédiat l'une de l'autre (figure 13). Ainsi, le passage des agents pathogènes se fait directement par l'intermédiaire de la peau, pendant la prise même du repas, d'où le terme de transmission par co-repas (53). Par ce mode de contamination, les tiques sont capables de transmettre un certain nombre d'agents pathogènes.

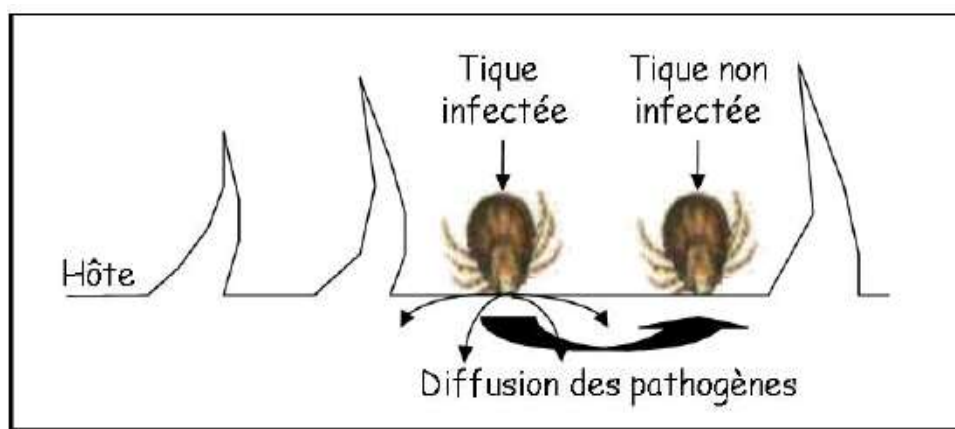


Figure 13 : Transmission d'agents pathogènes par co-repas (7)

5. Conséquences

a. Action toxique et immunorégulatrice de la salive

La présence d'une tique dans la peau entraîne une irritation plus ou moins importante, due à la présence du capitulum et à l'injection de la salive de la tique.

La salive des Ixodidés incriminés dans la transmission d'agents pathogènes, est pourvue d'un pouvoir immunorégulateur. Lors de la piqure, les tiques doivent contourner, d'une part, l'activation du système de coagulation de l'hôte qui entraînerait la fin du repas sanguin, et d'autre part les défenses immunitaires de l'hôte. Pour se faire, la salive module pharmacologiquement et immunologiquement la réponse de l'hôte vertébré. Elle va entraîner

la libération de prostaglandines responsables d'une vasodilatation, et agir sur la réponse immunitaire innée et adaptative de l'hôte ; d'abord localement (au point de piqûre) puis de façon systémique (61).

b. Transmission d'agents pathogènes

Les tiques peuvent transmettre à l'Homme, aussi bien des bactéries, des arbovirus ou encore des protozoaires (21).

Le tableau ci-après (tableau II) regroupe, de manière non exhaustive, les divers pathogènes transmis par les tiques, leur mode d'acquisition et de transmission, ainsi que le nom donné à la maladie.

Tableau II : Les agents pathogènes transmissibles par *Ixodes ricinus* (21)

Agent pathogène	Mode d'acquisition par la tique	Mode de transmission par la tique	Nom de la maladie
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Transtadial	Salive	Anaplasmose humaine
<i>Borrelia burgdorferi</i> s.s.	Transtadial Transovarien	Salive, régurgitation	Borréliose de Lyme
<i>B. afzelii</i>	Transtadial Transovarien	Salive	
<i>B. garinii</i>	Transtadial Transovarien	Salive, fèces	
<i>B. valaisiana</i>	Non déterminé	Non déterminé	
<i>Bartonella henselae</i>	Transtadial		Maladie des griffes du chat
<i>Coxiella burnetii</i>	Transtadial Transovarien	Salive, fèces	Fièvre Q
<i>Francisella tularensis</i>	Transtadial Transovarien	Salive, fèces	Tularémie
<i>Rickettsia helvetica</i>	Transtadial Transovarien	Salive	Rickettsiose
<i>Virus de l'encéphalite à tiques (TBEV)</i>	Transtadial Transovarien	Salive	Encéphalite européenne à tiques
<i>Virus Erve</i>	Non déterminé	Non déterminé	
<i>Virus Eyach</i>	Non déterminé	Non déterminé	
<i>Babesia divergens</i>	Transtadial Transovrien	Salive	Babésiose
<i>Babesia microti</i>	Transtadial Transovarien	Salive	Babésiose

La plus connue est la maladie de Lyme, causée par un spirochète. Nous développerons, dans cette troisième partie, trois maladies transmises par les tiques : la maladie de Lyme, l'encéphalite virale à tiques et la fièvre Q.

PARTIE III : LES MALADIES
TRANSMISES PAR LES TIQUES

Nous avons choisi de parler de trois maladies, chacune d'elle étant transmise par les tiques du genre *Ixodes* et causée par un agent pathogène différent.

Nous étudierons tout d'abord la maladie de Lyme, bactériose due à un spirochète du genre *Borrelia*, qui est sans conteste, la maladie à vecteur la plus répandue dans les zones tempérées de l'hémisphère nord (48) ;

L'encéphalite à tiques, arbovirose due à un virus du genre *Flavivirus*, et l'une des maladies les plus graves et les plus communes transmises par les tiques en Europe (48) ;

La fièvre Q, zoonose causée par *Coxiella burnetii* et présente un peu partout dans le Monde. Les tiques ne sont pas impliquées directement dans la transmission de cette maladie à l'Homme, mais participent au cycle de transmission .

CHAPITRE I : LA MALADIE DE **LYME**

I. INTRODUCTION

La maladie ou borréliose de Lyme est une zoonose, transmise à l'Homme par piqûre ou morsure de tique, due à une infection par une bactérie du genre *Borrelia*.

Les trois principales espèces de *Borrelia* pathogènes pour l'Homme en Europe sont *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* et *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. En France, une autre espèce portant le nom de *Borrelia spielmani*, a été incluse récemment dans les kits de diagnostique. Aux Etats-Unis, seule *B.burgdorferi* sensu stricto est pathogène.

Le type et la fréquence des signes de la maladie ne sont pas les mêmes en Europe et en Amérique du Nord, il paraît donc préférable de parler de borréliose européenne lorsque la maladie est contractée en Europe et de borréliose de Lyme ou de maladie de Lyme pour les formes nord-américaines (42).

II. HISTORIQUE

La manifestation cardinale de la borréliose européenne et de la borréliose de Lyme est l'érythème migrant. Il a été décrit en Europe au début du 20^e siècle par Afzelius puis Lipschütz. Ces auteurs avaient déjà remarqué que « l'*erythema chronicum migrans* » était souvent précédé d'une piqûre de tique, suggérant ainsi la possibilité d'une maladie infectieuse transmise par l'arthropode (42). Auparavant déjà, Buchwald en 1883 puis Pick en 1894 décrivaient l'acrodermatite chronique atrophiante. Elle fut réellement identifiée par Herxheimer et Hartman en 1902 (lipsker). Bafverstedt décrivait dans les années 1940 le lymphocytome.

Les manifestations neurologiques survenant suite à la piqûre de tique sont connues depuis 1922, date à laquelle Garin et Bujadoux décrivent la première observation de méningoradiculite associée à un érythème migrant (11). Ce malade avait un test de Bordet-Wasserman positif, utilisé à cette époque pour diagnostiquer la syphilis. La positivité du résultat a donc fait penser à une autre spirochétose. Ainsi dès 1922, ces même auteurs ont

évoqué la possibilité que la tique puisse transmettre, par sa piquûre, un agent infectieux, probablement un spirochète, capable d'entraîner successivement un érythème migrant puis une méningoradiculite.

Dans les années 1970, Steere et ses collaborateurs ont pu regrouper les différents aspects de la maladie (dermatologie, rhumatologie, neurologie et cardiologie) en enquêtant sur une épidémie d'arthrites dans la commune de Old Lyme dans l'état du Connecticut aux Etats-Unis. La maladie a alors été successivement appelée arthrite de Lyme puis maladie de Lyme. Il faut attendre 1982 pour que Burgdorfer isole le spirochète causal, une espèce du genre *borrelia*, portant désormais le nom de *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

Au début des années 1990, de nouvelles espèces de *Borrelia* furent identifiées et il a pu être établi que les espèces habituellement responsable de la maladie en Europe étaient différentes des souches américaines (42).

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Répartition géographique

La borréliose de Lyme n'est pratiquement retrouvée qu'en milieu tempéré, essentiellement dans l'hémisphère nord où son incidence décroît du nord au sud et d'est en ouest avec une incidence maximale dans les régions forestières du centre de l'Europe (5), ainsi que dans le nord-est des Etats-Unis (49).

2. Incidence

a. En Europe

L'incidence de la borréliose de Lyme est très variable selon les pays européens.

Elle varie de 0,3 pour 100 000 habitants au Royaume-Uni (5), 69 pour 100 000 habitants dans le sud de la Suède (42) à plus de 100 cas pour 100 000 habitants en Europe centrale (Autriche et Slovénie) (42). Concernant les Etats-Unis, l'incidence varie également d'une région à l'autre mais de manière très significative (10 à 1000 cas pour 100 000 habitants) (5).

b. En France

En France, on sait, grâce au réseau Sentinelle, que l'incidence de la borréliose est actuellement estimée à au moins 9,5 cas pour 100 000 habitants avec des variations régionales importantes : de quasi nulle dans le sud-est à supérieure à 40 cas pour 100 000 habitants dans le centre et le nord-est de la France (42). Une étude prospective du CIRE (Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie de l'Est) estime qu'en Alsace, l'incidence de la maladie a atteint 200 cas pour 100 000 habitants, entre 2000 et 2003, ce qui rejoint les taux européens les plus élevés (55).

En Bretagne, le Pr Degeilh, chercheur à l'Institut Pasteur, a étudié les tiques du genre *Ixodes* et leur infestation par les *Borrelia*. Ainsi, dans nos régions, le taux d'infestation moyen des tiques adultes est de 15 %, pour les nymphes 5 %, avec de grandes variations selon les forêts (1,6 à 18,5 %). Il en résulte que les promenades en forêt sont à haut risque dans le bois de Soeuvres (10 km à l'est de Rennes) (45 nymphes infectées/100 m²) en mars 1993, en revanche à St-Michel-en-Grève (en bordure de mer dans les Côtes d'Armor), ce risque est pratiquement nul à la même époque (3,4 nymphes infectées/100m² en mai 1993). Les forêts en bordure de mer expose peu au risque de contracter la borréliose de Lyme, à la différence des autres forêts (14).

c. Les conditions favorables

Comme pour toute maladie transmise par vecteur, la variabilité de l'incidence dépend de l'environnement (région boisée, présence et taux d'infestation des tiques et animaux réservoirs) mais aussi de la fréquence des contacts de la population avec l'environnement (42). La contamination se fait surtout du début du printemps à la fin de l'automne (42). La zoonose touche les travailleurs forestiers et les promeneurs de tout âge, dans les suites d'une morsure de la nymphe ou de la tique adulte (49).

Les biotopes stables et frais (hygrométrie élevée, végétation abondante de futaies et bosquets, altitude modérée), susceptibles d'assurer l'intégrité du cycle de la tique, correspondent aux régions d'endémie de la maladie de Lyme (49).

IV. VECTEURS ET RÉSERVOIRS

1. L'agent pathogène

a. Structure et morphologie

L'agent causal de la maladie de Lyme est le spirochète *Borrelia burgdorferi* (5). Les *Borrelia* sont des bacilles Gram négatif et appartiennent à la famille des Spirochaetaceae, au même titre que les leptospires et les agents tréponémiques (5). Elles sont à l'origine de faux positifs par réactions croisées (49).

Progressivement plusieurs espèces (ou génotypes) de *B.burgdorferi* sensu lato sont découvertes, identifiées selon des critères moléculaires (55).

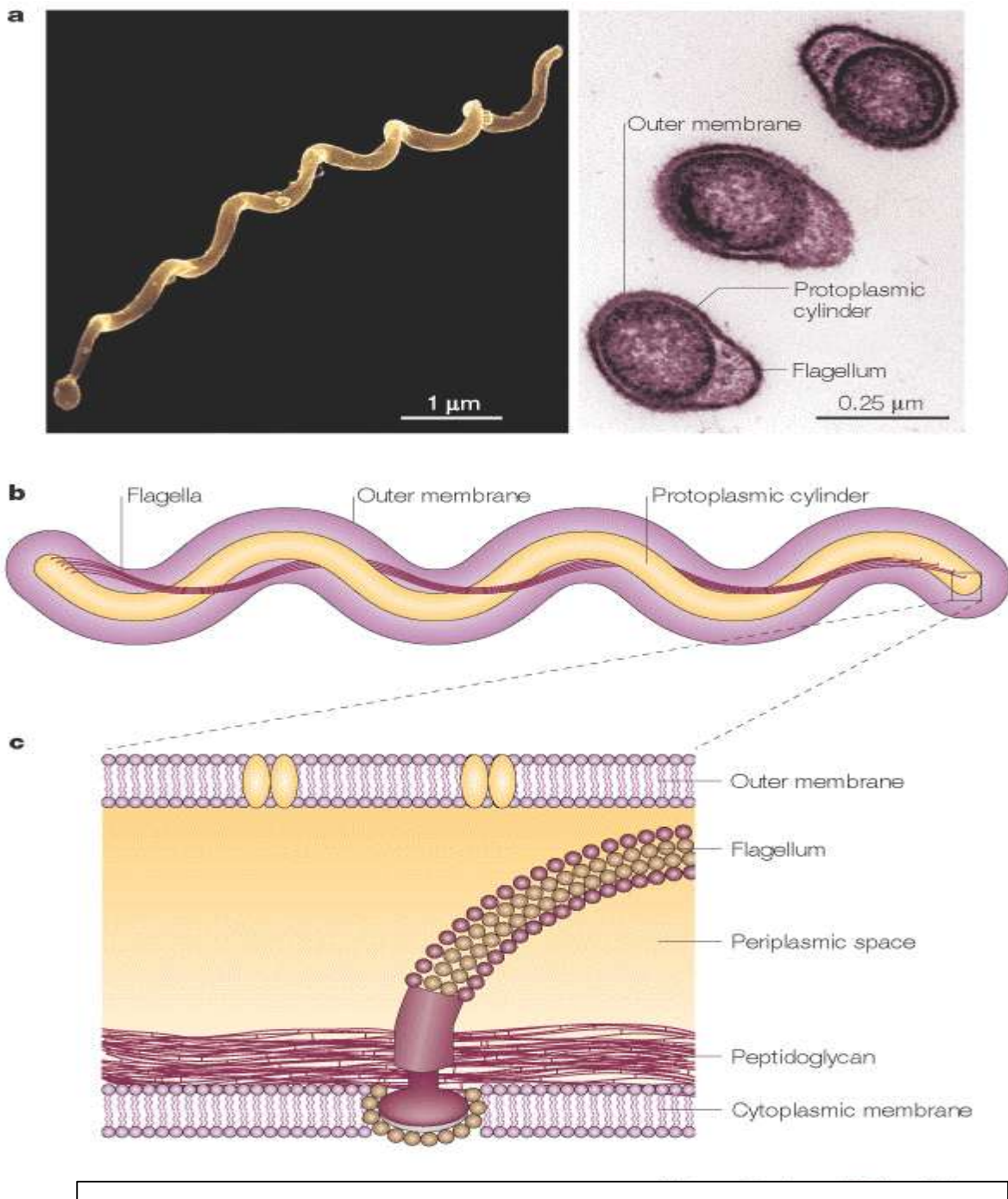


Figure 14 : Structure et morphologie de *Borrelia burgdorferi* (63)

La structure de *Borrelia burgdorferi* s.l. est typique d'un spirochète ; elle a une forme enroulée ayant pour longueur 20 à 30 µm de longueur et 0,2 à 0,5 µm de largeur (19). Cependant, la longueur, le diamètre, l'étirement et la régularité de la spirale peuvent varier (19). Elle est très mobile grâce à des flagelles périplasmiques attachés au protéoplasme (19). Elle possède une enveloppe qui entoure le cylindre protoplasmique, constitué du

peptidoglycane, de la membrane cytoplasmique et du contenu intra-cytoplasmique (2). D'un point de vue ultra-structural, la bactérie est dotée d'une enveloppe elle-même enveloppée d'une membrane dite pariéto-cytoplasmique. C'est sur cette membrane que sont situées les lipoprotéines appelées Osp « outer surface protein ». Les lipoprotéines les plus étudiées sont OspA et OspC (28).

La taille du génome est relativement petite, approximativement de 1.5×10^6 paires de bases. Il comprend un chromosome linéaire et 21 plasmides linéaires et circulaires, eux-mêmes composés de 1780 gènes (33). Ces gènes ont un intérêt particulier puisqu'ils interviennent dans la pathogénécité des spirochètes (19). Même s'il n'offre au germe que des possibilités métaboliques réduites qui en font un strict parasite et rendent sa culture difficile, le génome permet à la bactérie de s'adapter à des conditions changeantes et hostiles, en particulier lors de son passage de la tique vectrice vers un mammifère à sang chaud (55).

b. Distribution géographique

En 2006, 12 espèces sont recensées dans le monde, mais toutes ne sont pas pathogènes pour l'Homme (8).

En Europe, la borréliose de Lyme est due principalement à trois espèces *B.burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii*. D'autres espèces, moins fréquentes, ont été isolées chez l'Homme : *Borrelia bissettii*, *Borrelia spielmani*, *Borrelia valaisiana*. Enfin, *Borrelia lusitaniae* a été isolée dernièrement chez un patient au Portugal.

Aux Etats-Unis, seule *Borrelia burgdorferi* sensu stricto est pathogène pour l'Homme. Ces variations géographiques d'espèces sont à l'origine des différences de présentations cliniques entre l'Europe et le Nouveau monde (Tableau III) (8).

Tableau III : Localisation des différentes espèces européennes pathogéniques de *Borrelia burgdorferi* sensu lato, leur hôte réservoir principal et leur symptôme clinique prédominant (41)

Espèces	Manifestation clinique prédominante	Principale localisation	Hôte réservoir prédominant
<i>B. garinii</i>	Symptômes neurologiques	Europe de l'Ouest	Rongeurs et oiseaux
<i>B. afzelii</i>	Acrodermatite chronique atrophiante	Europe Centrale, de l'Est, du Nord et en Scandinavie	Rongeurs
<i>B. burgdorferi</i> s.s.	Arthrite	Etats-Unis Plus rarement en Europe et en Russie	Rongeurs Oiseaux
<i>B. valaisiana</i> (suspectée d'être pathogène)	Non déterminé	Principalement en Irlande, mais aussi au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Scandinavie, en Suisse et en Italie	Oiseaux
<i>B. spielmani</i> (60)	Non déterminé	France, Allemagne, République tchèque, Pays-Bas	Rongeurs

2. Le vecteur

Les tiques dures du genre *Ixodes*, qui transmettent *B. burgdorferi* s.l. responsables de la contamination humaine, comprennent *I. scapularis* et *I. pacificus*, respectivement à l'est et à l'ouest de l'Amérique du Nord, *I. ricinus* en Europe, et *I. persulatus* au-delà de Moscou (figure 15) (55).

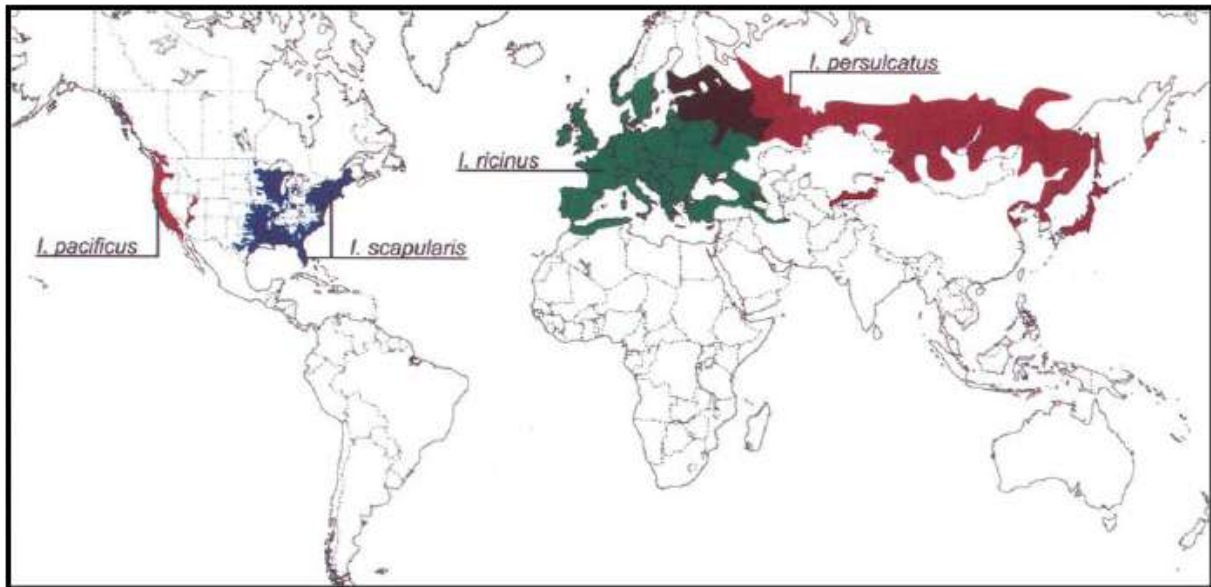


Figure 15 : Répartition des espèces du complexe *Ixodes ricinus* responsables de la transmission de *Borrelia burgdorferi* s.l. (7)

3. Les réservoirs

La tique *Ixodes ricinus* peut se nourrir sur un certain nombre d'hôtes, mais tous sont plus ou moins aptes à entretenir le cycle dans la nature et à transmettre les spirochètes (14). En Europe, ce sont les petits rongeurs qui servent le plus souvent de réservoirs pour *B. burgdorferi* sensu lato. L'explication probable est le contact étroit avec les larves de tiques ainsi que leur faible durée de vie, peu propice au développement d'une immunité durable (28).

En France, par une série de piégeage, on a pu établir la bactérie la plus fréquemment retrouvée, *B. afzelii*, et ses hôtes réservoirs : les campagnols, mulots et musaraignes. En revanche, à l'heure actuelle, nul n'est en mesure d'affirmer que les cervidés pourraient constituer un réservoir pour la bactérie que ce soit aux Etats-Unis ou en France (14).

Il existe d'autres vertébrés qui sont des hôtes pour *I. ricinus* et peuvent contribuer à la dissémination des spirochètes : l'écureuil gris importé des Etats-Unis en Grande-Bretagne et

en Italie. Les oiseaux contribuent également à l'infection ; les spirochètes peuvent être véhiculer d'un hémisphère à l'autre par les oiseaux marins (14).

