

TIQUES, MALADIE DE LYME ET AUTRES MALADIES À TIQUES



PRESSE **Dossier**

Ixodes ricinus à l'affût sur la végétation.
© Inra, Chloé Boyard



PORTRAITS DE TIQUES

04

- UNE TIQUE... DES TIQUES : LES PRINCIPALES ESPÈCES DE TIQUES VECTRICES D'AGENTS PATHOGÈNES EN FRANCE
- LE PATHOBIOME, « UN CONCEPT NOUVEAU ET PARTAGÉ » EN SANTÉ DES PLANTES, DE L'HOMME ET DE L'ANIMAL
- L'INRA ET LES RECHERCHES SUR LES TIQUES

LES SCIENCES PARTICIPATIVES POUR COMPRENDRE ET PRÉVENIR LES MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES

12

- CiTIQUE, UN PROJET DE SCIENCE PARTICIPATIVE
- LYMESNAP : LA SCIENCE EMBARQUE LE CITOYEN DES COMBRAILLES

MIEUX CONNAÎTRE LES TIQUES ET LES BACTÉRIES TRANSMISES, DIAGNOSTIQUER LES MALADIES

16

- OHTICK ! UN PROJET DE RECHERCHE DÉDIÉ AU DIAGNOSTIC DES MALADIES À TIQUES
- UN POINT SUR *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, LA « TIQUE DU CHENIL » DANS LE SUD DE LA FRANCE
- DES RÉSULTATS MARQUANTS

LES FACTEURS DÉTERMINANTS LA RÉPARTITION ET L'ABONDANCE DE TIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

23

- PROJETS CC-EID ET CLIMATICK : CHANGEMENT CLIMATIQUE ET RISQUE D'ÉMERGENCE DE MALADIES INFECTIEUSES TRANSMISES PAR LES TIQUES
- PRÉVENIR LES PIQÛRES, LE MEILLEUR MOYEN D'ÉVITER LA TRANSMISSION : VERS UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DE LA DISTRIBUTION DES TIQUES ET DES SITUATIONS À RISQUE D'EXPOSITION
- D'AUTRES RÉSULTATS

LUTTER CONTRE LES TIQUES ET LES MALADIES QU'ELLES TRANSMETTENT

30

- VACCIN ANTI-TIQUES
- XENOBIO-TICK: SÉQUENCER LE TRANSCRIPTOME DES TIQUES POUR LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ACARICIDES



Ixodes ricinus
© Inra, Bernard Chaubet

PORTRAITS DE TIQUES

On trouve des tiques absolument partout dans le monde. 869 espèces différentes sont à ce jour recensées. Les scientifiques de l'Inra les étudient pour leur rôle dans la transmission de maladies, en particulier la maladie de Lyme. Au niveau mondial, les tiques sont le deuxième vecteur de maladies pour l'Homme et le premier chez l'animal.

Différents stades de la tique *Ixodes ricinus* : larve, adulte femelle et mâle

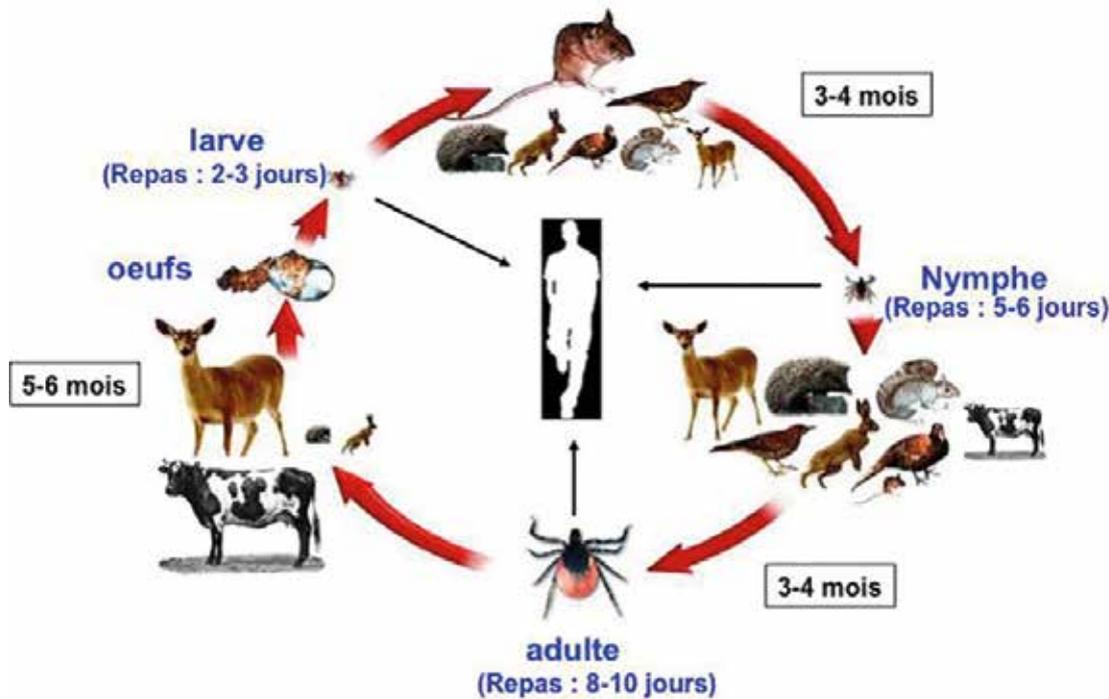
La tique est un arthropode hématophage. Elle se nourrit de sang et a 3 stades de développement : larve, nymphe, adulte mâle et femelle. Les larves, nymphes et femelles piquent l'Homme ou les animaux. En France, plusieurs espèces ont une grande importance en santé publique et vétérinaire. *Ixodes ricinus*, agent de la maladie de Lyme, est l'espèce la plus importante : elle est la plus représentée en France et elle transmet la plus grande variété de microbes qui sont responsables de maladies. Elle aime les forêts, jardins, prairies, pâtures avec animaux (vaches, chevaux). Ses saisons préférées sont le printemps et l'automne.