4. Le mécanisme de transmission

Borrelia burgdorferi est transmis aux vertébrés, principalement les mammifères dont l'Homme, pendant le repas de la tique sur l'hôte (19).

C'est au stade de nymphe que la transmission est maximale, même si, à ce stade, le taux d'infestation des tiques n'est pas le plus élevé (51). Une des explications peut être la durée d'attachement liée à la petite taille des nymphes (figure 16) qui ne se voient qu'après un long repas sanguin (51).



Figure 16 : Nymphe d'*Ixodes ricinus* fixée dans l'épiderme (14)

Le mécanisme de transmission de *Borrelia burgdorferi* s.l. est complexe mais parfaitement adapté (55).

Le gorgement de la tique est lent au début, il s'accélère à partir du troisième au quatrième jour, entraînant avec lui les injections de salive, et donc de pathogènes si la tique est infectée (51). C'est durant ces premiers jours que les spirochètes, situés dans l'intestin moyen de la tique, se multiplient abondamment. Les bactéries sont fixées à la tique par la protéine OspA (*outer surface protein A*) qui s'ancre sur un récepteur TROPSA (*tick receptor for OspA*) (55). L'arrivée du sang de l'hôte entraîne la réplication de la bactérie et sa migration jusque dans les glandes salivaires de l'arthropode (55) ; cela va entraîner l'expression de protéines à l'origine de la colonisation de l'hôte : OspC, diverses adhésines, CRASP (*complement regulator-acquiring surface protein*). A ce moment, l'expression de OspA se réduit (55).

L'augmentation de la température par le sang joue probablement un rôle dans cette expression différentielle de OspA et OspC. Cette variation dans l'expression des lipoprotéines de surface est à l'origine de la migration aux glandes salivaires. La présence de OspC est indispensable pour l'infection du mammifère hôte (28).

Le spirochète devra faire face au système immunitaire de l'hôte afin de se propager dans l'organisme.

La contamination inter-humaine est exceptionnelle (55).

5. Co-infections

Les tiques, et plus particulièrement *Ixodes ricinus*, ont la capacité de transmettre simultanément plusieurs agents pathogènes, le plus souvent deux, mais parfois davantage (21).

Le tableau IV énumère les différents pathogènes pouvant être co-transmis avec *Borrelia burgdorferi* s.l..

Tableau IV : Les pathogènes co-transmis avec *Borrelia burgdorferi* sensu lato par les tiques du genre *Ixodes* (41)

Agent pathogène	Maladie
<i>Babesia divergens</i>	Babésiose
<i>Babesia microti</i>	Babésiose
<i>Coxiella burnetii</i>	Fièvre Q
<i>Anaplasma spp.</i>	Ehrlichiose
<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie
<i>Virus de l'encéphalite à tique</i>	Encéphalite à tique

Toutes les infections transmises par ces pathogènes peuvent occasionner un banal syndrome grippal estival (SGE). Les co-infections se traduisent par un SGE plus intense. En zone de co-endémie, le diagnostic doit être systématiquement envisagé, même en l'absence de notion de piquêre.

Cependant, pour des raisons budgétaires, l'exploration de syndromes grippaux inexpliqués est impossible. Dans ce contexte particulier, le traitement de la borréliose de Lyme, que nous allons voir dans la suite de notre exposé, devrait privilégier la doxycycline et non plus l'amoxicilline, afin de ne pas laisser évoluer une co-infection rickettsienne méconnue (21).

V. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE

1. Introduction

Les manifestations cliniques de la maladie de Lyme apparaissent, en l'absence de traitement antibiotique, en trois phases plus ou moins distinctes : une phase précoce localisée, une phase précoce disséminée et une phase tardive (42).

Nous verrons dans ce paragraphe les différentes étapes de la borréliose de Lyme de manière non exhaustive.

2. Le stade précoce localisé : stade I : L'érythème migrant

La manifestation cardinale de la maladie est l'érythème migrant, marqueur de la phase précoce localisée, présent chez environ 60 à 80 % des sujets contractant une borréliose. C'est le signe le plus fréquent et le plus spécifique de la maladie (42).

Après quelques jours ou quelques semaines (14 jours en moyenne), l'érythème migrant apparaît sur le site de la piqûre (8). Dans la forme la plus typique, il s'agit d'une macule érythémateuse de croissance annulaire et centrifuge (42). En effet, la macule rouge de petite taille grandit progressivement avec un éclaircissement du centre ; puis quelques jours à quelques semaines plus tard, apparaît une lésion annulaire (8). C'est une lésion indolore pouvant être accompagnée de brûlures et de démangeaisons (17). La vitesse d'extension est variable (en général quelques millimètres par jour en Europe) (42).

En l'absence de traitement, la lésion peut atteindre jusqu'à 80 cm de diamètre et persister plusieurs mois (8). Le diamètre supérieure à 5 cm n'est plus un critère obligatoire pour confirmer le diagnostic (8).

La localisation de l'érythème migrant varie avec l'âge. En effet, chez l'adulte, les lésions siègent préférentiellement sur les membres inférieurs, ou encore, à l'endroit où les habits serrent (les jambes, les plis, les fesses, les organes génitaux chez l'homme, les seins chez la femme) (42). Chez l'enfant, en revanche, les lésions se situent plutôt sur la partie supérieure du corps et plus particulièrement sur la face, le cou et les oreilles (20 % de l'ensemble des piqûres chez l'enfant se situent au niveau des oreilles) (figure 17) (42).



Figure 17 : Une petite fille âgée de 2 ans, mordue par une tique 15 jours au préalable, avec un érythème migrant (47)

La disparition de la lésion se fait en quelques semaines à plusieurs mois en moyenne, en l'absence de traitement, et peut laisser une pigmentation (42), alors que sous antibiotique, la régression de la lésion se fait en quelques jours (17).

L'érythème migrant ne doit pas être évoqué devant une réaction cutanée survenant quelques heures après la piqûre (8).

En Europe, la plupart des personnes présentant un érythème migrant n'ont pas d'autres symptômes (42).

L'érythème migrant multiple (ou secondaire) est rare en Europe. Toutefois, en l'absence de traitement ou en cas d'échec de celui-ci, quelques jours à quelques semaines après l'installation d'un érythème migrant, une ou plusieurs lésions secondaires peuvent apparaître (42). Celles-ci sont de plus petite taille et ont moins tendance à migrer. Dans ce cas, les signes généraux sont plus marqués et plus fréquents (asthénie, fièvre, céphalées, arthralgie,

myalgie...) (42). Cet érythème migrant chronique témoigne d'une dissémination hématogène des borrélioses (42).

3. Le stade disséminé précoce : stade II

a. Le lymphocytome bénin

Le lymphocytome borrélien (LB) est la manifestation subaiguë de la phase de dissémination précoce de la borréliose de Lyme (8). On le rencontre le plus souvent en Europe. Ceci s'explique par la présence de *B. afzelii*, principal agent responsable du LB, en Europe et sa rareté aux Etats-Unis (42). Il est retrouvé plus fréquemment chez l'enfant (au niveau du lobe de l'oreille) que chez l'adulte (mamelons ou scrotum plus rarement) (42).

Le lymphocytome bénin peut apparaître jusqu'à 10 mois après une piqûre de tique, il s'observe cependant en général dans les deux mois qui suivent celle-ci (17).

La lésion se présente sous la forme d'un nodule ou d'une plaque solitaire non douloureuse rouge bleuté de quelques centimètres de diamètre (8). La lésion s'accompagne souvent de démangeaisons, de douleurs et de symptômes systémiques (17).

En l'absence de traitement, la lésion peut régresser en quelques mois ou quelques années, ou bien persister plus longtemps, voire donner lieu à des évolutions récidivantes (42). Le LB disparaît plus rapidement si un traitement antibiotique est instauré (trois à quatre semaines en moyenne) (8).

b. La neuroborréliose précoce

Le système nerveux peut être atteint des semaines ou des mois après la piqûre de tique. Cela se manifeste par une méningite aseptique, une radiculite, ou une parésie des nerfs crâniens (17).

c. La méningite

Elle est retrouvée plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes. Le symptôme observé est une céphalée modérée et fluctuante. Sa durée peut aller de quelques jours à plusieurs semaines.

d. La radiculite

Elle survient en moyenne quatre à six semaines après une piqûre de tique ou un érythème migrant. Elle atteint les adultes et rarement les enfants. On observe des syndromes neurologiques déficitaires moins d'un mois après la survenue de la radiculite. Les déficits moteurs asymétriques sont caractéristiques et peuvent être associés à des déficits sensitifs. La guérison est spontanée en l'espace de cinq à six mois (17).

e. La parésie des nerfs crâniens

Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés, à l'exception du nerf olfactif. Le nerf facial est le plus fréquemment touché. Une parésie faciale associée à une borréliose de Lyme peut survenir en l'absence de toute autre manifestation. En été et en automne, plus de 90 % des paralysies faciales chez les enfants sont engendrées par une borréliose de Lyme, celles-ci sont souvent accompagnées d'une atteinte du système nerveux central (méningite). Un traitement doit donc être administré (17).

f. La cardite

Les manifestations cardiaques apparaissent quatre à huit semaines (21 jours en moyenne) jusqu'à sept mois après une piqûre de tique. La cardite s'accompagne fréquemment d'autres manifestations de la borréliose de Lyme : érythème migrant, manifestations articulaires ou bien encore symptômes neurologiques (17). Des malaises, syncopes ou dyspnées peuvent être décrites (5).

Le bloc auriculo-ventriculaire est la manifestation la plus commune de la maladie de Lyme cardiaque et un stimulateur cardiaque pourra être nécessaire (17).

Cette borréliose peut toucher toutes les structures cardiaques à l'exception des valves. Ainsi, on peut observer d'autres types de troubles de conduction (tachycardie ventriculaire ou supra-ventriculaire), des péricardites, ou bien des myocardites (5).

g. L'arthrite de Lyme

Des manifestations touchant l'appareil locomoteur peuvent survenir quelques semaines à quelques mois après l'infection (17). Ces manifestations peuvent aller de vagues arthralgies accompagnant l'érythème migrant dans le mois suivant la piqûre, à des oligoarthrites inflammatoires durant la phase secondaire et parfois des synovites chroniques pouvant persister plusieurs années après l'infection (49).

Le tableau habituel est caractérisé par une mono- ou oligo-arthrite asymétrique d'apparition brutale touchant préférentiellement le genou, suivi du coude et de la cheville, avec des atteintes parfois migratrices ; les grosses articulations peuvent être également touchées (5).

L'évolution se fait par poussées le plus souvent brèves, plusieurs jours à quelques semaines (17), dont la fréquence diminue avec le temps, entrecoupées de longues périodes de rémission (49). Elles finissent par régresser, même en l'absence de traitement, habituellement dans un délai de cinq ans (49).

Chez l'enfant, l'arthrite se caractérise par une évolution favorable rapide, en moyenne de quatre semaines chez les enfants de 2 à 4 ans (17).

4. Le stade tardif ou chronique: stade III

a. L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

Cette manifestation tardive peut se développer dans un délai de six à huit ans, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer est la manifestation dermatologique des phases tardives de borrélioses (42).

Elle débute par une phase inflammatoire précoce, caractérisée par des tuméfactions cutanées indurées rouges à violacées, associées à un œdème plus ou moins important, prédominant aux extrémités, c'est-à-dire au dos du pied ou de la main (figure 18), et en regard des surfaces articulaires, sur les genoux ou bien encore sur les cuisses (42). Occasionnellement ces lésions peuvent apparaître au niveau de la face et du tronc (17).

Après une évolution fluctuante pouvant durer des semaines voire des années, il s'établit un stade chronique atrophique avec une peau fine « en papier à cigarette » laissant voir par transparence le réseau veineux (17). La lésion peut être hypopigmentée ou hyperpigmentée et parfois un peu squameuse (42). Elle peut être prurigineuse, douloureuse ou alors s'accompagner d'hyperesthésies ou de paresthésies (troubles de la sensibilité) (42).

Au stade précoce de la maladie (forme principalement œdémateuse), la guérison des lésions inflammatoires peut être obtenue par traitement antibiotique. Au stade tardif, lorsque les lésions ont évolué vers une atrophie définitive, le traitement ne pourra en général que retarder l'évolution ou stopper la progression (17,42).

L'ACA peut être due à toutes les espèces de *B. burgdorferi* sensu lato, bien que *B. afzelii* soit le principal agent responsable de cette manifestation (42).



Figure 18 : Une acrodermatite chronique atrophiante (47)

b. L'arthrite de Lyme chronique

En Europe, il est très rare d'observer un développement d'une arthrite survenant après des mois voire des années en l'absence d'un traitement, tandis qu'aux Etats-Unis la moitié des patients non traités développent une arthrite chronique (17). On peut expliquer ces différences d'évolution clinique par l'existence de différentes espèces de borréliés sur ces deux continents (17).

Lorsque ces manifestations persistent plus de douze mois, et en présence d'une PCR négative pour les borréliés de Lyme dans le liquide synovial, d'autres diagnostics sont à rechercher.

Chez les enfants, nous avons évoqué le fait que l'arthrite de Lyme reste bénigne et passe rarement à la chronicité (17).

c. La neuroborréliose chronique

Que les patients soient traités ou non, la neuroborréliose chronique reste rare. Si elle se développe, son apparition aura lieu entre deux à trois ans après la piqûre de tique (17). Les signes cliniques peuvent être une encéphalomyélite progressive (ataxie, parésie des nerfs crâniens...) ou bien une polyneuropathie axonale (douleurs radiculaires, paresthésies distales) (17).

Ces manifestations ne régressent pas spontanément contrairement à la neuroborréliose précoce. La réponse au traitement nécessite en général quelques mois.

d. Le syndrome « post-Lyme »

On peut évoquer le syndrome « post-Lyme » qui correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives après une borréliose de Lyme. Cependant, la responsabilité d'une infection active à *Borrelia burgdorferi* s.l. n'est pas encore démontrée (67) ; l'exploration biologique, bien qu'indiquée dans le tableau V, n'est pas recommandée dans ce cas.

VI. DIAGNOSTIC

Le souvenir de la piqûre de tique n'est pas une condition obligatoire pour évoquer une borréliose de Lyme. En effet, à peine plus de la moitié des patients ont le souvenir d'une telle piqûre (67).

Au stade précoce localisé, le diagnostic est posé cliniquement, la séroconversion ne se faisant que tardivement (seul 50 % des patients sont séropositifs au moment de l'apparition de l'érythème migrant) (17). Au stade disséminé précoce, la sérologie présente une sensibilité d'environ 80 %. Quant au stade chronique, la positivité sérologique est obligatoire afin de confirmer le diagnostic (17).

Remarque : La séroconversion a lieu trois à cinq semaines après l'infection pour les IgM et après six à huit semaines pour les IgG (17).

Il est important de préciser qu'une sérologie positive isolée, c'est-à-dire sans signes cliniques associés, ne constitue jamais une indication pour un traitement. En effet, une sérologie positive prouve qu'il y a eu un contact antérieur avec des borrelies, mais ne permet pas de savoir si la maladie est présente ou non (17).

Le diagnostic biologique est basé sur la détection, dans le sang ou le LCR, d'anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes borréliens. En règle générale, un dépistage est réalisé par ELISA (technique immuno-enzymatique : Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay), puis une confirmation par Western blot (technique par immuno-empreinte) ; ce dernier étant utilisé pour exclure un test ELISA faussement positif. En Western blot, des bandes spécifiques, telles que la VlsE, les p100, p39, p23 et p18, doivent être présentes pour signer la positivité.

En ce qui concerne les techniques directes, telles que la culture et l'amplification génique par PCR ou Polymerase Chain Reaction, elles ne sont pas recommandées en routine. Peu de laboratoire hospitalier dispose de la technique par PCR, mais celle-ci est disponible auprès du Centre National de Référence des *Borrelia*. Elle s'avère utile dans le cas d'arthrite de Lyme (bonne sensibilité) ou bien dans le contrôle de l'évolution de la maladie en cas de persistance des douleurs (17). La culture, quant à elle, n'est pas utilisable pour le diagnostic clinique courant car la croissance des borrelies en culture est lente. De même, la sensibilité est faible et cette technique nécessite des milieux spécifiques et coûteux (17).

Les critères diagnostiques sont regroupés dans le tableau V, selon les recommandations de l'EUCALB (Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme).

Tableau V : Critères diagnostiques de la borréliose de Lyme (adapté selon EUCALB) (17)

	Clinique	Délai d'apparition après piqûre de tique	Indication pour une sérologie (sensibilité)	Autres tests de laboratoire
Erythème migrant	Lésion rouge à violacée de progression centrifuge, avec une plage centrale pâle, s'étendant au fil des jours, voire des semaines, de forme arrondie. Le bord de la lésion est en général nettement circonscrit et de couleur vive, à peine surélevé. Un érythème annulaire survenant quelques heures après une piqûre de tique, correspond à une réaction d'hypersensibilité et ne doit pas être confondu avec un érythème migrant. Symptômes d'accompagnement possibles (en général intermittents) : fièvre, fatigue, céphalées, rigidité nucale, arthralgies et myalgies	Période d'incubation de l'érythème migrant : 3-32 jours (en moyenne 7-10 jours) après la piqûre de tique	Sérologie non indiquée, car fréquemment négative (40-60%) La congélation d'un sérum «de départ» peut s'avérer utile pour documenter ultérieurement une séroconversion	Non Indiqués
Lymphocytome bénin	Nodule indolore violacé ou plaque, situé en général au niveau de l'oreille (lobe ou hélix), du mamelon ou du scrotum. Plus fréquent chez les enfants (surtout au niveau des oreilles)	En général deux mois après la piqûre de tique ; Jusqu'à dix mois	Sérologie indiquée (sensibilité 80%)	Biopsie pour l'exclusion d'un lymphome cutané, en cas de doute

	Clinique	Délai d'apparition après piqure de tique	Indication pour une sérologie (sensibilité)	Autres tests de laboratoire
Acrodermatite chronique atrophiante	Lésions persistantes rouges à violacées, situées de manière caractéristique au niveau des extenseurs des extrémités. La lésion peut débiter par une tuméfaction pâteuse. En l'absence de traitement les lésions s'atrophient, essentiellement au niveau des saillies osseuses. Une induration de la peau est possible	Six mois et jusqu'à de nombreuses années après la piqure de tique	Sérologie indiquée (sensibilité 99%)	PCR sur biopsie cutanée avec une sensibilité de 70-80%. En général <i>B. afzelii</i>
Arthrite	Crises répétées et de courte durée de tuméfactions objectivées au niveau d'une ou plusieurs grosses articulations, pouvant occasionnellement évoluer en arthrite chronique. Des arthralgies intermittentes peuvent précéder l'arthrite. Des arthralgies, des myalgies ou des fibromyalgies isolées ne font pas partie de ce diagnostic	Intervalle de deux semaines à deux ans après la piqure de tique (moyenne 4-6 mois)	Sérologie indiquée (sensibilité 80% pour les arthrites migrantes et 90% pour l'arthrite chronique) L'identification de borrélielles provenant d'un autre prélèvement ou la formation d'anticorps dans le LCR étaye le diagnostic	PCR sur liquide synovial et sur biopsie synoviale avec une sensibilité de 80%. En général <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>
Cardite	Survenue aiguë d'un bloc AV du 2 ^e ou du 3 ^e degré, ou troubles du rythme cardiaque, occasionnellement associés à une myocardite ou à une pancardite. Des palpitations, bradycardies, blocs de branche ou une myocardite isolée ne sont pas diagnostiques de cardite de Lyme	Quatre jours à sept mois après la piqure de tique (en moyenne vingt et un jours)	Sérologie indiquée (sensibilité 80%)	Biopsies du myocarde uniquement en cas de doute
Neuroborréliose précoce	Méningo-radiculonévrite lymphocytaire hyperalgique avec ou sans parésie faciale ou atteinte d'autres nerfs crâniens (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth) Chez les enfants, en général méningite ou parésie faciale unilatérale, parfois bilatérale ou névrite crânienne Céphalées, fatigue, paresthésies ou rigidité nucale ne suffisent pas pour affirmer le diagnostic	Semaines à mois après la piqure de tique	Sérologie indiquée (sensibilité 80%, dans le LCR 30%) Lors d'invasion précoce du SNC, la sérologie peut encore être négative dans le sérum, alors que des anticorps se sont déjà développés dans le LCR (index LCR/sérum diagnostique = formation d'anticorps intrathécaux)	Pléiocytose lymphocytaire dans le LCR. En cas de doute d'autres diagnostics doivent être évoqués. Le cas échéant un spécialiste sera consulté
Neuroborréliose tardive	Encéphalite persistante, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculonévrite	Des mois jusqu'à de nombreuses années après l'infection, le plus souvent deux à trois ans après la piqure de tique	Sérologie indiquée dans le sérum et le LCR (sensibilité 99%). Mise en évidence de la formation d'anticorps intrathécaux spécifiques obligatoire !	PCR sur LCR non indiquée (sensibilité seulement 10%). En général <i>B. garinii</i>
Syndrome post-borréliose de Lyme	Afin de pouvoir évoquer ce diagnostic différentiel, tous les critères suivants doivent être remplis : 1. Mise en évidence d'une borréliose de Lyme antérieure : borréliose de Lyme documentée cliniquement ainsi que par des examens de laboratoire en fonction des critères diagnostiques évoqués ci-dessus 2. Traitement adéquat : traitement antibiotique documenté, complet et adapté au stade de la borréliose de Lyme selon les directives publiées 3. Pas d'évidence pour une infection active 4. Symptômes persistants, invalidants pour le patient dans son activité quotidienne, pendant plus de six mois après la fin d'un traitement antibiotique adéquat, avec un ou plusieurs des symptômes suivants : fatigue, arthralgies, myalgies, dysfonction cognitive objectivée, troubles radiculaires 5. Le début des troubles est compatible avec l'évolution de la borréliose de Lyme ; c'est-à-dire manifestation des symptômes survenant pendant la borréliose aiguë ou immédiatement après, dans la règle dans les six mois 6. Des déficits objectifs au status clinique général ou neurologique ne constituent pas un critère préalable au diagnostic 7. Exclusion systématique et exhaustive d'autres maladies neurologiques, rhumatologiques ou internes 8. Exclusion de maladies psychiatriques	Manifestation des symptômes généralement dans les six mois après le début documenté et étayé d'une borréliose de Lyme	Sérologie indiquée. Elle est en général positive, à l'exception de rares patients présentant une séroconversion	Exclusion à l'examen clinique et biologique d'autres maladies associées à un état de fatigue (y compris par exemple l'hyperthyroïdie), ainsi qu'exclusion anamnétique d'un syndrome de fatigue chronique

La sérologie peut rester positive de nombreuses années après la guérison; cette méthode ne peut donc pas être utilisée pour suivre l'évolution de la borréliose de Lyme (17).

VII. TRAITEMENT

L'antibiothérapie doit être mise en place le plus rapidement possible après le diagnostic. Son but est d'éradiquer les *Borrelia* afin d'éviter la progression de la maladie vers les formes secondaires et tertiaires.

Les antibiotiques les plus couramment utilisés appartiennent à trois classes d'antibiotiques :

- les bêtalactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfuroxime-axétil, ceftriaxone)
- les cyclines (doxycycline)
- les macrolides (érythromycine, azithromycine)

Le choix de l'antibiotique dépend du patient. Le médecin doit prendre en compte son âge, la gravité de la maladie, sa capacité à tolérer les effets secondaires, etc (17). Un traitement antibiotique intraveineux n'est indiqué qu'en cas d'atteinte du SNC ou de cardite avec bloc AV du troisième degré.

Les modalités thérapeutiques sont regroupées dans le tableau VI (adultes) et le tableau VII (enfants). Les recommandations sont basées sur les instructions générales de l'EUCALB, de la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) et de la Société allemande d'infectiologie pédiatrique.

Tableau VI : Recommandations thérapeutiques pour les adultes (17)

En cas d'atteintes multiples, la règle thérapeutique veut que ce soit le stade le plus avancé de la borréliose qui détermine les modalités thérapeutiques.

*Pour la doxycycline une durée de traitement de dix jours a été bien documentée comme étant efficace dans une étude randomisée. Par analogie la durée de traitement par l'amoxicilline devrait être adaptée.

Clinique	Traitement	Remarques
Erythème migrant* (sans symptôme neurologique ou cardite)	1^{er} choix • Doxycycline 2 x 100 mg p.o. pendant 10 jours** • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. pendant 14-21 jours** 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) • Céfuroxime-axétil 2 x 500 mg p.o. 14-21 jours • Azithromycine 1 x 500 mg p.o. 7-10 jours • Clarithromycine 2 x 500 mg p.o. 14-21 jours	• Doxycycline contre-indiquée au cours de la grossesse et de la lactation • Céphalosporines plus onéreuses • Traitement intraveineux non indiqué • Efficacité des macrolides nettement moindre, uniquement indiqués si 1^{er} choix contre-indiqué
Erythème migrant avec symptômes neurologiques ou cardite	Voir sous neuroborréliose respectivement cardite	
Acrodermatite chronique atrophique (tous les stades)	1^{er} choix • Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 21-28 jours • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. 21-28 jours 2^e choix (en cas d'allergies ou contre-indications) • Céfuroxime-axétil 2 x 500 mg p.o. 21-28 jours • Azithromycine 1 x 500 mg p.o. 21 jours • Clarithromycine 2 x 500 mg p.o. 21-28 jours	
Arthrite	• Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 30-60 jours • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. 30-60 jours	
Arthrite persistante après traitement adéquat	voir texte (arthrite de Lyme)	• Plus de deux cycles thérapeutiques non justifiés
Cardite sans bloc AV III	1^{er} choix • Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 14-21 jours • Amoxicilline 3 x 500 mg p.o. 14-21 jours 2^e choix (en cas d'allergies ou contre-indications) • Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. 14-21 jours	• Lors d'indications en faveur d'une atteinte du SNC la ceftriaxone est recommandée • Hospitalisation et télémétrie en cas d'intervalle P-R > 0,3 sec, bloc AV du II^o, insuffisance cardiaque clinique
Cardite avec bloc AV III	• Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. pendant 28 jours	
Parésie faciale isolée	• Doxycycline 2 x 100 mg p.o. 14-21 jours • Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. 14-21 jours	
Neuroborréliose y compris polyneuropathie périphérique	• Ceftriaxone 1 x 2 g i.v. 28 jours • Pénicilline 6 x 3-4 millions UI i.v. 28 jours	• Contrôle clinique de la réponse thérapeutique • Lors de troubles persistants ou progressifs, répétition de la ponction lombaire • La sérologie n'est pas un paramètre indicatif de la progression ni dans le sérum ni dans le LCR • Désensibilisation lors d'allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines

Tableau VII : Recommandations thérapeutiques pour les enfants (17)

En cas d'atteintes multiples, la règle thérapeutique veut que ce soit le stade le plus avancé de la borréliose qui détermine les modalités thérapeutiques.

Clinique	Traitement	Remarques
Erythème migrant * (sans symptôme neurologique ou cardite)	1^{er} choix - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 14-21 jours - Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 100 mg/jour) 14-21 jours 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) - Céfuroxime-axétil 30 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 14-21 jours - Azithromycine 10 mg/kg/jour en 1 dose p.o. (max 1 x 500 mg/jour) p.o. 7-10 jours - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 14-21 jours	- Céphalosporines plus onéreuses - Traitement intraveineux non indiqué - Efficacité des macrolides nettement moindre, uniquement indiqués si 1^{er} choix contre-indiqué
Erythème migrant avec symptômes neurologiques ou cardite *	• Voir sous neuroborréliose respectivement cardite	
Arthrite persistante après traitement adéquat	1^{er} choix - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 21-28 jours - Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 100 mg/jour) 21-28 jours 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) - Céfuroxime-axétil 30 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 21-28 jours - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 21-28 jours	
Arthrite	- Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 100 mg/dose) 30-60 jours - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 30-60 jours - Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose I.v. (max 2 g/jour) 14-28 jours	
Arthrite persistante après traitement adéquat	• Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose I.v. (max 2 g/jour) 14-28 jours	- Il n'est pas justifié de donner plus de 2 cycles - Exclure les diagnostics alternatifs
Cardite sans bloc AV III	1^{er} choix - Uniquement chez les enfants > 8 ans: doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses (max 2 x 100 mg/jour) 14-21 jours - Amoxicilline 50 mg/kg/jour en 3 doses p.o. (max 3 x 500 mg/jour) 14-21 jours 2^e choix (uniquement en cas d'allergies ou contre-indications) - Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose I dose I.v. (max 2 g/jour) 14-21 jours - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 doses p.o. (max 2 x 500 mg/jour) 14-21 jours	- Lors d'évidence d'une atteinte du SNC la ceftriaxone est recommandée - Hospitalisation et monitoring, selon avis cardiologique

Clinique	Traitement	Remarques
Cardite avec bloc AV III	- Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-28 jours - Pénicilline 200 000-400 000 UI/kg/jour en 6 doses i.v. (max 18-24 millions UI/jour) 28 jours	
Parésie faciale isolée	Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 14-21 jours	En Europe, contrairement aux Etats-Unis, un traitement parentéral est recommandé indépendamment d'une pléiocytose dans le LCR. Cet avis n'est pas partagé par tous les experts et dans des cas exceptionnels, en l'absence d'une pléiocytose du LCR chez des enfants de plus de huit ans, un traitement par doxycycline 2-4 mg/kg/jour en 2 doses p.o. pendant 28 jours sera pris en considération
Neuroborréliose y compris polyneuropathie périphérique	- Ceftriaxone 75-100 mg/kg/jour en 1 dose i.v. (max 2 g/jour) 28 jours - Pénicilline 200 000-400 000 UI/kg en 6 doses i.v. (max 18-24 millions UI/jour) 28 jours	Contrôle clinique de la réponse thérapeutique. Lors de troubles persistants ou progressifs, répétition de la ponction lombaire. La sérologie n'est pas un paramètre indicatif de la progression ni dans le sérum ni dans le LCR. Désensibilisation lors d'allergie à la pénicilline ou aux céphalosporines

Enfin, il est important de signaler qu'une réinfestation est possible puisqu'une infection antérieure ne provoque pas d'immunité durable.

VIII. PRÉVENTION

Il y a eu des incertitudes quant à la rentabilité d'un vaccin, du fait, du coût du vaccin lui-même, du faible risque de transmission de la borréliose de Lyme dans de nombreuses régions et de la curabilité de la maladie (41). Aux Etats-Unis, dans les années 90, a été commercialisé un vaccin Lymerix®, mais son utilisation a été abandonnée en 2002 du fait de son coût, de sa faible efficacité et de ses effets indésirables. D'autres projets de vaccination sont actuellement à l'étude aux Etats-Unis (67).

Il a été montré que le vaccin est rentable seulement pour les personnes habitant ou travaillant dans les zones endémiques, fréquemment exposées aux morsures de tiques (41). La maladie de Lyme fait partie des maladies professionnelles chez les forestiers.

Puisque il existe une grande hétérogénéité parmi les génotypes européens de *Borrelia burgdorferi* s.l., il sera probablement nécessaire de produire un « cocktail » de protéines de surface pour un vaccin efficace en Europe (41).

Une piqûre de tique peut être à l'origine de la transmission de nombreux pathogènes, quelque soit la nature de ces derniers. C'est pourquoi il existe des moyens de prévention, primaire ou secondaire, afin de se prémunir d'une ou plusieurs infections, que nous verrons dans une prochaine partie de cette thèse.

CHAPITRE II : L'ENCÉPHALITE

VIRALE À TIQUES

I. INTRODUCTION

L'encéphalite à tiques est une arbovirose, c'est-à-dire une maladie virale vectorielle, transmise par des arthropodes.

Les arboviroses sont causées par un ensemble de virus extrêmement diversifié que ce soit sur le plan clinique, génétique et épidémiologique. Leur point commun est d'être transmis aux hôtes vertébrés par des arthropodes hématophages qu'ils infectent.

A ce jour, 700 arbovirus ont été identifiés, et environ 150 causent des infections chez l'Homme (24). La dengue, la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift représentent à elles seules plusieurs dizaines de millions de cas chaque année (24).

Les arbovirus humains se répartissent en quatre familles virales : les *Bunyaviridae*, les *Flaviviridae*, les *Togaviridae*, et les *Reoviridae* (24). Les virus des encéphalites virales font partie de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus*. Ces virus appartiennent au complexe antigénique Tick-Borne Encephalitis Virus (TBEV). Les encéphalites virales sont transmises par des tiques ; la forme orientale étant transmise par *Ixodes persulcatus* et la forme occidentale par *Ixodes ricinus* (61). En effet, il existe deux sous-types de virus principaux, l'un à l'origine de l'encéphalite virale de la taïga, ou encéphalite verno-estivale russe, l'autre causant l'encéphalite d'Europe centrale (61). Récemment, un troisième sous-type extrême oriental a été observé au Japon.

II. HISTORIQUE

La première allusion de l'existence de l'encéphalite à tiques remonte au 18^e siècle, quand une maladie de symptomatologie comparable à celle-ci, a été mentionnée dans la commune de Aland islands en Finlande (39).

Cependant, la première description médicale de la maladie a été faite en 1931 par Schneider, qui a observé chez les adultes, dans la région de Neunkirchen, au sud de Vienne en Autriche, la régularité de l'incidence de la maladie par rapport aux saisons, et l'a appelée « Epidemische akute Meningitis serosa ». A ce moment, la question de la nature de l'agent causal et sa

transmission reste non résolue. Ce sera Zilber, en 1937, par une expédition dans l'est, qui découvrira l'agent responsable de l'encéphalite aiguë associée aux piqûres de tiques (26).

Par la suite, des scientifiques russes ont été capables d'isoler les souches virales des Hommes, souris et tiques, et ont ainsi démontré les causes de la maladie et l'origine de la transmission des virus par les tiques.

En Europe, le virus de l'encéphalite à tiques a été isolé pour la 1^{ère} fois, en 1948 par Gallia en Tchécoslovaquie. Dès lors, la maladie et/ou le virus ont été retrouvés dans presque tous les pays européens, puis au nord de la Chine et du Japon.

Un certain nombre de noms ont été donné à cette maladie comme l'encéphalite russe printemps-été, l'encéphalite de l'est, l'encéphalite de la taïga, l'encéphalite de l'Europe centrale, etc., mais ces dénominations relatent la même maladie causée par trois sous-types proches : Européen, Sibérien, de l'Est (39).

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Distribution géographique

Les TBEV occupent une très large aire géographique délimitée par le Japon à l'est et par le nord-est de la France à l'ouest (figure 19) (24).

L'encéphalite à tiques est endémique dans ses foyers naturels qui existent dans presque tous les pays européens (plus de 27 pays européens) (38).



Figure 19 : Distribution mondiale des sous-types Western et Eastern de l'encéphalite à tiques (4)

L'épidémiologie de l'encéphalite à tiques à travers l'Europe peut être divisée en deux parties : l'une étant appelée « les régions à bas risque » (Finlande, Suède, Norvège et la Suisse), et l'autre, « les régions à haut risque » (Autriche, République Tchèque, Allemagne, Estonie et Lettonie) (38).

En France, le virus est détecté de façon continue en Alsace (24). Les foyers de transmission, stables sur plusieurs années, ont été identifiés dans le Haut-Rhin et le Bas-Rhin (24), notamment dans la forêt de Neuhoof, la vallée de Guebwiller et la vallée de Munster (1). La séroprévalence dans cette région est proche de 2% (24). Récemment, la surveillance épidémiologique de la région a mis en évidence un nouveau foyer alsacien (24).

2. Incidence

L'estimation de l'incidence mondiale de TBEV est de 10 000 à 30 000 cas annuels, dont 6 000 à 11 000 cas uniquement en Russie (3). Ces estimations reflètent seulement le nombre de cas relativement grave qui nécessitent une hospitalisation, il existe donc une sous-estimation de l'incidence actuelle de la maladie (3).

Les pays de l'Union Européenne ont, quant à eux, estimé à environ 3 000 le nombre annuel d'infections à TBEV ; l'Autriche, l'Allemagne et la Suisse sont les pays de l'Europe de l'ouest les plus touchés (24).

L'encéphalite à tiques est un réel problème de santé publique en Europe centrale ainsi que dans les pays scandinaves, en Russie asiatique et en Asie. Les zones à risque couvrent pratiquement les 2/3 de l'Europe et de l'Asie (30).

3. Causes de l'émergence de l'encéphalite à tiques

Auparavant, l'encéphalite à tiques était considérée comme une maladie avec un impact limité où seules quelques régions de la Russie, de l'Europe centrale et de l'est étaient concernées. Cependant, le risque de contracter l'encéphalite à tiques dans les pays les plus infectés a considérablement augmenté dans les 20 à 30 dernières années, plus précisément entre 1974 et 2006. Ainsi, le nombre de cas clinique s'est accru de plus de 400 % ; seule l'Autriche a été épargnée par cette explosion (38).

Cette forte augmentation peut être expliquée par différents facteurs.

a. L'évolution du mode de vie

En effet, la première explication est l'accroissement des activités en plein air (38).

Un certain nombre d'infections dues à l'encéphalite à tiques est contracté au moment des loisirs, du temps libre (69). C'est le cas des pays « riches » où les gens ont du temps pour des activités de détente, le sport, la chasse, la pêche... Pour les pays « pauvres », c'est au moment où les gens vont dans les forêts pour la cueillette des baies, des champignons que le risque d'infection est grand (69).

Il ne faut pas oublier les professionnels qui travaillent dans les endroits à risque comme les fermiers, les garde-forestiers, et les chasseurs.

b. L'urbanisation

Un accroissement d'infection a été observé dans des zones à risque où de nouvelles constructions ont eu lieu. En effet, les tiques se retrouvent dans les nouveaux jardins et sont transportées passivement dans les maisons par les chiens, les fleurs ou bien encore les vêtements (69).

c. Les voyages

Les voyages peuvent être une autre explication de l'augmentation de TBEV. En effet, qu'ils soient professionnels ou touristiques, ces derniers sont en pleine expansion. Mais les voyageurs non avertis peuvent se retrouver, sans protection, dans une région à haut risque d'exposition de piqûre de tique. A cela s'ajoute la correspondance de la période des voyages au pic d'activité des tiques, c'est-à-dire d'avril à septembre (38).

Il est difficile de déterminer le risque actuel pour les voyageurs en Europe et ailleurs ; les premiers symptômes n'apparaissant qu'à leur retour, le lien avec leur récent voyage en zone endémique ne se fait pas toujours (38). Ainsi l'encéphalite à tiques, maladie virale transmise par les tiques la plus répandue en Europe, est devenue un réel problème de santé international (3).

d. Cas particulier : L'Autriche

Concernant l'Autriche, une réduction massive de cas de TBEV a été observée (3). Avant la vaccination, l'Autriche était le pays qui enregistrait un taux record de cas de TBEV en Europe avec 700 hospitalisations par an (38). Dans les années 80 a été mis en place un programme de vaccination, qui a, depuis, été renouvelé tous les ans. Une étude récente a permis de constater, durant la période de 2000 à 2005, qu'en moyenne, le nombre de cas d'infection de TBEV était de 68 par an (38). Cette tendance ne s'observe pas dans les pays européens voisins du fait d'une faible couverture vaccinale de la population (38).

e. Le climat ?

L'impact du climat sur l'encéphalite à tiques continue à être débattu. Cependant, la croissance dramatique de TBEV étant le résultat d'un système multifactoriel, il faut prendre

en compte non seulement les changements environnementaux (abiotique et biotique) mais aussi le comportement humain, déterminé par des conditions socio-économiques (3).

IV. L'AGENT PATHOGÈNE

Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN, de la famille des *Flaviviridae* (36).

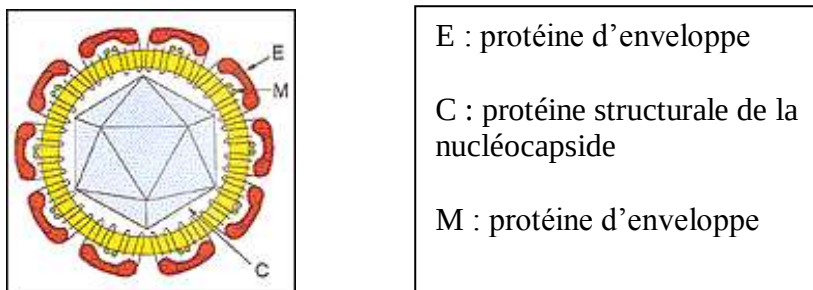


Figure 20 : Structure du virus de l'encéphalite à tiques (Internet 2)

Le virus mesure environ 50 nm de diamètre et est constitué d'une nucléocapside et d'une enveloppe. Son génome a une chaîne de l'ARN se composant de quelques 11 000 nucléotides (40).

Il possède trois protéines structurales. La protéine C structurale de la nucléocapside et la protéine E d'enveloppe sont stables et identiques dans toutes les souches tandis que la protéine M, autre protéine d'enveloppe, varie selon les souches isolées (36). Le virus est composé également de sept protéines non structurales.

La protéine E, la protéine M et des lipides composent l'enveloppe du virus. La protéine C est liée à l'ARN et compose la nucléocapside. La protéine de surface majeure est la protéine E. Elle interagit avec les récepteurs des cellules et favorise la fusion de la membrane de la cellule avec le virus (26). Chez les hôtes mammifères, la protéine E induit aussi la neutralisation du virus par les anticorps, ce qui joue un rôle important dans l'instauration des réponses immunitaires protectrices. La composition en acides aminés de la protéine E n'est pas la même, ce qui conditionne une répartition du virus TBEV en deux sous-types : Le sous-type occidental transmis par *I. persulcatus* et le sous-type occidental transmis par *I. ricinus*.

A cause de l'enveloppe lipidique, le TBEV est rapidement inactivé par des solvants organiques et des détergents (26).

L'infectiosité des *Flavivirus* est optimal au pH 8,4-8,8. Bien qu'au pH acide, la protéine E du virus TBEV subit des changements de conformation spécifique qui réduisent la capacité d'infection du virus, celui-ci reste encore infectieux dans le lait caillé et dans le suc gastrique, ce qui explique pourquoi le TBEV peut également infecter un organisme par l'alimentation (26).

V. LES HÔTES ET RÉSERVOIRS

1. Quelques définitions

D'après la notion de foyer naturel, un hôte est un transporteur de pathogène sans contribuer automatiquement au cercle de transmission des pathogènes (69). Ainsi, ce terme est relativement non spécifique pour un vertébré. On peut diviser les hôtes en 3 catégories : les réservoirs, les hôtes indicateurs et hôtes accidentels (69).

Les réservoirs sont des vertébrés capables de transmettre l'infection (réservoir compétent). Dans le cas du TBEV, ces réservoirs ont besoin d'être réceptifs au virus et de permettre sa multiplication, incluant la virémie, pendant une longue période avec une haute concentration virale sans pour autant devenir malade cliniquement.

Les hôtes indicateurs peuvent transmettre le virus à d'autres vecteurs, car ils peuvent endurer, de manière très brève, la virémie avec de faibles concentrations virales.

Les hôtes accidentels peuvent être infectés par le pathogène et peuvent développer une virémie, c'est le cas de l'Homme. En général, ils ne participent pas à la circulation du virus, et ne sont pas une source nutritive habituelle pour les tiques (69).

2. Exemples

Environ 300 espèces de mammifères sauvages ou domestiques, d'oiseaux ou bien encore des reptiles peuvent être parasités par *I. ricinus*.

Le plus souvent, les hôtes réservoirs appartiennent au groupe des rongeurs (*Apodemus* (mulot), *Mus* (souris)), des insectivores (*Sorex* (musaraigne), *Talpa* (taupe)) et des carnivores (*Vulpes* (renard), *Mustela* (belette)). Un certain nombre de virus du groupe TBEV utilisent les rongeurs comme hôtes afin de perdurer et de s'amplifier. Les plus importants sont sûrement les souris, principalement le genre *Apodemus* et *Clethrionomys*, lesquelles ont une fonction de réservoir (69).

Le rôle des oiseaux dans l'écologie des TBEV n'est pas encore résolu. Leur importance comme réservoir de virus est probablement moins important ; toutefois, les oiseaux et les animaux de grande taille peuvent être à l'origine de la dispersion de l'infection dans de nouvelles régions (69).

Enfin, il est important de préciser qu'un hôte infecté développe spécifiquement des anticorps contre le TBEV et reste donc immunisé à vie contre les réinfestations (69). Par la détection de ces derniers, ces réservoirs sont des sentinelles très précieuses dans les études épidémiologiques.

VI. LE VECTEUR

Nous avons vu précédemment, qu'en fonction de la zone géographique, l'espèce de la tique vectrice n'est pas la même.

En Europe centrale, *I. ricinus* est le principal vecteur du sous-type occidental. Son activité commence lorsque les températures atteignent 5 et 7 °C, en mars ou en avril, et s'arrête plus tard dans l'année, quand la température moyenne tombe en-dessous de cette température.

Taxonomiquement, *I. persulcatus* est étroitement liée à *I. ricinus*. Cette espèce de tique est le vecteur du sous-type oriental (ainsi que du sous type sibérien récemment mis en évidence), et

s'étend jusqu'à la Taïga. Son développement biologique est relativement identique à *I. ricinus*, mais diffère par sa période d'activité plus courte, allant de la fin avril à début juin dans les biotopes froids.