Les bordures de sentiers fréquentés par les animaux domestiques (chevaux notamment) et les randonneurs sont susceptibles d'héberger un nombre parfois élevé de tiques.
© Magalie René-Martellet



La tique mange sur tout ce qui bouge !

Ses hôtes, sur lesquels la tique prend son repas sanguin, sont les animaux sauvages : oiseaux, petits rongeurs, gros mammifères - sangliers, cervidés et les animaux domestiques - bovins, ovins, chevaux, chiens, chats . . .



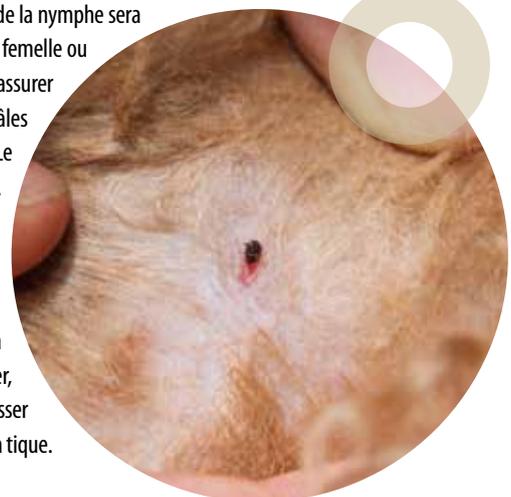
Les tiques ont un cycle complexe, avec plusieurs hôtes successifs. Modifié d'après Gray et Nernario.

© Inra

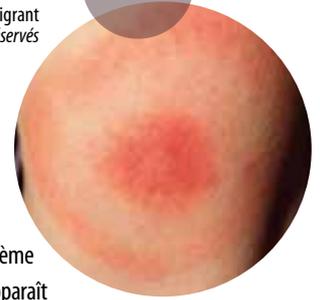
Repas de sang

Imaginez : la faim tiraille une larve dans le sol. Elle grimpe donc sur un brin d'herbe et se met à l'affût attendant qu'un hôte passe à côté d'elle. Elle le détecte grâce à un système de repérage, l'organe de Haller, des capteurs de gaz carbonique situés sur sa première paire de pattes. Elle se jette alors sur l'animal ou l'Homme pour prendre son repas sanguin. Il peut durer longtemps, deux à trois jours. Une fois gorgée (le volume d'une larve peut se multiplier par 50), elle se détache, tombe dans la végétation pour retrouver l'humidité dont elle a besoin, et mue pour devenir une nymphe. Le cycle recommence. Le repas de la nymphe sera encore plus long, à savoir une semaine. Puis la nymphe tombe, mue pour donner un adulte (une femelle ou un mâle). Chez les adultes, seule la femelle prend son repas sanguin, le mâle n'est là que pour assurer l'accouplement. Mais les femelles ont besoin d'être fécondées pour faire des repas complets. Mâles et femelles s'accouplent donc soit avant la fixation de la femelle, soit pendant le repas de sang. Le repas terminé, ils tombent. La femelle pond ses œufs dans la végétation. Elle meurt, le mâle aussi.

La piqûre d'une tique est indolore car la tique injecte des substances anesthésiantes dans la peau. Elle peut rester accrochée à son hôte et se gorger de sang pendant plusieurs jours . . . La tique n'a ni yeux ni tête mais est pourvue d'un rostre, un dard qui pénètre la peau comme un harpon. En même temps que les substances anesthésiantes, la tique sécrète une sorte de colle qui l'aide à maintenir le dard à l'intérieur de la peau. Voilà pourquoi il ne faut pas tirer sur la tique pour l'enlever, car ainsi on risque d'arracher les pièces buccales du reste du corps de l'acarien. Il faut tourner, dévisser la tique (avec un tire-tiques ou avec ses doigts) et désinfecter le site de piqûre après avoir enlevé la tique.