Les rôles relatifs de ces deux espèces de tiques comme vecteurs primaires et/ou secondaires ne sont pas encore déterminés en Europe où celles-ci sont observées côte à côte au même moment (69).

En Europe, six autres espèces de tiques dures peuvent transmettre les virus TBE : *I. hexagonus*, *I. arboricola* (tiques d'oiseaux), *Haemaphysalis punctata*, *H. concinna*, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*. Au Japon, le sous-type oriental a été isolé chez *I. ovatus*. Ces vecteurs compétents pour TBEV ont pu être identifiés dans leurs habitats naturels ou au laboratoire (69).

Il est important d'évoquer la notion de co-infection. En effet, *I. ricinus* et *I. persulcatus* sont capables de transmettre d'autres pathogènes tels que : *Borrelia burgdorferi*, agent responsable de la maladie de Lyme ; *Anaplasma phagocytophilum*, agent de l'éhrlichiose granulocytaire humaine ; *Babesia*, l'agent de la babésiose ; ainsi que d'autres pathogènes plus rares. L'infection simultanée par plusieurs micro-organismes est donc possible (9).

VII. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE

L'incubation de la maladie est en moyenne de sept à quatorze jours, avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours (36).

Après cette période d'incubation asymptomatique, la maladie évolue en deux phases (figure 21).

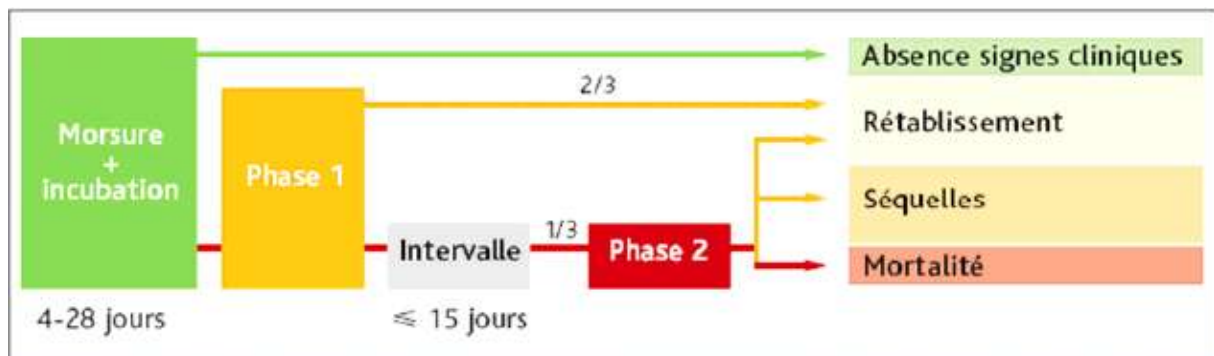


Figure 21 : Evolution de l'encéphalite à tiques dès contraction (29)

1. 1^{ère} phase

La première phase de l'infection correspond à la période virémique de la maladie, une fois l'inoculation du virus par la tique et son passage dans le système lymphatique (36).

En effet, une fois entré sous la peau, le virus de l'encéphalite à tiques se multiplie dans les cellules de la peau pour atteindre les nœuds lymphatiques régionaux, par la voie des veines lymphatiques afférentes (40). Après le cycle de réplication dans les nœuds lymphatiques, le virus passe dans la circulation sanguine.

Pendant cette première phase, le virus touche les organes dits « intermédiaires », c'est-à-dire le foie, la rate, les muscles à fibres musculaires lisses et striés, les glandes endocrines et exocrines, etc. (40), où la réplication virale continue.

Les symptômes de la première phase ne sont pas caractéristiques : état fébrile, asthénie, douleurs musculaires et maux de tête. Ces symptômes disparaissent en quelques jours (4 en moyenne) (24).

2. 2^{ème} phase ou phase neurologique

La deuxième phase survient après une période asymptomatique de 8 à 10 jours, chez environ 20 à 30 % des personnes infectées (24).

Cette deuxième vague de virémie fait suite à une réplication massive du virus dans les organes « intermédiaires ». C'est à ce moment que le virus de l'encéphalite à tiques traverse la barrière hémato-encéphalique et arrive au cerveau (40) ; cette phase est appelée phase neurologique.

L'atteinte du système nerveux central se traduit par la reprise de la fièvre et l'apparition de signes méningés (méningite, encéphalite, méningo-encéphalomyélite, méningo-encéphaloradiculite), de troubles de la conscience, de la mémoire, de la concentration, du comportement, de paralysie des nerfs crâniens, etc (24).

Les complications neurologiques surviennent dans 15 % des cas, ce sont les plus sévères. La mortalité est plus importante dans les formes extrêmes-orientales (sous-type *Eastern*), que dans les formes occidentales (sous-type *Western*) (environ 2 %) (24,36).

Selon le type d'atteinte, les symptômes peuvent durer de quelques jours à plusieurs semaines et la convalescence plusieurs mois. Des troubles résiduels (maux de tête, paralysies, vertiges, problèmes sensoriels) peuvent persister des mois, voire des années (43).

VIII. DIAGNOSTIC

1. Anamnèse

Pour commencer, une anamnèse détaillée (ensemble de renseignements fournis par le patient) aide à inclure l'encéphalite à tiques dans le diagnostic différentiel.

Des questions essentielles sont ainsi posées, comme par exemple un voyage dans une zone endémique dans les quatre dernières semaines, une piqûre de tique 1 à 3 semaines avant le début des symptômes cliniques, la consommation de lait non pasteurisé. La connaissance du moyen de transmission est important dans les cas d'épidémies locales. Il est également important de savoir si, et quand le patient a été vacciné contre le virus de l'encéphalite à tiques ou d'autres flavivirus tels que la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise. En effet, le virus TBE est antigéniquement lié aux autres flavivirus, lesquels, au cours de réactions croisées, pourraient interférer avec les tests sérologiques (32).

2. Diagnostic biologique

Le diagnostic direct de l'infection est difficile. Le lien entre le syndrome pseudo-grippal et l'infection à TBE est rarement établi du fait de l'absence de spécificité, et ne fait donc pas l'objet de consultation (24).

Actuellement, le diagnostic de l'encéphalite à tiques est indirect et repose sur la séro-immunologie (61). Cependant, il n'y a pas de standardisation internationale pour les tests. Il est également possible d'isoler le virus du sang, ou bien de détecter l'acide nucléique viral grâce à la méthode RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) pendant la première phase de virémie. En pratique, cette méthode est d'une importance minoritaire depuis l'admission à l'hôpital de personnes atteintes de la seconde phase de la maladie, c'est-à-dire atteintes de symptômes neurologiques. En effet, à ce moment précis, le virus a déjà été nettoyé du sang, des IgM et IgG ont été formés, dont les taux s'élèvent rapidement (61).

De nos jours, la méthode de choix pour la détection rapide des anticorps IgM et IgG spécifiques de l'encéphalite à tiques dans le sérum, est le test ELISA. Les IgM, apparaissant quelques jours après le début des signes cliniques, peuvent être détecté plusieurs mois après l'infection, alors que les IgG persistent tout au long de la vie de l'individu, et le protège d'une éventuelle réinfestation (61). La détection d'anticorps dans le LCR est possible mais leur apparition est plus tardive (61).

Ces IgG réagissent contre les antigènes d'autres arbovirus du genre *flavivirus* (dengue, West Nile...) et la technique ELISA n'est pas suffisamment discriminante ; le recours à la séroneutralisation est nécessaire pour confirmer le diagnostic (24).

En France, le virus est endémique dans les régions du nord-est, et de ce fait, seuls quelques laboratoires mettent en œuvre ce diagnostic (Institut de virologie de Strasbourg, laboratoires du CNR des arbovirus, laboratoires privés) (24).

IX. TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique après exposition contre l'encéphalite à tiques. L'immunisation active par la vaccination est donc le meilleur moyen d'éviter la morbidité et la mortalité associées à l'encéphalite à tiques (3).

Les symptômes cliniques apparaissent, environ, 7 à 21 jours après la piqûre, alors que la réplication virale commence dans les 7 premiers jours de la piqûre. Un niveau suffisant d'anticorps neutralisants est donc nécessaire, à partir de la première semaine post-piqûre, pour empêcher l'accès des tissus nerveux aux virus. Les données cliniques sur la vaccination post-exposition font défaut. Cependant, il a été montré que les programmes de vaccination ne permettent pas de fournir, dans ce court laps de temps, des niveaux de protection suffisants, chez les patients mordus. De même, de faibles taux d'anticorps neutralisants et/ou leur non-réaction, produits après l'injection du vaccin, pourrait renforcer l'infectiosité du virus et aggraver la maladie. Ainsi, par le manque d'efficacité du programme de vaccination actuelle et le risque potentiel d'exacerbation de la maladie, l'utilisation immédiate de vaccins après une piqûre de tique n'est pas recommandée. Ce programme de vaccination rapide est destiné aux personnes qui prévoient de se rendre dans une zone endémique, mais pas à ceux déjà infectés (3).

Puisque les options pour un traitement efficace sont limitées après piqûre de tique, d'autres études sur un nouveau programme de vaccination sont vivement recherchées (3).

X. PRÉVENTION

1. Les types de vaccins

La vaccination prophylactique est la meilleure façon de se prémunir contre l'encéphalite à tiques.

Deux vaccins, couramment utilisés, sont disponibles en Europe : FSME-Immun® ou Ticovac® en France (Baxter) et Encepur® (Novartis). Il s'agit de vaccins à virus inactivé. Ils sont préparés à partir d'une souche de virus TBE et cultivés sur des cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF). FSME-Immun® est dérivé d'une souche de virus australien (Neudörfl), alors que Encepur® utilise une souche du virus germanique (K23).

Les deux vaccins sont efficaces contre les trois sous-types du virus de l'encéphalite à tiques. Pour les enfants, des formules spécifiques ont été fabriquées, avec des concentrations antigéniques du virus réduites. Le vaccin Encepur® enfant est destiné à une tranche d'âge allant de 1 à 12 ans, tandis que le vaccin FSME-Immun® enfant va de 1 à 16 ans (3).

2. Mode d'administration

Le schéma vaccinal comprend trois injections à M0, entre M1 et M3, puis entre M5 et M12; le premier rappel se fait dans les trois mois suivant la troisième dose et des doses de rappel peuvent être administrées tous les trois à cinq ans si le sujet reste exposé aux risques d'infection. Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire (15).

Le tableau VIII récapitule les caractéristiques des vaccins et leur schéma d'administration.

Tableau VIII : Caractéristiques des vaccins dirigés contre les virus des encéphalites à tiques disponibles en France (24)

Nom commercial (fabricant)	Vaccin	
	Encepur® N (Novartis)	Ticovac® (Baxter)
Type	Inactivé (souche K23)	Inactivé (souche Neudoerfl)
Groupes cibles	Enfants* (> 1 à 12 ans) Adultes	Enfants* (> 1 à 16 ans) Adultes
Vaccination standard (taux de vaccinés)	M0 (50 %) M1 à M3 (98 %) M5 à M12 (99 %)	M0 M1 à M3 (88 à 100 %)† M5 à M12 (96 à 100 %)†
Vaccination accélérée (taux de vaccinés)	J0 J7 (90 %) J21 (99 %)	J0 J14 (93 %)
Rappel	Tous les 3 ans	Tous les 3 ans
(*) : formulation spécifique correspondant à une demi dose du vaccin adulte ; (†) : extrêmes en fonction des études.		

3. La couverture vaccinale actuelle

La couverture vaccinale dans les régions endémiques reste faible. En Allemagne et en République Tchèque, par exemple, le pourcentage de couverture est de, respectivement, 13 et 11 %. En Lituanie, où l'incidence du TBE s'est accrue dramatiquement, la couverture est seulement de 6 %.

Il n'y a qu'en Autriche où la vaccination se fait en masse, grâce à un programme de vaccination réussi. Dans ce pays, où le risque est élevé, la vaccination est recommandée aux enfants de plus d'un an, et dans les régions à très haut risque, dès 6 mois.

Aparté :

C'est en 1999 que l'International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE) a reconnu l'encéphalite à tiques comme un problème de santé international. ISW-TBE est à l'origine de l'élaboration des recommandations reconnues mondialement pour la

gestion de cette maladie, en mettant l'accent sur les populations sensibles, telles que les enfants, les personnes âgées et les voyageurs (3).

En France, le Comité Technique des Vaccinations a estimé, au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire et par le Centre National de Référence, qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle du vaccin contre l'encéphalite à tiques pour les zones françaises, l'indication de ce vaccin doit être posée au cas par cas.

En conclusion, des efforts sont donc nécessaires afin d'accroître la sensibilisation, vis-à-vis de la maladie, du grand public et des professionnels de la médecine du voyage, de sorte que les voyageurs à haut risque soient correctement vaccinés (3).

CHAPITRE III : LA FIÈVRE Q

I. INTRODUCTION

La fièvre Q est une anthroponose mondialement répandue, causée par une bactérie intracellulaire obligatoire appelée *Coxiella burnetii*.

Elle atteint principalement les personnes travaillant avec les animaux, les ovins, les caprins surtout, mais aussi les bovins (61). D'autres mammifères tels que les chiens, les chats et les lapins sauvages peuvent être également impliqués dans la transmission de la bactérie (59). Cependant, l'Homme est la seule espèce qui exprime cliniquement la maladie ; les animaux semblent rarement la développer. Ces derniers excrètent la bactérie dans les urines, les fèces, le lait et spécialement dans les produits de parturition (64).

Coxiella burnetii est transmise à l'Homme par inhalation de poussières ou d'aérosols contaminés, ou plus rarement par ingestion de lait contaminé (59). Les poussières infectées peuvent être transportées par le vent sur de longues distances, expliquant qu'une proportion importante de personnes infectées ne rapporte aucun contact avec des animaux (59).

Le rôle des tiques dans la transmission de *Coxiella burnetii* chez l'Homme semble faible; en revanche, elles joueraient un rôle prédominant dans la transmission inter-animale par la dissémination de leurs déjections (fèces, salive) sous forme d'aérosols (64).

II. HISTORIQUE

La fièvre Q est évoquée par Derrick pour la première fois, en 1937 dans le Queensland en Australie chez des personnes travaillant dans les abattoirs ; la fièvre Q est alors appelée fièvre du Queensland ou fièvre des abattoirs (61). Le terme de fièvre Q sera donné un peu plus tard du fait de son origine inconnue (Q pour « query » qui signifie « point d'interrogation » en anglais) (61). La même année, Mc Farlane-Burnet et Freeman isolent l'agent causal à partir du sang et des urines des patients de Derrick, et le nomme *Rickettsia burnetii*.

Aux Etats-Unis, c'est Cox qui identifie la bactérie pathogène à partir de tiques lors d'une épidémie caractérisée par de fortes fièvres. Le classement du germe dans l'ordre des Rickettsiales est dû aux études phylogénétiques qui le rapproche des *Legionella*.

En 1948, Philip, se fondant sur la base de différences cliniques (absence d'éruption), biologiques (réaction de Weil-Félix négative), épidémiologiques (transmission vectorielle non indispensable) et bactériologiques (forte résistance du germe), lorsqu'il compare *R. burnetii* aux autres rickettsies, propose la création d'un genre nouveau, le genre *Coxiella* en hommage au chercheur Cox (61).

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Répartition géographique

La fièvre Q est une zoonose de répartition mondiale dont la prévalence est souvent sous-estimée du fait que, le plus souvent, elle ne fait pas partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire. Sa distribution est très vaste, excepté l'Antarctique et la Nouvelle-Zélande (figure 22) (62).

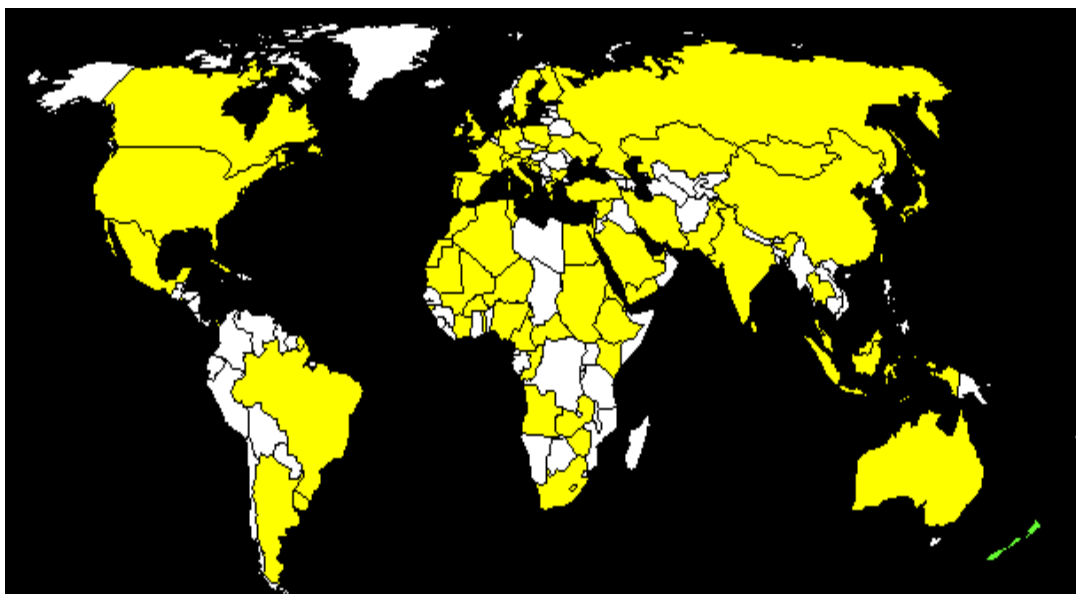


Figure 22: Distribution géographique de la fièvre Q (en jaune) (37)

La fièvre Q sévit sous le mode endémique avec possibilité de poussées épidémiques. Son incidence à travers le monde est mal connue (37).

2. Surveillance

Les études de prévalence ne sont réalisées que dans la mesure où le clinicien, ou le laboratoire, dispose d'une structure de recherche pour la fièvre Q (37).

En France, la majorité des données concerne le sud-est car le Centre National de Référence des Rickettsies (CNR) se trouve à Marseille. Le CNR occupe un rôle central dans la surveillance des fièvres Q au sein des populations à risque et contribue également à l'investigation d'épidémies. C'est lui qui diagnostique, à partir de prélèvements de nombreux pays étrangers, la fièvre Q aiguë et chronique. Mais le fait que la fièvre Q ne soit pas une maladie à déclaration obligatoire, ne permet pas d'obtenir les données épidémiologiques permettant de déterminer avec plus de précision la fréquence de cette maladie (59).

Malgré tout, des données régionales ont permis au CNR d'estimer l'incidence de la fièvre Q aiguë à 50 pour 100 000 habitants par an dans le sud de la France. L'incidence de l'endocardite est estimée à 1 pour 1 million d'habitants par an. La fièvre Q représente 5 % de l'ensemble des cas d'endocardite en France (57).

IV. RÉSERVOIRS

Les réservoirs de *Coxiella burnetii* sont nombreux et variés (figure 23).

Il y a les réservoirs sauvages constitués de rongeurs, mais aussi de mammifères de petite taille comme le lièvre, le raton laveur, le renard; ou de plus grande taille comme l'élan et le cerf de Virginie, l'ours ainsi que le renard (61).

Les ovins, les caprins, les bovins constituent les réservoirs domestiques; et dans une proportion moindre, les lapins, les chats et les chiens. Ces derniers sont à l'origine de la contamination humaine. Les oiseaux peuvent être également incriminés dans la transmission de *Coxiella burnetii* (poules, dindes, oies, canards ou bien encore les pigeons).

Les arthropodes, principalement les tiques, sont eux-aussi un réservoir pour cette bactérie. Plus de quarante espèces de tiques ont été mis en cause, aussi bien les tiques dures à écusson (Ixodinae) que les tiques molles (Argasinae). Elles transmettent *Coxiella burnetii* d'animal à animal et entretiennent l'infection dans les populations animales réservoirs de la fièvre Q (61).

V. MÉCANISMES DE TRANSMISSION

1. Voie respiratoire

L'Homme contracte le plus souvent la maladie par inhalation d'aérosols infectés par *Coxiella burnetii*. C'est la voie d'inoculation la plus importante (manipulation de litières contaminées, balayage de poussières d'étables ou de bergeries...) (61).

Dans certaines conditions, la bactérie peut être disséminée par le vent, si bien que la maladie apparaît chez des sujets sans contact direct avec les animaux et rend alors le diagnostic difficile. Plusieurs épidémies de fièvre Q ont été relatées dans les Alpes à la suite de la transhumance (61).

La contamination est donc soumise à un rythme saisonnier (61).

2. Mode de transmission

Coxiella burnetii se trouve dans les glandes mammaires et dans l'utérus des animaux infectés, elle est éliminée dans le lait, les urines et les matières fécales. La bactérie se rencontre, en quantité particulièrement élevée, dans le placenta et le liquide amniotique. La transmission à l'Homme de la fièvre Q se fait essentiellement par contact avec ces produits. C'est pour cette raison que cette affection est présentée comme une maladie professionnelle chez les gens qui sont en contact avec les réservoirs, et notamment les éleveurs ou bien encore les vétérinaires (61).

Chez les brebis par exemple, la fièvre Q peut mener à des avortements, des morts-nés sans signes spécifiques pendant la gestation. Malgré tout, le taux d'avortement dans un troupeau de moutons ne permet pas d'alerter le berger, et les cas cliniques humains dévoilent souvent une infection ovine préalable (62).

3. Autres voies

La transmission directe inter-humaine reste anecdotique, et a lieu le plus souvent lors de manœuvres obstétricales chez des femmes infectées. Par contre, la transmission chez l'Homme par l'ingestion de produits laitiers non pasteurisés provenant d'animaux infectés n'est pas à négliger (61).

4. Transmission par les tiques

Les tiques joueraient également un rôle prédominant dans la transmission inter-animale, soit par morsure, ou soit par dissémination de leurs déjections (fèces, salive), contaminant la peau et le pelage des animaux par des concentrations de *C. burnetii* élevées. Cette voie est considérée comme exceptionnelle chez l'Homme (64).

La figure ci-dessous (figure 23) représente les différents réservoirs et modes de transmission de *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q.

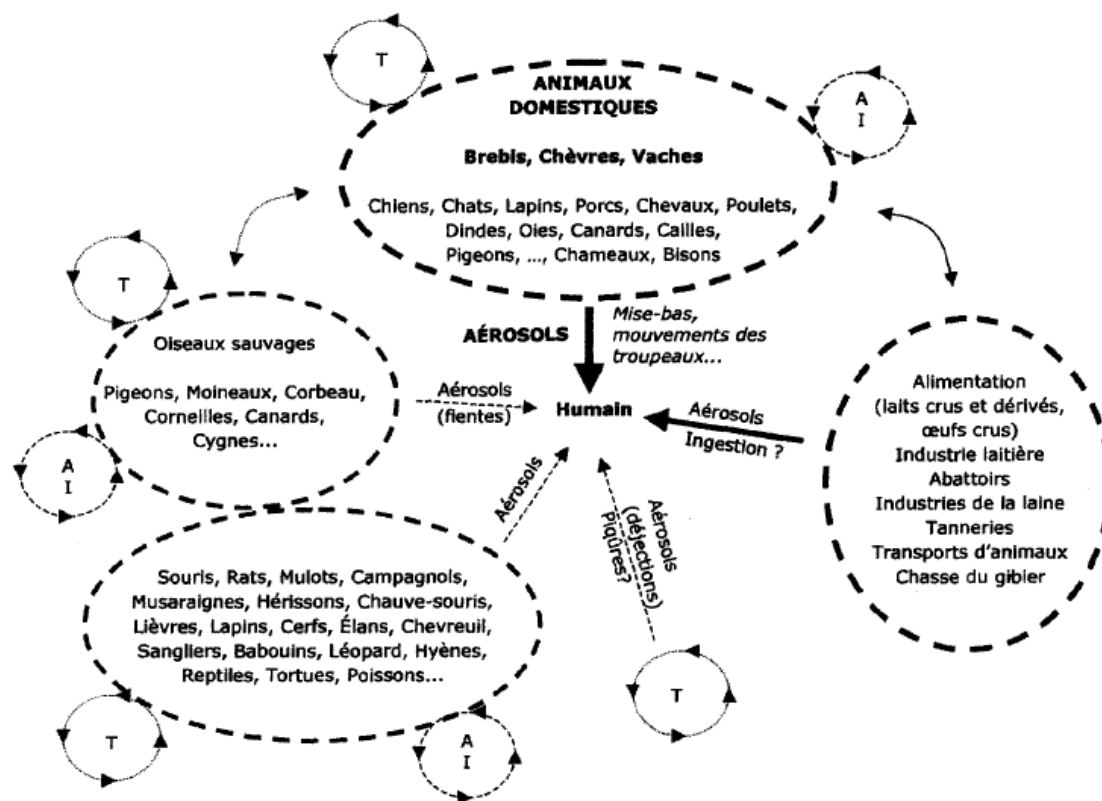


Figure 23 : Diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q en France
(64) Modes de transmission : A : par voie aérienne, I : par ingestion, T : par les tiques

VI. LA BACTÉRIE : COXIELLA BURNETII

1. Morphologie

Coxiella burnetii, agent de la fièvre Q, est une bactérie de la famille des Coxiellacés ; le genre *Coxiella* ne comportant qu'une seule espèce, elle fait partie des protéobactéries (37). En effet, la position phylogénétique de *Coxiella burnetii*, précisée par l'analyse de la sous-unité

de l'ARN ribosomal 16S, indique que le genre *Coxiella* appartient à la subdivision gamma des *Proteobacteria*, proche des genres *Legionella*, *Francisella* et *Rickettsiella* (59).

Mesurant entre 0,2 à 1 μm , c'est une bactérie intracellulaire stricte qui vit à pH 4,8 dans le phagolysosome des macrophages des hôtes infectés. Celle-ci n'est pas détruite par les sécrétions lysosomiales, au contraire, un pH acide est nécessaire à son métabolisme. Cette particularité explique la multiplication intralysosomiale de la bactérie et la phagocytose passive, ne demandant pas de passage transmembranaire (61).

La taille du génome, déterminée par électrophorèse en champ pulsé, varie entre 1.5 et 2.4×10^6 paires de bases. *Coxiella burnetii* possède un chromosome linéaire, et parfois un plasmide. La présence ou non de ce plasmide a permis d'identifier 7 souches. La diversité génétique de celles-ci semblent être corrélée à leur pouvoir pathogène (58). Par exemple, la souche Nine Mile est la souche de référence pour les formes aiguës de la fièvre Q, alors que les souches Priscilla et Q 212 font référence aux formes chroniques (61).

2. Structure et coloration

Sa structure est celle des bactéries à Gram négatif. Elle prend bien la coloration par la fuschine basique. Elle apparaît alors sous forme coccobacillaire, rouge, dans les vacuoles des cellules infectées (37).

3. Variations génétiques

La bactérie exprime à sa surface un lipopolysaccharide (LPS). La variation par mutation de celui-ci ou variation de phase détermine les modifications d'antigénicité et de virulence. La variation de phase est l'une des caractéristiques antigéniques principales de *C. burnetii*. Il s'agit d'une modification antigénique assez semblable aux variations *smooth-rough* des entérobactéries, liée à une perte partielle de lipopolysaccharide (61).

C. burnetii dite de phase I est isolée à partir d'animaux infectés ou de malades. C'est la forme infectieuse retrouvée dans la nature chez l'Homme, l'animal et l'arthropode infecté (64). Cette conformation du LPS de phase I (*smooth*) rend la bactérie très virulente car elle empêche l'accès des anticorps aux protéines de surface. Cette phase I est équivalente à la phase *smooth* (lisse) des entérobactéries. Le passage à la phase II (*rough*), obtenue uniquement au laboratoire après culture sur œuf embryonné (10 à 100 passages) est dû à une modification de la composition du LPS. La bactérie perd de sa virulence et possède un LPS de type rugueux (37). Les protéines de surface sont alors accessibles aux anticorps.

Lors d'une fièvre Q aiguë, des anticorps dirigés contre l'antigène de phase II sont produits alors que des taux élevés d'anticorps dirigés contre l'antigène de phase I sont détectés au cours des fièvres Q chroniques (59). Ainsi, le LPS en phase II est beaucoup plus immunogène mais seuls les anticorps dirigés contre la phase I ont un pouvoir protecteur.

Les connaissances sur la variation de phase sont utiles au diagnostic sérologique et à la préparation des vaccins (64). Le LPS semble être la seule molécule antigénique et immunogène variable entre les phases I et II de *C. burnetii* (61).

4. Résistance

Coxiella burnetii possède plusieurs propriétés qui en font un micro-organisme unique en terme de résistance au système immunitaire et donc de pathogénie (37).

Son cycle de multiplication intracellulaire est complexe et aboutit à la formation de pseudo-spores, métaboliquement inactives, résistantes à la pression osmotique, et qui joueraient un rôle dans les capacités de résistance de la bactérie dans le milieu extérieur. En effet, la bactérie résiste à de grandes variations de température, de changements de pH, de pressions osmotiques, de rayonnement UV, à la dessiccation et à plusieurs désinfectants classiques utilisés à des doses usuelles (59).

Ainsi, ces caractéristiques, associées à la facilité d'obtention de la bactérie, à son pouvoir pathogène et à sa transmission par aérosols, font de *Coxiella burnetii* un agent potentiel de

bioterrorisme. Aux Etats-Unis, l'agent infectieux est classé dans le groupe B par les centres de contrôle et de prévention de la maladie (58).

5. Pathogénicité

La pathogénicité de l'infection chez l'Homme est mal définie. *Coxiella burnetii* a pour cellules cibles les monocytes circulants et les macrophages tissulaires (64).

Basées sur les études chez l'animal, et après le début de l'infection par le site d'entrée (les poumons le plus souvent), on sait que la bactérie est engloutie par les macrophages et transportée systématiquement vers le foie et la rate, provoquant au passage des modifications histopathologiques,. Après assimilation par les cellules hôtes, les conditions acides du phagolysosome permettent à la bactérie de grandir. Finalement, la prolifération dans le phagolysosome entraîne la rupture de la cellule hôte et l'infection dans les cellules voisines.

Chez l'animal, la rate et le foie et autres tissus du système réticulo-endothélial semblent être les plus fortement infectés, comme c'est probablement le cas chez l'Homme (72).

VII. ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE

1. Introduction

La période d'incubation varie de 7 à 40 jours, avec une moyenne de 15 à 21 jours.

L'infection à *Coxiella burnetii* peut mener à une forme aiguë ou chronique de la maladie (figure 24). Cependant, les patients infectés sont asymptomatiques dans plus de 60 % des cas (70).

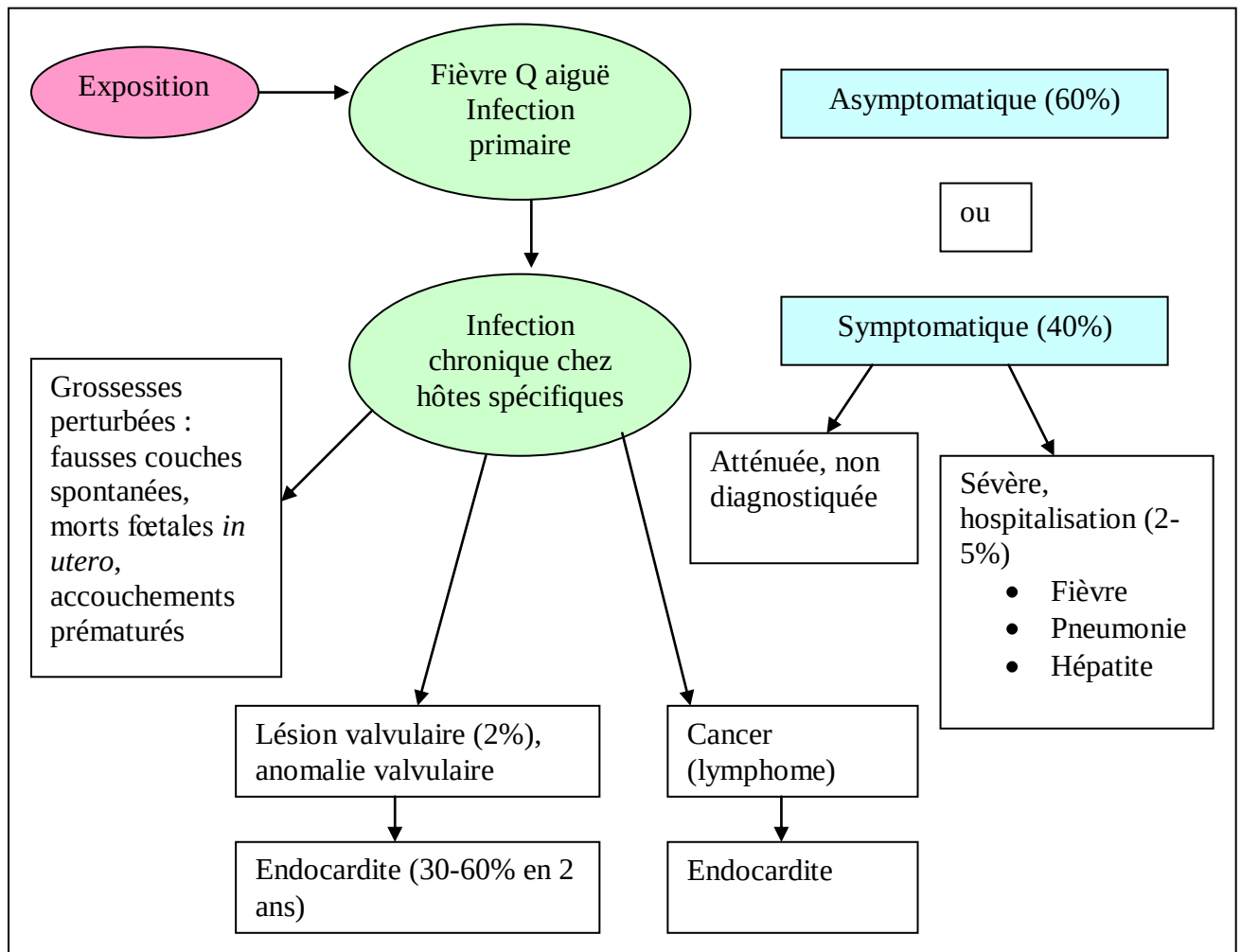


Figure 24: Physiopathologie de la fièvre Q (58)

2. La fièvre Q aiguë chez l'adulte

La fièvre Q est une affection fébrile limitée, associée fréquemment à une pneumonie interstitielle et/ou cytolysé hépatique (37).

a. La fièvre

Le début de la maladie est souvent brutal. Le malade présente un tableau d'état grippal avec une fièvre importante, une fatigue, des frissons et de sévères maux de tête. Dans certains cas, des myalgies et des arthralgies ont été rapportées. La fièvre peut atteindre 39 à 40°C et retourne à la normale après une période de 5 à 14 jours (70).

b. La pneumonie

Les symptômes respiratoires apparaissent 4 à 5 jours après le début de la maladie. Une toux sèche non-productive et des douleurs à la poitrine en sont les plus frappants ; ils peuvent être associés à de la fièvre, de la fatigue, des frissons, des maux de tête, et des myalgies. D'autres signes plus caractéristiques d'une pneumonie ont été relatés : des râles, une tachypnée, une respiration bruyante.

Le problème de ces signes cliniques est qu'ils sont souvent assimilés à une affection virale, alors que, selon des études, la moitié des personnes atteintes de fièvre Q présentent ces symptômes (70).

c. L'hépatite

L'hépatite à fièvre Q est une autre manifestation courante ; malgré tout, elle est seulement révélée par un accroissement des taux de transaminases. En effet, la fièvre Q engendre rarement d'ictère ou de symptômes gastro-intestinaux.

Histologiquement, on trouve une hépatite granulomateuse associée à une fièvre prolongée. Si les symptômes gastro-intestinaux sont présents, ils peuvent inclure des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et de l'anorexie.

Les trois principales manifestations de la fièvre Q, fièvre, symptômes respiratoires et augmentation des enzymes du foie peuvent coexister. L'affection en phase aiguë est habituellement modérée et régresse spontanément en 2 à 3 semaines.

D'autres manifestations, plus rare, peuvent apparaître lors de cette phase : signes cutanés (5-20 %), neurologiques ou cardio-vasculaires (1 %) (70).

Il est intéressant de signaler que les manifestations de la phase aiguë semblent fluctuer en fonction de la localisation géographique, suggérant ainsi que les différentes souches peuvent influencer la sévérité de la maladie, ou bien la voie d'inoculation, les manifestations cliniques (12). En effet, chez l'Homme, la voie sous-cutanée et intra-musculaire réduit l'incubation à 1 à 2 jours avec une faible inoculation bactérienne, alors que l'exposition aux aérosols cause une proportion variable d'infection (57).

3. La fièvre Q chronique

Bien que la fièvre Q soit une maladie systémique limitée, des patients peuvent développer une forme chronique. Ce risque est estimé à 9 % (72). Cette phase chronique peut survenir des années après le début de la phase aiguë (72).

a. L'endocardite

La manifestation clinique prédominante de la fièvre Q chronique est l'endocardite, présente dans 60 à 70 % des cas. Elle peut être fatale si le diagnostic est retardé ou si le traitement est sous-efficace. Son apparition peut avoir lieu des mois à des années après la phase aiguë.

Il existe des facteurs de risque, reconnus chez plus de 90 % des patients présentant une endocardite, comme les porteurs de valves prothétiques, l'existence de lésions valvulaires pré-existantes comme celles retrouvées dans les cardiopathies rhumatismales, l'immunosuppression retrouvée dans les néoplasies, le VIH, les lymphomes ou bien les traitements corticoïdes à long terme (70).

Le point clé est donc de dépister systématiquement une atteinte valvulaire cardiaque afin de faire le diagnostic d'endocardite ou d'en prévenir la survenue (46).

b. Autres manifestations

Il existe d'autres manifestations de la fièvre Q chronique comme, par exemple, l'hépatite chronique, très souvent associée à l'endocardite, et provoquant de la fièvre, des malaises, une hépatomégalie, parfois un ictère par persistance d'anomalies dans le foie. Des infections vasculaires, telles que des anévrysmes, peuvent se manifester, en particulier chez ceux présentant des anomalies aortiques. Ce sont des manifestations rares, mais qui peuvent être fatales (12). D'autres infections, telles que l'ostéite et l'ostéomyélite, touchent le système ostéo-articulaire en phase chronique. Elles sont retrouvées, le plus souvent, chez les enfants. Parfois, on observe des infections chroniques pulmonaires (fibrose pulmonaire, tumeur) associées à de la fièvre, une perte de poids et de l'anorexie.

Le syndrome de fatigue chronique, découvert chez les personnes travaillant dans les abattoirs en Australie, est retrouvé lors de contact prolongé avec les animaux infectés par *Coxiella burnetii* (70).

Ci-dessous, le tableau IX récapitule les différentes manifestations cliniques chez l'adulte.

Tableau IX: Les manifestations aiguës et chroniques de la fièvre Q chez l'adulte (70)

Manifestations cliniques	Fièvre Q aiguë	Fièvre Q chronique
communes	Affection fébrile limitée Pneumonie Hépatite	Endocardite
rares	• Dermatologiques - Rash non spécifique - Nodule érythémateux • Neurologiques - Encéphalite - Méningo-encéphalite - Encéphalomyélite - Névrite optique - Désordres extrapyramidaux • Cardio-vasculaires - Péricardite - Myocardite • Gastro-intestinales - Pancréatite - Gastro-entérite • Endocriniennes - Thyroïdite - Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique	Infection vasculaire Infection ostéo-articulaire Hépatite chronique Infection chronique du pumon Syndrome de fatigue chronique

4. La fièvre Q chez l'enfant

Le mode d'infection chez l'enfant est à peu près le même que celui de l'adulte. Cependant, il est important de rappeler le contact étroit que peuvent avoir les enfants envers les animaux domestiques potentiellement infectés.

a. La fièvre Q aiguë

On retrouve la fièvre comme manifestation la plus importante pendant cette phase. Mais, contrairement à l'adulte, elle ne dure que 7 à 10 jours et reste modérée (70). Les symptômes gastro-intestinaux apparaissent comme le second signe d'infection à fièvre Q chez l'enfant. Entre 50 à 80 % présentent des vomissements, des douleurs abdominales, de l'anorexie et/ou des diarrhées (70). Enfin, on retrouve les signes cutanés, respiratoires, hépatiques, neurologiques et cardiovasculaires mais de façon plus occasionnels chez l'enfant (70).

b. La fièvre Q chronique

Les cas pédiatriques de fièvre Q chronique ont rarement été relatés. Les deux seules manifestations connues chez l'enfant sont l'endocardite et l'ostéomyélite.

Le tableau X récapitule les manifestations cliniques de la fièvre Q retrouvées chez l'enfant.

Tableau X : Les manifestations aiguës et chroniques de la fièvre Q chez l'enfant (70)

Manifestations cliniques	Fièvre Q aiguë	Fièvre Q chronique
communes	Etat fébrile limité Symptômes gastro-intestinaux Rash	Ostéomyélite Endocardite
rares	Symptômes respiratoires Symptômes hépatiques Symptômes neurologiques Symptômes cardio-vasculaires	

5. La fièvre Q chez la femme enceinte

La fièvre Q chez la femme enceinte est associée à un risque fœtal et maternel immédiat. Les complications obstétricales sont l'avortement spontané, le retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale *in-utero*, l'oligoamnios, et l'accouchement prématuré (46).

Un diagnostic biologique doit être proposé en cas de fièvre ou lors d'un accouchement anormal dans les zones à fortes prévalence. De plus, l'absence de traitement conduit au risque de réactivations lors des grossesses ultérieures, associées à des avortements à répétitions et au risque d'évolution vers une endocardite chez la mère (46).

VIII. POPULATIONS À RISQUE

1. Les facteurs collectifs

L'âge apparaît être un facteur de risque pour la fièvre Q (58). En effet, après des niveaux d'exposition comparable en Suisse, l'apparition de la fièvre Q chez les personnes ayant 15 ans

ou plus est cinq fois plus important que ceux en-dessous de 15 ans. De même, une étude en Grèce a montré que la prévalence des cas cliniques chez l'enfant augmente substantiellement avec l'âge. Les enfants en-dessous de 5 ans sont moins fréquemment diagnostiqués positifs que ceux âgés entre 5 et 10 ans, eux-mêmes moins fréquemment affectés que ceux âgés de 10 à 15 ans (57).

Le sexe est également un facteur de risque. Après une exposition comparable, une étude de séroprévalence en France montre que le ratio mâle/femelle pour l'infection à *Coxiella burnetii* est de 2,45 chez les adultes. Chez les enfants, autant en France qu'en Grèce, cette constatation n'est pas retrouvée. Cette prédisposition à l'infection pour l'homme serait dû à la différence en hormones sexuelles (58). Les hormones femelles offriraient une protection face à cette maladie (12).

2. Les facteurs individuels

Nous avons vu précédemment que certaines conditions comme la grossesse, une immunodépression, des lésions valvulaires cardiaques, des anomalies vasculaires, prédisposent au développement de la phase chronique de la fièvre Q.

D'autre part, il y a certains métiers à risque (Internet 3) qui nécessitent des précautions sur le lieu de travail. D'une manière non exhaustive, la liste de ces métiers à risque comprend les agriculteurs en contact avec les moutons, les bovins et les chèvres, les travailleurs des marchés à bestiaux, les exploitants d'abattoirs, les personnes qui manipulent le cuir et la laine, les chasseurs, les chercheurs travaillant sur les animaux de laboratoire, les vétérinaires...

IX. DIAGNOSTIC

Chez un patient présentant un tableau clinique associant un épisode fébrile aigu ou prolongé inexpliqué, une hépatite, une pneumopathie interstitielle, une endocardite à hémoculture négative, le diagnostic doit être évoqué en cas de mode de vie en zone rurale et de contact avec des animaux (37).

1. Séro-immunologie

Le diagnostic sérologique reste la clef de voûte du diagnostic biologique de la fièvre Q. De nombreuses techniques ont été proposées (réaction d'agglutination, micro-agglutination, fixation du complément, techniques immuno-enzymatiques...), mais seules les techniques de fixation du complément et d'immunofluorescence indirecte sont commercialisées en France. Pourtant, du fait du coût, du temps et de la difficulté pour la réaliser, la technique de fixation du complément n'est pratiquement plus utilisée chez l'Homme.

Ainsi, la technique d'immunofluorescence indirecte est la technique de référence pour le diagnostic de la fièvre Q. Pour cela, cette technique utilise comme antigène une suspension de *Coxiella burnetii* en phase II. Les IgG, les IgA et les IgM sont détectés séparément. Un titre de 1/200 en IgG et au 1/50 en IgM sont les témoins d'une infection récente. Les anticorps persistent 3 à 6 mois pour les IgM et plusieurs années pour les IgG (61).

2. Cultures cellulaires

La mise en culture est réalisée sur les cellules HEL et permet l'isolement de *Coxiella burnetii* par la technique de centrifugation sur « tube bijou ». Puis la détection des bactéries se fait par immunofluorescence. L'identification de l'espèce bactérienne utilise les techniques de biologie moléculaire (59).

3. Biologie moléculaire

L'amplification directe par PCR après purification rapide de l'ADN, peut être appliquée à un grand nombre d'échantillons : valves cardiaques, biopsies hépatiques et pulmonaires, fragments de placenta...(59). Une PCR en temps réel hautement sensible permet une évaluation quantitative rapide du nombre de micro-organismes présents dans l'échantillon (61). Une telle détection est essentielle pour détecter des agents tels que *Coxiella burnetii*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*... en cas d'attaque bioterroriste ou de guerre bactériologique (61).

X. TRAITEMENT

Le traitement de la fièvre Q fait appel à l'antibiothérapie (61). Pour être actif vis-à-vis de *Coxiella burnetii*, l'antibiotique doit pénétrer dans les cellules, se concentrer dans les phagolysosomes, et rester actif à un pH inférieur à 5.

En effet, la multiplication du micro-organisme dans les phagolysosomes à pH acide constitue un moyen de défense efficace à la plupart des antibiotiques : les bêtalactamines (pénicilline, céphalosporine) ne se concentrent pas dans les cellules, les aminosides (gentamycine) pénètrent dans les phagolysosomes mais sont inactivés à pH acide et les macrolides (clarithromycine et azithromycine) sont surtout actifs à pH basique (61).

De plus, il faudra prendre en compte les phénomènes de résistance acquises vis-à-vis des tétracyclines et des quinolones (ces résistances ne sont pas vraiment connues mais paraissent sous-estimées), ainsi que les différences de sensibilité selon les souches vis-à-vis de la doxycycline, de la ciprofloxacine et de la rifampicine.

1. Le traitement des formes aiguës

Les formes aiguës, bien que d'évolution spontanément favorable, nécessite néanmoins un traitement bactériostatique.

Les tétracyclines sont les antibiotiques de choix : doxycycline Vibramycine® à la dose de 200 mg/j pendant 3 semaines. La rifampicine Rifadine® à 600 mg/j, ou le chloramphénicol Tifomycine® à la dose de 2 g/j peuvent aussi être utilisés. L'apyrexie est obtenue en 3 à 7 jours. La moxifloxacin Izilox®, efficace à la dose de 400 mg/j pendant 10 jours, est utilisée pour traiter la pneumonie.

En cas d'anomalie valvulaire, de prothèse artérielle ou d'anévrisme aortique, le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois afin d'éviter le passage à la chronicité, et associer de l'hydroxychloroquine Plaquenil® à la dose de 600 mg/j (action anti-inflammatoire) à la doxycycline (61).

2. Le traitement des formes chroniques

Dans les formes chroniques, l'antibiothérapie bactériostatique seule n'arrive pas à la guérir. Le traitement associe donc deux antibiotiques, par exemple une tétracycline et une fluoroquinolone (doxycycline et ciprofloxacine) à un anti-inflammatoire (hydroxychloroquine). Cependant, l'emploi de l'hydroxychloroquine doit être précédé d'une vérification de l'absence de contre-indications (rétinopathie par exemple) et accompagné d'une surveillance rapprochée de son taux sérique (1mg/l) (37). Ce traitement doit être poursuivi pendant 18 mois au minimum.

Le critère d'arrêt est l'absence d'IgA et d'IgM associée à une diminution des IgG sur deux contrôles successifs.

Chez la femme enceinte, afin de protéger le fœtus, il est logique de proposer pendant toute la grossesse un traitement par le cotrimoxazole Bactrim® ou la rifampicine Rifadine® (61). Chez l'enfant, la doxycycline n'est pas recommandée, surtout pour ceux âgés de moins de 8

ans ou d'un poids inférieur à 25 kg, puisqu'il y a un risque de dyschromies ou d'hypoplasies dentaires définitives. Les macrolides peuvent être une éventualité (70).

XI. PRÉVENTION

Dans les zones à risque, l'exclusion des personnes susceptibles de développer une fièvre Q chronique (femmes enceintes, valvulopathes, immunodéprimés) est indispensable (46).

De même, la prévention de la fièvre Q repose sur l'arrêt de la consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés.

En ce qui concerne les professions à haut risque, ces personnes doivent être mis au courant de l'existence de la maladie, de ces caractéristiques et de la nature du risque. L'apparition de symptômes inexpliqués, tels que de la fièvre associée à une infection pulmonaire, entraînera la recherche de la fièvre Q (Internet 3).

Un vaccin inactivé (bactérie tuée entière) est disponible en Australie (70). Il n'est pas efficace à 100 % (80 % de séroconversion) (61) et entraîne un certain nombre d'effets indésirables (70). Un autre vaccin, tchécoslovaque, est également disponible et donne 74 % de séroconversion (61). Un vaccin animal de phase I (Coxevac®) est disponible en France et semble efficace sur l'incidence, le portage et l'excrétion bactérienne (46).

PARTIE IV : MESURES
PRÉVENTIVES ET RÔLE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE

L'épidémiologie des maladies transmises par les tiques est complexe car le risque de transmission est sous la dépendance de l'écologie des tiques (14).

Afin de perdurer dans leur environnement naturel, de nombreux facteurs environnementaux entrent en jeu (température, longueur du jour, présence d'un hôte...) (14). L'Homme doit être en contact avec le vecteur pour s'infecter. Le risque dépendra donc de l'activité humaine, de la saison, de l'abondance et du taux d'infestation de la tique (14).

Différentes stratégies de prévention peuvent s'envisager à chaque étape du cycle du vecteur : diminution de la densité de vecteur dans l'environnement, contrôle des animaux réservoirs, protection de l'Homme par modification des habitudes de vie mais aussi port de vêtements protecteurs, inspection après exposition au risque (28).

Nous allons développer dans cette partie, les mesures préventives applicables face aux tiques, tant primaires que secondaires, et le rôle du pharmacien à l'officine.

I. MESURES PRÉVENTIVES : DÉFINITIONS

Selon le CODES (Comité Départemental d'Education pour la Santé), on peut définir la prévention comme l'ensemble des actions mises en place pour éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies ou accidents (Internet 4).

On distingue trois stades de prévention.

Il y a tout d'abord la prévention primaire, qui consiste à lutter contre les risques avant l'apparition de tout problème, risques en termes de conduite individuelle, d'environnement ou encore de risque sociétal. Le but est, ici, d'éviter tout contact avec les tiques.

La prévention secondaire est synonyme de dépistage, c'est-à-dire qu'elle cherche à révéler une atteinte afin de prévenir une maladie, un désordre psychologique ou social. Ici, elle repose sur la détection et le retrait rapide d'une ou plusieurs tiques (67).

Quant à la prévention tertiaire, elle vise à prévenir les rechutes ou les complications (Internet 4).

Dans cet exposé, les différentes mesures préventives mises en place, reposent avant tout sur les connaissances fondamentales concernant les données épidémiologiques, le cycle du vecteur de la maladie, la physiopathologie de la transmission à l'Homme, et par conséquent la connaissance des facteurs de risques infectieux (28).

II. MESURES DE PRÉVENTION PRIMAIRE

Plusieurs stratégies préventives peuvent être envisagées :

La première a pour but de diminuer le risque infectieux en agissant sur l'environnement (diminuer la densité des vecteurs) ; la deuxième consiste à agir chez l'Homme par des mesures visant à éviter ou à limiter les contacts avec les vecteurs ; le pharmacien d'officine y joue un rôle important.

1. Actions sur l'environnement

Puisqu'il existe une corrélation temporelle entre abondance des tiques, prévalence de l'infection chez les tiques et incidence des maladies causées par ces dernières, les mesures environnementales ont pour objectif de créer des conditions défavorables pour les vecteurs, notamment pour perturber l'accomplissement de leur cycle (28).

a. Traitement mécanique de la végétation

Les tiques ont besoin d'humidité pour survivre. Afin de réduire leur chance de survie, la méthode du nettoyage des forêts, sur des zones limitées, et notamment le ratissage des feuilles au printemps, expose les tiques à la chaleur du soleil et au dessèchement. Une réduction de plus de 70 % des nymphes et des larves a été notée (73).

Toutefois, cette mesure doit être faite annuellement pour être efficace ; ce qui a pour effet de la rendre contraignante et coûteuse (28).

D'autre part, des effets négatifs sont apparus avec cette méthode : la destruction d'autres espèces d'arthropodes, l'altération du développement de certaines plantes de sous-bois ainsi qu'une plus grande vulnérabilité des sols aux phénomènes d'érosion (28).

b. Traitement chimique de la végétation

L'utilisation d'acaricides, tels que les pyréthrinoïdes de synthèse et les carbamates, sur de petites zones de végétation à risque, réduiraient significativement la densité des nymphes (28). Néanmoins, la faible sélectivité des produits, et par conséquent leur toxicité vis-à-vis des autres espèces, le coût, la contrainte (annuelle), le manque d'information sur l'impact direct éventuel chez l'Homme, en fait une méthode controversée (28).

c. Traitement biologique de la végétation

Des méthodes dites « biologiques » de contrôle des populations des tiques ont été proposées, comme l'emploi de substances biocides à base de certaines plantes, le yellow cedar d'Alaska par exemple, ou bien l'utilisation d'autres organismes susceptibles de tuer les tiques du genre *Ixodes* (parasites ou organismes fongiques). Cependant, elles restent en cours de développement et un certain nombre d'études, tant sur l'efficacité que sur la toxicité, restent à entreprendre (28).

2. Actions sur les réservoirs

a. Contrôle des populations d'animaux réservoirs

Les rongeurs et les cervidés étant les principaux animaux réservoirs des tiques, une action de contrôle sur ces derniers a été menée aux Etats-Unis afin de contrôler les populations de tiques du genre *Ixodes* (28).

En effet, après éradication de tous les cervidés dans la région du Maine, une forte diminution du nombre de tiques aux stades de nymphe et d'adulte et du taux d'infection, a été enregistrée (56). Cependant cette mesure est peu réalisable en pratique, et la durée de son effet reste

indéterminée. D'autres mesures, telles que l'exclusion des cervidés des zones d'habitation par la mise en place des clôtures, ont été menées avec des résultats modestes (13,68).

b. Traitement des animaux réservoirs

La méthode consiste à traiter les animaux réservoirs par des acaricides, le plus souvent par la perméthrine, afin de diminuer leur infestation par les vecteurs (28).

Concernant les cervidés, le traitement grâce à des mangeoires adaptées semble donner des résultats significatifs en diminuant le nombre de nymphes de plus de 70 % sur au moins deux ans. Cependant, cette méthode pose des problèmes de faisabilité (territoire limité et relativement clos) (28).

Quant aux rongeurs, la méthode semble peu réaliste.

3. Actions chez l'homme

Par des conseils adaptés, le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans la lutte contre les maladies vectorielles.

Nous allons étudier plus en détails les différentes mesures de protection que peut conseiller le pharmacien.

a. Mesures de protection mécaniques

➤ examen minutieux de la peau

Du fait du caractère indolore de la morsure (substances anesthésiantes et anti-inflammatoires contenues dans la salive de la tique), du risque accru de transmission de pathogènes en cas d'attachement prolongé, et de la facilité de la méthode, il est recommandé d'inspecter systématiquement la peau après exposition au risque de morsure (soit après une activité en plein air, soit en zone d'endémie) (28).

L'examen minutieux portera sur l'ensemble du revêtement cutané, plus particulièrement dans les localisations habituelles des piqûres (aisselles, plis du genou, région génitale, cuir chevelu) (67). Chez les enfants, on veillera à inspecter également la tête et la nuque (17).

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. En zone d'endémie, il peut être utile de se réexaminer le lendemain, car la tique, gorgée de sang, sera plus visible (67).

➤ hygiène

La recommandation suivante porte sur l'hygiène générale. En effet, une bonne hygiène personnelle permet d'éloigner les insectes, fortement attirés par les différentes odeurs qui se dégagent de la peau et par le dioxyde de carbone contenu dans notre haleine (20). Ainsi, les composés volatils contenus dans la sueur, tels que les sels minéraux et l'urée, se répandent dans l'air et sont perçus par les insectes ; il convient donc d'éliminer toute trace de transpiration à la fin d'une excursion ou d'une activité physique (20).

➤ port de vêtements adaptés

Il est fortement recommandé de porter des vêtements clairs afin de repérer plus aisément les tiques, non encore fixées sur la peau, du fait de contraste de couleur (28).

Lorsque les activités, professionnelles ou non, obligent l'exposition au risque, des mesures de protection simples et efficaces peuvent être envisagées : port de chemises à manches longues, pantalon long, insertion du bas de pantalon dans les chaussettes, ou la chemise dans les gants, port d'un chapeau si le contact de la tête avec la végétation est inévitable (28).

b. Mesures de protection chimiques : les répulsifs

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques qui repoussent les insectes et les empêchent ainsi de piquer l'Homme ou l'animal.

Ces molécules altèrent le plus souvent le système nerveux de l'arthropode et modifient son comportement. Ce dernier est alors perturbé dans son repérage de l'hôte (6).

Il existe des répulsifs cutanés et vestimentaires. Le choix du répulsif et son efficacité dépendent de différents facteurs, dont l'âge de la personne et les conditions dans lesquelles le produit sera utilisé (6).

Auparavant, les répulsifs étaient considérés par la législation comme des cosmétiques, ce qui ne nécessitait pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais depuis fin 2008, ces derniers sont soumis à la législation européenne « biocides » qui prévoit une procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Internet 5). Cette procédure va permettre une plus grande sécurité d'utilisation (6). Cependant, en application du travail européen d'évaluation de toutes les substances biocides existantes, les premières AMM de produits répulsifs cutanés ne pourront être délivrées en France qu'à partir de 2009-2010. Aussi, actuellement, les recommandations varient d'un pays à l'autre et d'un fabricant à l'autre.

Les nombreuses recherches sur de nouvelles molécules sont dues au paludisme, maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde et transmise par les moustiques du genre *Anopheles*. Les répulsifs ont été étudiés majoritairement dans ce domaine, leur efficacité pour les tiques est moins bien connue (67). Toutefois, en 2006, l'Afssaps a proposé des recommandations pour l'utilisation de ces répulsifs chez les tiques (67).

Les différents produits disponibles sur le marché, naturels ou synthétiques, à application externe uniquement, sont regroupés en deux catégories : les répulsifs cutanés et les répulsifs vestimentaires.

➤ Les répulsifs cutanés

* Les répulsifs naturels :

Seul le **P-menthane-3,8-diol** (Citriodiol®) est encore commercialisé. Il provient de l'huile essentielle d'eucalyptus. De nouvelles recommandations, issues du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (Internet 5), contre-indiquent l'emploi de cette substance avant l'âge de 30 mois ainsi que chez la femme enceinte, du fait de la présence de terpènes.

Récemment, une étude menée par Thorsell, montre, pour la citronnelle, une activité répulsive de 89 % après 4 h sur les nymphes d'*Ixodes ricinus* (71). Selon le même auteur, l'essence de

menthe (50 % après 4 h), l'essence de muguet (67 % après 4 h) et l'essence de clou de girofle (68 % après 4 h), ont des propriétés répulsives comparable au DEET, répulsif synthétique (71).

* Les répulsifs de synthèse

Un certain nombre de molécules existent pour cette catégorie, mais le DEET serait la molécule douée de plus de propriétés répulsives en usage cutané vis-à-vis des tiques (6).

Le **DEET** ou **N,N-diéthyl-m-toluamide** ou **diéthyltoluamide** est donc le répulsif de référence. Il assure une protection moyenne de 4,2 heures et doit contenir une concentration optimale comprise entre 30 et 35 % pour être efficace (6). C'est l'insectifuge utilisé par l'armée américaine depuis 1954. Cependant, cette molécule n'est pas dénuée de toxicité, car 30 % de la dose appliquée est absorbée. Elle peut être responsable chez l'enfant de signes cutanés (urticaires, dermites de contact) mais aussi de signes neurologiques (convulsions, ataxie, encéphalopathie).

L'**IR35/35** ou **N-butyl,N-acétyl-3 éthylaminopropionate** ou **EBAAP** a été évalué par un programme OMS sur les pesticides (WHOPES,2001) qui garantit son efficacité sur l'Homme et l'environnement (6). Toutefois, sa durée de protection ne dépasse pas 4 h et il ne peut être utilisé chez le jeune enfant qu'à partir de 30 mois pour une concentration à 20 % (6).

Le **KBR 3023** ou **picaridine** ou **icaridine** (Bayrepel® ou Autan®) est un dérivé de la pipéridine. Son efficacité serait comparable à celle du DEET dosé à 15-50 %. En raison de son profil de tolérance mal connu, il n'est pas recommandé par l'Afssaps. En revanche, l'OMS l'autorise à partir de l'âge de 12 ans (67).

Sur le marché français, il existe des associations de différentes molécules afin d'augmenter l'activité répulsive, notamment avec le DEET, l'IR35/35 et le citriodiol (6).

Tableau XI : Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps (66)

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ^a	20 à 50 %	Mosiguard (spray) [®] , Antimosquitospray [®]
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic [®] (gel) ^d , Cinq sur cinq Tropic lotion [®] , Duopic [®] lotion adulte, Manouka [®] lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito [®] (spray ou roller), Prebutix [®] zones tropicales (gel ou lotion)
	DEET ^b	20 à 35 %	Mouskito Tropic [®] (spray ou roller), Mouskito Travel [®] stick, Mouskito Tropical [®] spray ^f
> 12 ans	KBR 3023 ^c	20 à 30 %	Insect ecran [®] peau enfant
	Les mêmes substances que la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités + Insect ecran [®] peau adulte (gel ou spray), King, Mouskito [®] tropical spray, Pikpa [®] adultes, Repel insect [®] adultes
	+ KBR ^c	20 à 30 %	Insect ecran [®] special tropic
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic [®] (gel), Cinq sur cinq Tropic [®] lotion, Duopic [®] lotion adulte, Manouka [®] lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito [®] (spray ou roller), Prebutix [®] zones tropicales (gel ou lotion)

Précautions d'emploi : pas plus de 3 applications/jour. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

^a Sauf si antécédents de convulsions.

^b Sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyltoluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

^c Limiter l'utilisation consécutive à 1 mois.

^d Le fabricant le recommande à partir de 4 ans.

^e Le fabricant le recommande à partir de 36 mois.

^f Le fabricant le recommande à partir de 5 ans.

➤ Répulsifs vestimentaires

Le **DEET** ou le **citriodiol** sont parfois mentionnés pour l'imprégnation des vêtements. Ils peuvent être utilisés en spray et restent efficaces environ 4 à 6 semaines. Toutefois, les frottements et l'eau réduisent l'efficacité répulsive de ces produits, la perméthrine est alors préférée (6).

La **perméthrine** est plus un insecticide de contact qu'un répulsif. Il serait plus efficace que le DEET contre les tiques.

D'une manière générale, le produit peut être appliqué en pulvérisation (face externe des vêtements) et son effet dure six semaines, appliqué par immersion, il a un effet de six mois. Il résiste au lavage et au repassage. Tout contact direct avec la peau doit être évité. Lors de l'imprégnation, il faut être dans un endroit ventilé, porter des gants et attendre 2 à 4 heures avant de porter le vêtement.

La perméthrine est la seule molécule d'imprégnation proposée en France (6).

Tableau XII: Répulsifs d'imprégnation (6)

Molécule	Concentration active (%)	Spécialités	Mode d'application	Durée d'action
Perméthrine Vêtements	4	- Insect Écran vêtement [®] - <i>Repel Insect</i> [®] vêtements - Moustifluid [®] lotion tissus et vêtement	Spray	1 mois et/ou 6-8 mois
Perméthrine Tissus	6	Omega-Pharma : Mousticologne	Spray	ND
Citriodiol	40	Biovectol [®] Lab. Katadyn	Spray	ND

ND : donnée non disponible.

➤ Précautions d'emploi et conseils d'utilisation (6)

Pour tous les répulsifs, il convient d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et les lésions cutanées étendues, ainsi qu'en cas d'antécédents d'allergie cutanée. La fréquence d'application sera fonction de la durée d'efficacité du répulsif choisi et des conditions d'utilisation (transpiration, bain, chaleur, frottement). Le répulsif doit être appliqué sur toute la surface exposée.

Si il y a emploi d'un produit solaire, ce dernier doit être appliqué 15 à 20 minutes avant le répulsif afin de conserver toute son efficacité.

Les personnes à risque, tels que les nourrissons et les jeunes enfants (moins de deux ans), les femmes enceintes et les personnes allergiques, doivent utiliser avec prudence ces produits.

Il convient d'éviter les huiles essentielles (terpènes par exemple) chez les personnes allergiques.

Chez les enfants, l'Afssaps ne recommande aucun produit en dessous de 30 mois. Elle recommande le DEET à une concentration de 20 à 35 % pour les enfants de 2 à 12 ans. L'utilisation, chez ces derniers, devra être la plus courte possible, à raison de 3 applications par 24 heures, en évitant les mains, afin de prévenir l'ingestion du produit. L'apparition de troubles du comportement impose l'arrêt du produit.

Chez la femme enceinte, l'Afssaps ne recommande que l'IR35/35 à la concentration de 20 à 35 %.

III. MESURES DE PRÉVENTION SECONDAIRE

Les mesures de prévention secondaire reposent avant tout sur le retrait de la tique dans les plus brefs délais.

1. Retrait de la tique

Lors de la découverte d'une tique fixée à la peau, il faut la retirer le plus précocement possible.

Concernant la maladie de Lyme, le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi* s.l. dépend du taux d'infestation et du taux d'attachement de la tique à la peau (67). En France, ce risque existe dès les premières heures d'attachement et s'accroît avec le temps ; il est élevé dès la 48^e heure (67).

Les tiques sont difficiles à retirer, difficulté qui est fonction de la forme des pièces buccales, de la taille et du nombre de denticules, de la présence ou non de ciment.

Plusieurs méthodes de retrait de la tique ont été rapportées, mais le retrait mécanique semble être l'outil le plus adapté. En effet, les méthodes « chimiques » (application de vaseline, vernis à ongle, essence, éther ou alcool à 70°) dans le but d'asphyxier la tique, ne permettent pas un détachement en moins d'une heure, en raison du rythme respiratoire de l'arthropode ne dépassant pas 15 respirations par heure (28). De plus, l'application de ces substances chimiques s'accompagne d'un risque de régurgitation de la tique et donc d'une augmentation potentielle de transmission de pathogène (28,67).

Les techniques actuellement recommandées font appel à des tire-tiques (il en existe deux tailles, l'une pour les nymphes et l'autre de plus grande taille pour les adultes), voire de simples pinces (51). Ces dernières doivent être placées le plus près possible de la peau, afin d'éviter l'écrasement de la tique ou de presser les parties molles, à l'origine du phénomène de régurgitation de la salive. La tique sera retirée perpendiculairement (51).

Le crochet tire-tique, quant à lui, n'exerce pas de pression sur le corps de la tique et une rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, permet le détachement de la tique au bout de deux ou trois tours (51).

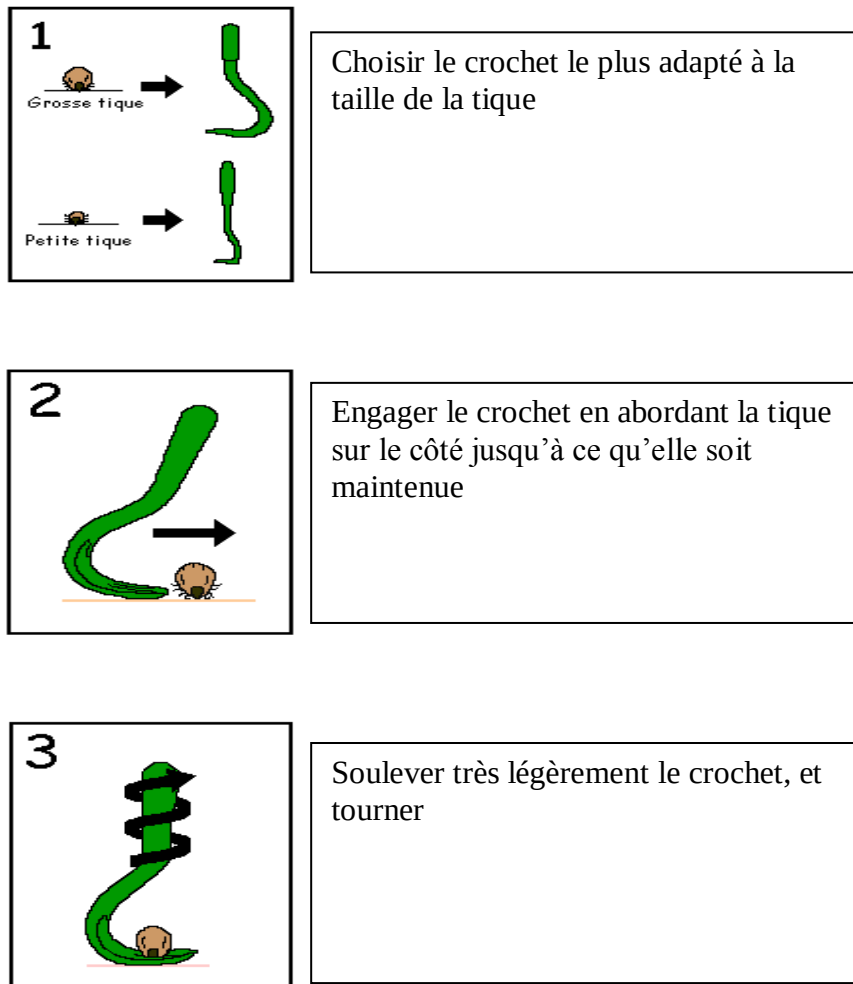


Figure 25 : Mode d'emploi d'un crochet tire-tique (Internet 3)

Après le retrait de la tique, il est nécessaire de désinfecter le site de la piqûre (67), et de prévoir une surveillance de cette zone durant un mois, à la recherche du développement éventuel d'un érythème migrant pour la maladie de Lyme (51). L'encéphalite à tiques et la fièvre Q provoquent chez l'Homme des symptômes peu spécifiques, c'est pourquoi le souvenir d'une piqûre de tique et le contexte de zone d'endémie sont essentiels quant à la surveillance et au traitement éventuel.

2. Chimio prophylaxie postexposition

L'encéphalite à tiques n'est pas concernée par une antibioprophylaxie. En effet, il n'existe pas de traitement spécifique après exposition à l'arbovirose. Seules la fièvre Q et la maladie de Lyme sont concernées par une chimio prophylaxie.

a. Les recommandations

L'antibioprophylaxie systématique après piquûre de tique n'est pas recommandée (67). La plupart des traitements prophylactiques post-exposition sont en réalité des traitements curatifs réalisés après suspicion d'une piquûre de tique infectante (51).

Le fait de proposer un traitement prophylactique en l'absence d'identification de la tique et du pathogène, suppose un risque de surtraitement de patients, et par delà un taux d'effets indésirables non négligeables (troubles digestifs avec la doxycycline, rash allergique sous amoxicilline). De même, la question de l'impact bactériologique (sélection d'éventuelles résistances) sur les *Borrelia* comme sur les autres espèces bactériennes susceptibles d'être co-transmises par *Ixodes*, peut être posée (28). Enfin, développer une stratégie d'antibiothérapie prophylactique est d'autant plus discutable que moins de 30% des patients qui développent une maladie de Lyme se souviennent d'avoir été mordus (28).

En conclusion, le bénéfice réel d'un traitement préventif apparaît être pour des patients chez lesquels la tique extraite a été identifiée comme étant *I. ricinus*, et infectée par une des espèces de *B. burgdorferi*, préférentiellement après une durée d'attachement prolongée (> 48 heures) (31,69).

b. Pour qui ?

En zone d'endémie, l'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination (piquûres multiples, long délai d'attachement, fort taux d'infestation connu) (67).

Par ailleurs, d'après les dernières études séro-épidémiologiques européennes, la fréquence des co-infections transmises par les tiques se situe autour de 10 %. Il s'agit de l'anaplasmose granulocytaire humaine, de la tularémie, de rickettsioses, de la fièvre Q, des babésioses, et enfin des arboviroses. Excepté ces dernières, toutes ces bactérioses sont sensibles aux cyclines (Internet 3).

Ainsi, dans la mesure du possible, la doxycycline (en monodose à 200mg) doit être préférée aux bêtalactamines (amoxicilline 3g/j pendant 10 à 14 jours).

Trois catégories de population méritent une attention particulière.

➤ La femme enceinte

Chez la femme enceinte, il n'y a pas de démonstration formelle d'un risque d'infection ou de malformation fœtale et donc pas de recommandation spécifique. Toutefois, si une antibioprophylaxie est décidée, on utilise l'amoxicilline per os (PO) à 3g/j pendant 10 jours (67).

➤ L'enfant

Chez l'enfant de moins de 8 ans, il n'y a pas non plus de recommandation spécifique. Si une antibioprophylaxie est décidée, c'est l'amoxicilline PO qui est utilisé, à 50mg/kg/j pendant 10 jours.

➤ L'immunodéprimé

Chez l'immunodéprimé, il existe un risque accru de dissémination de *Borrelia burgdorferi* s.l.. Si une antibioprophylaxie est décidée, on utilise la doxycycline PO monodose (200 mg) ou l'amoxicilline PO (3g/j) pendant 10 à 21 jours selon l'importance du déficit immunitaire (67).

IV. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

1. La prévention

La prévention est un outil indispensable de lutte contre les maladies à tiques. Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, a un rôle d'informateur et d'éducateur du grand public. Il doit être en mesure de conseiller les populations en contact avec les tiques. Pour cela, la connaissance des mesures de protection mécanique et chimique est indispensable. Il doit être en mesure d'expliquer les méthodes de retrait et la surveillance éventuelle de la zone, tout en précisant que le risque existe dès la première heure d'attachement, puis devient proportionnel au temps de contact (maximal entre la 48^e et la 72^e heure).

2. L'orientation

Le pharmacien est souvent le premier interlocuteur d'un patient présentant un syndrome grippal atypique. C'est pourquoi le rôle de ce professionnel de santé est primordial dans la suspicion d'une maladie et dans l'orientation vers une consultation médicale.

Toute fièvre inexpliquée prolongée nécessite la réalisation d'une enquête étiologique, aucun traitement autre que symptomatique, ne peut être proposé sans diagnostic de certitude. Le pharmacien doit procéder, dans un premier temps, à un interrogatoire, afin de déterminer le profil à risque du patient : activités fréquentes dans la nature, randonnée, jardinage, chasse, présence d'animaux familiers, retrait récent de tiques, etc. Le souvenir d'une morsure de tique, l'apparition de symptômes inexpliqués tels que des rougeurs cutanées, des troubles digestifs, des troubles respiratoires, des troubles cardiaques etc., peuvent aider à élaborer un diagnostic. Ainsi, après avoir analysé le profil à risque et les signes cliniques apparents, le rôle du pharmacien est d'orienter son patient vers une consultation médicale où le médecin pourra diagnostiquer la pathologie mise en jeu.

V. CONCLUSION

Le conseil officinal est d'autant plus important avec l'arrivée des beaux jours, marquant le retour des tiques (température optimale comprise entre 7 et 25°), et par conséquent le risque de transmission de nombreux pathogènes.

Les pharmaciens d'officine doivent être capables de répondre aux attentes de leur clientèle, et d'adapter leur conseil.

La tique *Ixodes ricinus* est l'espèce la plus répandue en Europe. Les habitants, les travailleurs forestiers, les voyageurs, ayant un contact étroit et prolongé dans les zones à risque doivent être informés et conseillés. Ces derniers pourront également se renseigner sur des sites Internet, tels que le Service Médical International Santé Voyage (SMI) ou bien le site de l'OMS, afin de connaître le contexte épidémique du pays à destination, les vaccins obligatoires, les mesures de précaution à suivre...

CONCLUSION

L'importance médicale des tiques n'a été réellement reconnue qu'il y a une vingtaine d'années, avec l'émergence de la maladie de Lyme. Depuis, un syndrome grippal banal estival doit faire envisager l'éventualité d'une infection par les tiques, même en l'absence de notion de morsure.

Par ailleurs, les modifications climatiques constatées ces dernières décennies, ont une influence sur l'émergence des maladies vectorielles, principalement à cause de l'impact sur le vecteur même (distribution géographique, densité de la population), favorisant les probabilités de transmission. Il est donc primordial de connaître l'écologie des tiques et les zones à risque afin de prévenir les piqûres de tiques.

Les pharmaciens officinaux font partie des professionnels de santé qui ont un rôle à jouer dans la prévention de ces maladies vectorielles. Les maladies à tiques sont souvent moins bien connues du grand public que les maladies transmises par les moustiques comme le paludisme ou la dengue. Compte tenu de l'impact en santé publique des maladies à transmission vectorielle, une sensibilisation de la population générale sur les risques liés à une piqûre de tique et sur les méthodes simples de prévention, est un vecteur de communication indispensable pour réduire l'incidence de ces maladies.

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des tiques en familles et super-familles	24
Tableau II : Les agents pathogènes transmissibles par <i>Ixodes ricinus</i>	45
Tableau III : Localisation des différentes espèces européennes pathogéniques de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato, leur hôte réservoir principal et leur symptôme clinique prédominant.....	55
Tableau IV : Les pathogènes co-transmis avec <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato par les tiques du genre <i>Ixodes</i>	59
Tableau V : Critères diagnostiques de la borréliose de Lyme	68
Tableau VI : Recommandations thérapeutiques pour les adultes	71
Tableau VII : Recommandations thérapeutiques pour les enfants.....	72
Tableau VIII : Caractéristiques des vaccins dirigés contre les virus des encéphalites à tiques disponibles en France.....	90
Tableau IX: Les manifestations aiguës et chroniques de la fièvre Q chez l'adulte	105
Tableau X : Les manifestations aiguës et chroniques de la fièvre Q chez l'enfant	107
Tableau XI : Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps.....	121
Tableau XII: Répulsifs d'imprégnation.....	122

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : L'atmosphère et ses effets radiatifs	11
Figure 2 : Les changements de distribution des populations de tiques en Suède en 1980 et en 1990	20
Figure 3: Représentation schématique coté ventral d'une tique du genre <i>Ixodides</i>	27
Figure 4 : <i>Ixodidae</i> genre <i>Ixodes</i> en vue dorsale (femelle).....	30
Figure 5 : Les quatre stases d' <i>Ixodes ricinus</i>	31
Figure 6 : ponte d' <i>Ixodes ricinus</i>	33
Figure 7 : Cycle de développement d' <i>Ixodes ricinus</i>	35
Figure 8 : Importance relative des hôtes d' <i>Ixodes ricinus</i> à ses différentes stases	37
Figure 9 : Distribution géographique, en Europe et en Afrique du Nord, de la tique <i>Ixodes ricinus</i>	38
Figure 10 : <i>Ixodes ricinus</i> femelle à l'affût.....	39
Figure 11 : Ancrage des pièces buccales de la tique dans l'épiderme.....	40
Figure 12 : Voies de transmission des agents pathogènes pour la tique <i>Ixodes ricinus</i>	42
Figure 13 : Transmission d'agents pathogènes par co-repas	43
Figure 14 : Structure et morphologie de <i>Borrelia burgdorferi</i>	53
Figure 15 : Répartition des espèces du complexe <i>Ixodes ricinus</i> responsables de la transmission de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	56
Figure 16 : Nymphe d' <i>Ixodes ricinus</i> fixée dans l'épiderme.....	57
Figure 17 : Une petite fille âgée de 2 ans, mordue par une tique 15 jours au préalable, avec un érythème migrant	61
Figure 18 : Une acrodermatite chronique atrophiante	66
Figure 19 : Distribution mondiale des sous-types Western et Eastern de l'encéphalite à tiques	78
Figure 20 : Structure du virus de l'encéphalite à tiques	81

Figure 21 : Evolution de l'encéphalite à tiques dès contraction	85
Figure 22: Distribution géographique de la fièvre Q.....	95
Figure 23 : Diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q en France	98
Figure 24: Physiopathologie de la fièvre Q	102
Figure 25 : Mode d'emploi d'un crochet tire-tique.....	124

RÉFÉRENCES INTERNET

Internet 1 : www.ipcc.ch

Internet 2 : www.maladies-a-tiques.com

Internet 3 : www.cchst.ca

Internet 4 : www.codes25.org/def.html

Internet 5 : www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/index.htm

ANNEXES



QUELLE MALADIE CHEZ L'ANIMAL ?

Épidémiologie

Espèces pouvant être infectées par *Borrelia*

- ▶ Mammifères sauvages (rongeurs, cervidés...) et domestiques (chiens, bovins, chevaux...).
- ▶ Nombreux oiseaux domestiques ou sauvages.

Distribution géographique et fréquence des cas de maladie de Lyme

Peu connue.

Transmission de la maladie de Lyme

Par morsure d'une tique du genre *Ixodes*.

Symptômes

- ▶ Chien : atteinte articulaire et musculaire avec fièvre, anorexie, apathie. L'infection peut persister de façon inapparente chez de nombreux chiens.
- ▶ Bovins : fatigue, inappétence, baisse de la production laitière (accompagnée de fièvre), puis arthrites récurrentes, boiteries ou difficultés à se lever.

MALADIE DE LYME



QUEL AGENT RESPONSABLE ?

Bactérie *Borrelia burgdorferi* dont il existe en Europe trois espèces différentes.

QUELLE MALADIE CHEZ L'HOMME ?

Épidémiologie

Transmission de la maladie de Lyme

Par morsure d'une tique (habituellement *Ixodes ricinus*) infectée, à tous ses stades de développement.

Les animaux infectés ou porteurs de tiques ne transmettent pas la maladie aux êtres humains qui les côtoient.

Fréquence des cas

En France, surtout d'avril à octobre, dans toutes les régions - à l'exception de la bordure méditerranéenne et des hautes montagnes - et principalement dans l'est de la France.

Selon les années, 5 000 à 6 000 cas estimés par an. La majorité des cas se rapporte à des activités de loisir en rapport avec les zones boisées humides (campeurs, randonneurs, ramasseurs de champignons, chasseurs...).

En Europe, tendance régulière à une augmentation du nombre de cas (Autriche, Slovaquie, Scandinavie).

La situation est mal connue dans les DOM.

Activités professionnelles à risque

Toutes celles exposant à des morsures de tiques, à l'occasion de travail en forêt, dans les buissons ou broussailles : bûcherons, sylviculteurs, poseurs de lignes, gardes-chasse...

Symptômes et évolution

Souvent sans symptôme.

La maladie peut évoluer en deux phases :

▶ Réactions initiales, localisées ou disséminées :

- Rougeur cutanée à l'endroit de la morsure de la tique, environ 1 à 6 semaines après, s'étendant progressivement et pouvant s'éclaircir au centre (érythème migrant).
- En l'absence de traitement et dans 10 % des cas, d'autres organes peuvent être atteints deux semaines à six mois après la morsure : système nerveux (atteinte des nerfs avec fourmillements, paralysie faciale, méningite...), articulations (arthrite du genou ou du coude surtout), cœur, œil ou peau avec récurrence des rougeurs ou nodule cutané souvent au niveau de l'oreille. Après des semaines ou des mois d'évolution, le plus souvent rémission spontanée mais des séquelles sont possibles.

▶ Réactions tardives (après plus d'un an d'évolution) : peuvent s'installer progressivement une atteinte chronique des articulations ou du système nerveux, ou une inflammation de la peau avec rougeur violacée épaissie puis amincissement en papier à cigarette.



QUELLES MESURES COLLECTIVES DE PRÉVENTION ?

Pour l'animal

- ▶ Retrait rapide des tiques.
- ▶ Pour les chiens, port de collier anti-tiques ou traitement acaricide préventif. Vaccin disponible.

Pour l'homme

- ▶ Formation et information des salariés :
 - Risques liés à la maladie de Lyme, hygiène, mesures de prévention.
- ▶ Mise en place de moyens appropriés, notamment :
 - Eau potable, savon, moyens d'essuyage à usage unique (essuie-tout en papier...) et trousses de première urgence (contenu défini avec le médecin du travail) : pince à écharde ou tire-tique, désinfectant).
 - Vêtements de travail et équipements de protection individuelle : appropriés, en bon état, propres et bien entretenus
- ▶ Pour l'homme, pas de vaccin disponible contre la maladie de Lyme.

QUE FAIRE QUAND ON CRAINT D'AVOIR ÉTÉ CONTAMINÉ ?

En cas de rougeur qui s'étend après morsure de tique, consulter un médecin en lui indiquant votre profession.

QUELLE CONDUITE À TENIR POUR ÉVITER D'ÊTRE CONTAMINÉ ?

- ▶ En forêt, port de vêtements couvrant bras et jambes (bas de pantalon dans les bottes), protection de la tête.
- ▶ Au printemps et en été :
 - Application sur la peau découverte d'un répulsif, à renouveler fréquemment.
 - Ponctuellement, port de tenues préimprégnées avec des produits insecticides spéciaux pour tissus.
- ▶ En fin de journée de travail, inspection soigneuse de l'ensemble du corps, particulièrement les plis (aisselle, genou, aine...), sans négliger le cuir chevelu.
- ▶ Extraction immédiate des tiques fixées à l'aide d'un tire-tique ou d'une pince à écharde. Ne pas utiliser de produits pour aider cette extraction. Plus le temps de fixation de la tique est court, plus le risque de transmission de la maladie est faible. Après extraction, désinfection du lieu de morsure.
- ▶ Surveillance de la zone de morsure pendant les semaines qui suivent.

QUEL STATUT DE LA MALADIE ?

- ▶ Santé animale : ce n'est pas une maladie animale réputée contagieuse.
- ▶ Santé publique : ce n'est pas une maladie humaine à déclaration obligatoire.
- ▶ Maladie professionnelle indemnisable : tableau n°5 bis du régime agricole, n°19 B du régime général (spirochétoses). Déclaration à faire par le travailleur ou ses ayants droit.
- ▶ *Borrelia burgdorferi* est classée dans le groupe de danger 2 (R. 231-61-1 du code du travail).

Code du travail : articles R. 231-60 à R. 231-65-3.

Arrêté du 4 novembre 2002 fixant les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4 (J.O. 13 décembre 2002).

Document élaboré avec la collaboration de Marc ARTOIS, Professeur à l'école nationale vétérinaire de Lyon.

Ministère de l'agriculture et de la pêche
Direction générale de la forêt et des affaires rurales
Direction générale de l'alimentation
Maquette DGFAR - MAG - Communication interne

Janvier 2006



ENCÉPHALITE À TIQUES



QUEL AGENT RESPONSABLE ?

Virus de l'encéphalite à tiques d'Europe centrale de la famille des *Flaviviridae*.

QUELLE MALADIE CHEZ L'ANIMAL ?

Épidémiologie

Espèces pouvant être infectées par le virus de l'encéphalite à tiques d'Europe centrale

- ▶ Mammifères sauvages (rongeurs, cervidés, sangliers, lièvres...) et domestiques (chiens, bovins, ovins, caprins, chevaux...).
- ▶ Oiseaux domestiques ou sauvages, reptiles.
- ▶ Tiques.

Distribution géographique des cas d'infection par le virus de l'encéphalite à tiques

Peu connue.

Transmission de virus de l'encéphalite à tiques d'Europe centrale

Par morsure d'une tique du genre *Ixodes*.

La tique conserve l'infection toute sa vie ; les femelles peuvent transmettre l'infection à leurs oeufs.

Symptômes

Aucun symptôme observé chez l'animal.

QUELLE MALADIE CHEZ L'HOMME ?

Épidémiologie

Transmission du virus de l'encéphalite à tiques d'Europe centrale

- ▶ Par morsure d'une tique (habituellement *Ixodes ricinus*) infectée, à tous ses stades de développement. Les animaux infectés ou porteurs de tiques ne transmettent pas la maladie aux êtres humains qui les côtoient.
- ▶ De façon exceptionnelle par consommation de lait cru ou de fromage au lait cru de chèvre ou de brebis.

Fréquence des cas

En France : situation mal connue, quelques cas diagnostiqués par an, essentiellement en Alsace, ou contractés à l'étranger, en rapport avec les activités de loisir, dans les zones boisées humides (campeurs, randonneurs, ramasseurs de champignons, chasseurs...).

En Europe : cas plus fréquents en Suisse et en Autriche. Progression de la maladie en direction de l'Europe du Nord et de l'Est.

Activités professionnelles à risque

Toutes celles exposant à des morsures de tique, à l'occasion de travail en forêt, dans les buissons ou broussailles : bûcherons, sylviculteurs, poseurs de lignes, gardes-chasse...

Symptômes et évolution

- ▶ Symptômes de "grippe estivale", une à deux semaines après la morsure.
- ▶ Puis éventuellement complications avec troubles de l'équilibre, de la conscience, altération des capacités intellectuelles ou psychiques, ou méningite.
- ▶ Séquelles neurologiques, parfois très graves : invalidité, troubles nerveux (paralysie) et psychiques.

Dans 1 à 2 % des cas, la maladie évolue vers la mort.

Il n'existe aucun traitement spécifique.



QUELLES MESURES COLLECTIVES DE PRÉVENTION ?

Pour l'animal

- ▶ Retrait rapide des tiques.
- ▶ Pour les chiens : port de collier anti-tiques ou traitement acaricide préventif.

Pour l'homme

- ▶ Formation et information des salariés.
 - Risques liés à l'encéphalite à tiques, hygiène, mesures de prévention.
- ▶ Mise en place de moyens appropriés, notamment :
 - Eau potable, savon, moyens d'essuyage à usage unique (essuie-tout en papier...) et trousse de première urgence (contenu défini avec le médecin du travail : pince à écharde ou tire-tique, désinfectant).
 - Vêtements de travail et équipements de protection individuelle : appropriés, en bon état, propres et bien entretenus.
- ▶ Vaccination : pour les personnes particulièrement exposées dans les zones connues de la maladie, sur conseil du médecin du travail.

QUELLE CONDUITE À TENIR POUR ÉVITER D'ÊTRE CONTAMINÉ ?

- ▶ En forêt, port de vêtements couvrant bras et jambes (bas de pantalon dans les bottes), protection de la tête.
- ▶ Au printemps et en été :
 - Application sur la peau découverte d'un répulsif, à renouveler fréquemment.
 - Ponctuellement, port de tenues préimprégnées avec des produits insecticides spéciaux pour tissus.
- ▶ En fin de journée de travail, inspection soigneuse de l'ensemble du corps, particulièrement les plis (aisselle, genou, aine...), sans négliger le cuir chevelu.
- ▶ Extraction immédiate des tiques fixées à l'aide d'un tire-tique ou d'une pince à écharde. Ne pas utiliser de produits pour aider cette extraction. Plus le temps de fixation de la tique est court, plus le risque de transmission de la maladie est faible. Après extraction, désinfection du lieu de morsure.

QUE FAIRE QUAND ON CRAINT D'AVOIR ÉTÉ CONTAMINÉ ?

Dans une région contaminée, en cas d'apparition des symptômes décrits suite à une morsure de tique, consulter un médecin en lui indiquant votre profession.

QUEL STATUT DE LA MALADIE ?

- ▶ Santé animale : ce n'est pas une maladie animale réputée contagieuse.
- ▶ Santé publique : ce n'est pas une maladie humaine à déclaration obligatoire.
- ▶ La maladie ne fait pas l'objet d'un tableau de maladie professionnelle à ce jour.
- ▶ Le virus de l'encéphalite à tiques d'Europe centrale est classé dans le groupe de danger 3* (R. 231-61-1 du code du travail).

Code du travail : articles R. 231-60 à R. 231-65-3.

Arrêté du 4 novembre 2002 fixant les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4 (J.O. 13 décembre 2002).

Document élaboré avec la collaboration de Marc ARTOIS, Professeur à l'école nationale vétérinaire de Lyon.

Ministère de l'agriculture et de la pêche
Direction générale de la forêt et des affaires rurales
Direction générale de l'alimentation
Maquette DGFAR - MAG - Communication interne

Avril 2006



QUEL AGENT RESPONSABLE ?
Bactérie *Coxiella burnetii*.



QUELLE MALADIE CHEZ L'ANIMAL ?

Épidémiologie

Espèces pouvant être infectées par la fièvre Q

La plupart des espèces animales. Maladie connue surtout chez les ruminants domestiques (ovins, caprins et bovins).

Distribution géographique et fréquence des cas de fièvre Q

En France : maladie probablement non négligeable, particulièrement dans les régions à forte production de petits ruminants.

Transmission de la fièvre Q

Par voie respiratoire : essentiellement par inhalation de particules contaminées par des produits d'avortement. Ces poussières peuvent transporter à distance la bactérie. Transmission possible par l'intermédiaire de tiques.

Symptômes

Généralement sans symptôme.

On peut parfois observer :

- Chez les petits ruminants : avortements, mises bas prématurées ou naissances d'animaux chétifs ;
 - Chez les bovins : métrites (infections de l'utérus), avortements, infertilité, parfois symptômes respiratoires.
- Les animaux infectés, avec ou sans symptôme, peuvent excréter la bactérie dans les produits de mise bas, les sécrétions vaginales, les déjections et le lait.

QUELLE MALADIE CHEZ L'HOMME ?

Épidémiologie

Transmission de la fièvre Q

Survie de la bactérie dans le milieu extérieur sous une forme extrêmement résistante, pouvant être transportée à grande distance, surtout par temps sec.

Contamination par voie respiratoire : inhalation de poussières contaminées par des sécrétions génitales, des placentas d'animaux infectés, par des déjections... Très rares cas de contamination par ingestion de lait.

Fréquence des cas

200 cas diagnostiqués par an, mais nombre très certainement sous-estimé.

Activités professionnelles à risque

Travail en présence d'animaux infectés ou de leur environnement souillé (litières, locaux d'élevage, véhicules de transport...) :

► Éleveurs, vétérinaires, notamment pendant les périodes de mise-bas, ouvriers d'abattoir...

► Personnel des laboratoires vétérinaires.

Les personnes sans relation directe avec ces activités peuvent être contaminées à distance par des aérosols transportant la bactérie.

Les personnes ayant une affection cardiaque et les femmes enceintes constituent des populations à risque particulier.

Symptômes et évolution

Le plus souvent sans symptôme, sinon :

- Grippe (fièvre et toux) guérissant en une dizaine de jours. Risque d'avortement chez les femmes enceintes.
- Formes chroniques : complications cardiaques chez les personnes ayant une atteinte valvulaire, et réactivation de la maladie lors d'une nouvelle grossesse.



QUELLES MESURES COLLECTIVES DE PRÉVENTION ?

Mesures générales de prévention

Hygiène générale de l'élevage

- Nettoyage et désinfection des locaux et des matériels (voir "liste des désinfectants autorisés" et "usages" sur : <http://e-phy.agriculture.gouv.fr>).
- Lutte contre les insectes.
- Stockage des déchets et cadavres animaux : sur l'emplacement réservé à l'équarrissage.

Formation et information des salariés

- Risques liés à la fièvre Q, hygiène, mesures collectives et individuelles de prévention.

Mise en place de moyens appropriés, notamment :

- Eau potable, savon, moyens d'essuyage à usage unique (essuie-tout en papier...) et trousse de première urgence (contenu défini avec le médecin du travail).
- Armoires-vestiaires distinctes (vêtements de ville/vêtements de travail), pour éviter la contamination des effets personnels.
- Vêtements de travail et équipements de protection individuelle : appropriés, en bon état, propres et bien entretenus.

En cas de maladie animale

Renforcement de l'hygiène de l'élevage.

- Isolement des animaux malades et au moment de la mise bas.
- Elimination des placentas et des avortons (déclaration d'avortement).
- Mise en place d'un traitement curatif (si conservation des animaux).
- Accès au lieu d'isolement des animaux et à l'élevage : limité aux professionnels indispensables.
- Lavage et désinfection des sites contaminés, et des matériels de service réutilisables (bactéricide autorisé).
- Vaccination possible des animaux infectés : limite les risques d'avortement et de contamination de l'environnement.
- Traitement thermique du lait.
- Traitements des effluents : la bactérie *Coxiella* est excrétée dans les déjections. Fumier : bâchage, compostage ou inactivation chimique par cyanamide calcique.

QUE FAIRE QUAND ON CRAINT D'AVOIR ÉTÉ CONTAMINÉ ?

En cas d'apparition d'une "grippe" chez des personnes travaillant en contact avec les ruminants, particulièrement si l'infection de l'élevage est connue, consulter votre médecin en lui indiquant votre profession.

QUELLE CONDUITE À TENIR POUR ÉVITER D'ÊTRE CONTAMINÉ ?

Réduire les sources de contamination possibles

- Déjections animales : éviter l'utilisation de jets d'eau à très haute pression, porter des gants, des bottes...
- Mises bas, manipulation de cadavres ou de déchets animaux : porter des gants étanches.

Respecter les règles d'hygiène

- Se laver les mains (eau potable et savon) systématiquement :
 - Après contact avec les animaux, les déchets ou les déjections animales.
 - Avant les repas, les pauses, en fin de journée de travail.
 - Ne pas boire, manger, fumer... sur les lieux de travail.
 - Si plaie : laver, savonner, puis rincer. Désinfecter, et recouvrir d'un pansement imperméable.
 - Vêtements de travail, gants, bottes : nettoyer régulièrement.
 - En fin de journée de travail : changer de vêtements.
- Femmes enceintes ou susceptibles de l'être : la participation aux mises-bas peut compromettre le bon déroulement de la grossesse.

De plus, quand la maladie animale est mise en évidence

- Respecter les mesures collectives de lutte en cas de maladie animale.
- Renforcer les précautions générales et notamment les mesures d'hygiène.
- Interdire la présence de femme enceinte au contact des animaux et des produits souillés.
- Les produits de mise bas et les litières contiennent de nombreuses *Coxiella*. Leur manipulation nécessite le port de masque de protection respiratoire jetable FFP2 ou FFP3.
- Pour les services d'équarrissage :
 - Information des risques liés à la fièvre Q dans l'élevage : identification des cadavres ou des conteneurs.
 - Port d'équipements de protection individuelle, consignes d'hygiène comme ci-dessus, changement de tenue avant de pénétrer dans le véhicule.

QUEL STATUT DE LA MALADIE ?

- Santé animale : ce n'est pas une maladie réputée contagieuse.
- Santé publique : ce n'est pas une maladie humaine à déclaration obligatoire.
- Maladie professionnelle indemnisable : tableau n°49 B du régime agricole et tableau n°53 B du régime général. Déclaration à faire par le travailleur ou ses ayants droit.
- *Coxiella burnetii* est classée dans le groupe de danger 3 (R. 231-61-1 du code du travail).

Code du travail : articles R. 231-60 à R. 231-65-3.

Arrêté du 4 novembre 2002 fixant les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4 (J.O. 13 décembre 2002).

Document élaboré avec la collaboration de Barbara DUFOUR, Maître de conférences à l'école nationale vétérinaire d'Alfort

Ministère de l'agriculture et de la pêche
Direction générale de la forêt et des affaires rurales
Direction générale de l'alimentation
Maquette DGFAR - MAG - Communication interne

Septembre 2005

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ARENDT V, STEIL S.

Vaccination contre l'encéphalite à tiques centre-européenne

Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène, Section des Maladies Transmissibles,
avril 2007, 1-5

2. ASSOUS M.V.

Borréliose de Lyme

Cahier de formation Bioforma, 2005 ; 34, 27-34

3. BANZHOF A, BROKER M, ZENT O.

Protection against tick-borne encephalitis (TBE) for people living in and travelling to TBE-endemic areas

Travel Medicine and Infectious Disease, 2008, 1-11

4. BARRET PN et al.

Tick-borne encephalitis virus vaccine

Vaccine, 4ème édition

5. BEGON E.

Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 422-434

6. BOULANGER N.

Quelles mesures de prévention primaire peut-on proposer pour éviter une borréliose de Lyme ?

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 456-462

7. BOYARD C.

Facteurs environnementaux de variation de l'abondance des tiques *Ixodes ricinus* dans des zones d'étude modèles en Auvergne

Thèse Epidémiologie animale, Clermont-Ferrand, 2007

8. BOYE T.

Sur quels éléments cliniques, épidémiologiques et biologiques faut-il évoquer la maladie de Lyme ? Aspects dermatologiques et ophtalmologiques au cours de la maladie de Lyme

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, S175-S188

9. CALLARY E, WARD B. membres du comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV)

Déclaration sur l'encéphalite à tiques

Relevé des maladies transmissibles du Canada, 2006 ; vol 32, DCC-3

10. CHASTEL C.

Changements climatiques et maladies infectieuses

La Lettre de l'Infectiologue, décembre 2006, Tome XXI, N°6,

11. CHRISTMANN D, HANSMANN Y, ERHART A, WARTER J-M, JAULHAC B.

Et le Groupe de Recherche et d'Etude des Infections Transmises par les Tiques en Alsace (GREITTA)

Aspects cliniques des manifestations neurologiques au cours de la borréliose de Lyme

Médecine et Maladies Infectieuses, 1998 ; 28, N° Spécial : 354-8

12. CUTLER S.J, BOUZID M, CUTLER R.R.

Q fever

Journal of Infection, 2007; 54, 313-318

13. DANIELS T.J, FISH D.

Effect of deer exclusion on the abundance of immature *Ixodes scapularis* parasitizing small and medium-sized mammals

Journal of Medical Entomology, 1995; 32 (1): 5-11

14. DEGEILH B.

Données fondamentales à la base des mesures préventives

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 360-367

15. Direction Générale de la Santé et le Comité Technique des Vaccinations

La vaccination contre l'encéphalite à tiques

Guide des vaccinations, Edition INPES, 2006

16. DUVALLET G.

Parasites, vecteurs de pathogènes et changements climatiques

Hydroécologie Appliquée, 2006, Tome 15, 87-96

17. EVISON J, AEBI C, FRANCIOLI P, PETER O, BASSETTI S, GERVAIX A, ZIMMERLI S, WEBER R.

Borréliose de Lyme 1^{ère}, 2^{ème}, et 3^{ème} partie

Revue Médicale Suisse, 2006 ; 2, 919-40

18. FERGUSON A.

Appauvrissement de l'ozone et changement climatique : des problèmes liés

Rapport de l'Environnement Canada, 2001, 1-28

19. FIKRIG E, PAL U.

Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host

Microbes and Infection , 2003 ; 5, 659-666

20. FRIGON M, MATTE V.

Les armes de répulsion massive contre les vecteurs d'infection. Un tour d'horizon de l'arsenal

Le Médecin du Québec, février 2008 ; vol. 43 (2), 43-50

21. GEORGE J-C, CHASTEL C.

Les syndromes grippaux estivaux et infections transmises par la tique *Ixodes ricinus*

Spectra Biologie, 2004, n°142, 30-35

22. GILOT B, PAUTOU G, MONCADA E, AIN G.

Première contribution à l'étude écologique d'*Ixodes ricinus* dans le Sud-Est de la France
Acta Tropica, 1975 ; 32 : 355-81

23. GITHEKO K, LINDSAY S, CONFALONIERI U, PATZ J.

Changement climatique et maladies à transmission vectorielle: une analyse régionale
Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 2001 ; Recueil d'articles N° 4, 62-72

24. GRANDADAM M.

Surveillance et diagnostic des arboviroses en France métropolitaine
Revue Francophone des Laboratoires, novembre 2007, n°396, 75-84

25. GRASSE PP, POISSON RA, TUZET O.

Invertébrés
Traité de Zoologie, 1970, tome 1, Masson Editeurs

26. GRITSUN T.S, LASHKEVICH V.A, GOULD E.A.

Tick-borne encephalitis
Antiviral Research, 2003; 57, 129-146

27. GUIGUEN C, DEGEILH B.

Les tiques d'intérêt médical: Rôle vecteur et diagnose de laboratoire
Revue Française des Laboratoires, décembre 2001 ; n°338, 49-57

28. GUY N.

Maladie de Lyme : bases fondamentales à l'origine des mesures préventives, mesures de prévention primaire et secondaire
Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 381-393

29. HAGLUND M. et al.

Vaccine, 2003, 21 : S1/11-18

30. HANSMANN Y.et al.

Tick-borne encephalitis in eastern France

Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 2006; 38, 520-526

31. HAYES EB, PIESMAN J.

How can we prevent Lyme disease?

New England Journal of Medicine, 2003; 348, 2424-30

32. HOLZMANN H.

Diagnosis of tick-borne encephalitis

Vaccine, 2003, S1/36-S1/40

33. HOVIUS J, VAN DAM A, FIKRIG E.

Tick-host-pathogen interactions in Lyme borreliosis

Trends in Parasitology, Vol.23, No.9, 434-438

34. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (InVS)

Les zoonoses en France

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, juillet 2006, n°27-28, 195-209

35. JAULHAC B, PIEMONT Y, MONTEIL H.

Diagnostic biologique des infections à *Borrelia burgdorferi*

Médecine et maladies infectieuses, 1998 ; 28, N° Spécial : 373-5

36. JAUSSAUD R, MAGY N, STRADY A, DUPOND J.L, DEVILLE J.F.

L'encéphalite virale à tiques

Revue Médicale Interne, 2001 ; 22 :542-8

37. KAABIA N, LETAIEF A.

La fièvre Q en Tunisie

Pathologie Biologie, 2008, 1-5

38. KUNZE U.

Is there a need for a travel vaccination against tick-borne encephalitis?

Travel Medicine and Infectious Disease, 2008, 1-4

39. KUNZE C, HEINZ F.X.

Tick-borne encephalitis, Editorial

Vaccine 21, 2003, S1/1-S1/2

40. LAISKONIS A, MICKIENE A.

Encéphalite à tiques en Europe de l'Est

Médecine et maladies infectieuses, 2002 ; 32 : 203-11

41. LINDGREN E, JAENSON G.T T.

Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures

Rapport de World Health Organization Regional Office for Europe (EUR/04/5046250), 2006, 1-35

42. LIPSKER D.

Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 540-547

43. MARVAL de F.

L'encéphalite à tiques

Informations scientifiques, mai 2000, 1-0, 1-2

44. McMICHAEL AJ, WOODRUFF RE, HALES S.

Climate change and human health : present and future risks

Lancet, 2006; 367, 859-69

45. MENDONCA F.

Réchauffement global et santé : Aspects généraux et quelques particularités du monde tropical

Annales de l'Association Internationale de Climatologie, 2004 ; volume 1, 157-175

46. MILLION M, LEPIDI H, RAOULT D.

Fièvre Q: actualités diagnostiques et thérapeutiques

Médecine et maladies infectieuses, 2008, 1-13

47. O'CONNELL S.

Lyme borreliosis

Bacterial Infections, Medicine, 2005, 33: 5, 106-109

48. OMS EUROPE

Impact sanitaire des changements climatiques: comment réagir dès maintenant aux nouvelles menaces?

Aide-mémoire EURO, 2005, p.1-4

49. ORNETTI P, TAVERNIER C, MAILLEFERT J-F.

Arthrites de la maladie de Lyme : diagnostic et traitement

Revue du Rhumatisme, 2006 ; 73, 351-356

50. PAROLA P, RAOULT D.

Changements climatiques et maladies bactériennes

Archives de pédiatrie, 2004 ; 11, 1018-1025

51. PATEY O.

Borréliose de Lyme : mesures préventives secondaires après piquûre de tiques

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, 446-455

52. PEREZ-EID C.

Les tiques : identification, biologie, importance médicale et vétérinaire

Collection Lavoisier, 2007

53. PEREZ-EID C.

Hypothèse actuelle pouvant expliquer la différence de distribution géographique de deux maladies transmises en Europe par la même tique vectrice *Ixodes ricinus*

Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2008, Tome 161, N°2, 127-130

54. PEREZ-EID C, GILOT B.

Les tiques: cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte

Médecine et maladies infectieuses, 1998 ; 28, N° Spécial : 335-43

55. POUREL J.

Le diagnostic clinique des manifestations articulaires et musculaires de la borréliose de Lyme

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37 , 523-531

56. RAND P.W, LUBELCZYK C, HOMAN M.S, LACOMBE E.H, SMITH Jr. R.P.

Abundance of Ixodes scapularis after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme Disease

Journal of Medical Entomology, 2004; 41 (4), 779-84

57. RAOULT D et al.

Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections

Medicine, 2000; 79(2), 109-23

58. RAOULT D, MARRIE T.J, MEGE J.L.

Natural history and pathophysiology of Q fever

Lancet of Infectious Disease, 2005 ; Vol.5, 219-26

59. RICHET H, RAOULT D.

La surveillance de la fièvre Q en France

Autres zoonoses et encéphalopathies subaiguës spongiformes

Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003, 1-7

60. RICHTER D, SCHLEE B.D, ALLGOWER R, MATUSCHKA F-R.

Relationships of a Novel Lyme Disease Spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov., with Its hosts in Central Europe

Applied and Environmental Microbiology, novembre 2004; 70 (11), 6414-6419

61. RIPERT C.

Epidémiologie des maladies parasitaires : Affections provoquées ou transmises par les arthropodes

Collection Lavoisier, 2007

62. RODOLAKIS A.

Q fever, state of art: Epidemiology, diagnosis and prophylaxis

Small Ruminant Research, 2006, 62, 121-124

63. ROSA P.A, TILLY K, STEWART P.E

The burgeoning molecular genetics of the Lyme disease spirochaete

Nature Reviews Microbiology, 2005; 3, 129-143

64. ROUSSET E, RUSSO P, PEPIN M, RAOULT D.

Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France

Médecine et Maladies Infectieuses, 2001; 31 (2), 233-246

65. SOOD S.K.

Lyme disease

Pediatric Infectious Disease Journal, 1999; 18, 913-25

66. SORGE F, et al.

Protection antivectorielle de l'enfant: insecticides et insectifuges

Archives de pédiatrie, 2007 ; 14, 1442-1450

67. SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

16^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la SPILF

Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives

Médecine et maladies infectieuses, 2007 ; 37, S153-S174

68. STAFFORD 3rd K.C.

Reduced abundance of *Ixodes scapularis* with exclusion of deer by electric fencing

Journal of Medical Entomology, 1993; 30 (6), 986-96

69. SUSS J.

Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines
Vaccine, 2003, S1/19-S1/35

70. TERHEGGEN U, LEGGAT P.A.

Clinical manifestations of Q fever in adults and children
Travel Medicine and Infectious Disease, 2007; 5, 159-164

71. THORSELL W, MIKIVER A, TUNON H.

Repelling properties of some plant materials on tick *Ixodes ricinus*
Phytomedicine, 2006; 13, 132-4

72. WAAG D.M.

Coxiella burnetii: Host and bacterial responses to infection
Vaccine, 2007; 25, 7288-7295

73. WILSON M.L.

Reduced abundance of adult *Ixodes dammini* following destruction of vegetation
Journal of Economic Entomology, 1986; 79 (3), 693-6

74. ZWAHLEN A. et al.

La borréliose de Lyme
Document-Département Médecine Interne et des maladies infectieuses, Hôpital de St-Loup
Orbe, 1999, dernière révision mai 2008

LAVEIX Charlotte, Marie

PRINCIPALES MALADIES TRANSMISES PAR LES IXODIDÉS

Résumé de la thèse :

Avec environ 850 espèces recensées dans le monde, dont 41 en France, les tiques jouent un rôle majeur en épidémiologie humaine. Ces acariens sont des arthropodes hématophages, capables de transmettre de nombreux agents pathogènes, ce qui les classe parmi les vecteurs les plus importants capables d'infecter l'Homme. La maladie de Lyme, l'encéphalite à tiques et la fièvre Q sont les principales maladies transmises par les tiques du genre *Ixodes*. Leur incidence est croissante en Europe et les causes sont multifactorielles. Le changement climatique, aujourd'hui fait incontestable, a sa part de responsabilité dans les modifications de distribution de ces maladies vectorielles. Les mesures préventives s'avèrent donc essentielles pour combattre ces dernières, et le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, y a un rôle important à jouer.

MOTS-CLÉS : tique, maladie de Lyme, encéphalite à tiques, fièvre Q, réchauffement climatique, mesures préventives

JURY :

Président : Madame Sylvie PIESSARD, Professeur de Chimie Organique et Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : Monsieur Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie et Mycologie médicale à la faculté de Pharmacie de Nantes
Madame Florence BODIC, Pharmacien d'officine, 1, place René Bouhier, 44 100 Nantes

Charlotte LAVEIX, 32 rue Alexandre Dumas, 44 000 Nantes