Erythème migrant
Droits réservés



Transmission des microbes

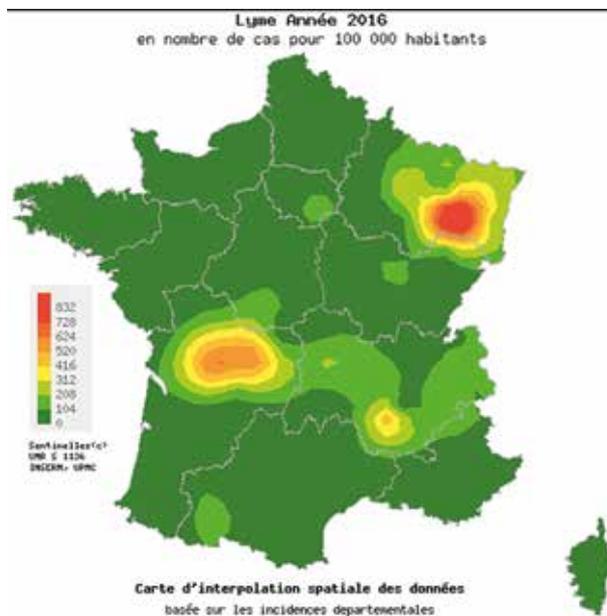
Dans le cas de la maladie de Lyme, la larve au cours de son premier repas sanguin s'infecte elle-même par des microbes véhiculés par son hôte. Elle transmet ensuite ses microbes au deuxième hôte (animal ou homme) sur lequel elle se nourrit et va ainsi pouvoir transmettre des maladies. La faune sauvage, en particulier les rongeurs et les oiseaux, mais aussi les cervidés jouent un rôle important dans le cycle des tiques et des maladies à tiques parce qu'ils peuvent nourrir un très grand nombre de tiques (grands mammifères) ou héberger les microbes que les tiques transmettent. Un chevreuil peut « héberger » jusqu'à plusieurs centaines de tiques. Les tiques sont des vecteurs car elles véhiculent et transmettent les microbes de la faune sauvage à l'Homme ou l'animal.

Parmi les maladies transmises par les tiques chez l'Homme, deux sont bien connues des médecins : l'encéphalite à tique, très fréquente en Europe du Nord-est (quelques cas par an en France). La deuxième est la maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme, impliquant au moins cinq espèces de bactéries appartenant au complexe *burgdorferi* s.l. Quelques jours après la piqûre

de tique et la transmission des *Borrelia*, un érythème migrant (halo rouge caractéristique sur la peau) apparaît autour du point de morsure et s'étend. À ce stade, un traitement

Le nombre de cas est estimé à plus de 54 000 en 2016 par Santé Publique France (SPF)

antibiotique permet d'enrayer la maladie. En l'absence de traitement, la maladie peut provoquer des atteintes cutanées, musculaires, neurologiques et articulaires pouvant être très invalidantes. D'où l'importance d'un diagnostic rapide après une piqûre par des tiques. La maladie de Lyme n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Le nombre de cas est estimé à plus de 54 000 en 2016 par Santé Publique France (SPF).



En 2016

Incidence annuelle

Env. 84 cas pour 100 000 habitants
54 647 cas par an

Disparité régionale

Polymorphisme clinique du diagnostic

(sur 1 222 cas - CNR 2006-2009)

- Erythème migrant : 85%
- Atteintes articulaires : 5%
- Atteintes neurologiques : 3%

D'après les données de Santé Publique France, Réseau Sentinelles et CNR Borrelia.
© Inra



UNE TIQUE... DES TIQUES : LES PRINCIPALES ESPÈCES DE TIQUES VECTRICES D'AGENTS PATHOGÈNES EN FRANCE

Le territoire français est caractérisé par des climats et des régions contrastés. Du bassin méditerranéen aux régions montagneuses, la diversité des paysages a permis l'installation et la colonisation des milieux naturels par plusieurs espèces de tiques. Chaque espèce est capable d'héberger et de transmettre un ou plusieurs agents pathogènes à l'homme et aux animaux.

Etat des lieux sur les principales espèces de tiques présentes sur le territoire français*.

Les connaissances sur la distribution des espèces restent incomplètes. La plupart sont présentes depuis très longtemps sur le territoire français, d'autres ont été plus récemment décrites. Les modifications du milieu, du climat et les déplacements humains et animaux sont susceptibles d'entraîner une modification de la distribution de ces espèces dans le futur.

La tique la plus représentée sur le territoire français est l'espèce *Ixodes ricinus*. Elle est présente principalement en forêt. C'est le vecteur des agents de la maladie de Lyme mais aussi d'autres agents pathogènes (bactéries, virus ou parasites) à l'homme et aux animaux.

Les tiques du genre *Dermacentor* (*reticulatus* et *marginatus*) présentent une aire de distribution assez similaire aux tiques du genre *Ixodes*. On les retrouve dans les milieux plus ouverts que les *Ixodes*, souvent à l'affût sur les bordures des chemins ou en lisières de forêt.

Les tiques du genre *Ixodes* et du genre *Dermacentor* ont besoin de fraîcheur et d'humidité pour se développer et survivre. Elles sont donc présentes sur la quasi-totalité du territoire, à l'exception du climat méditerranéen peu favorable à leur développement.

En climat méditerranéen, on trouvera d'autres espèces de tiques, plus adaptées à la chaleur et à la sécheresse : les tiques du genre *Rhipicephalus* et du genre *Hyalomma*.

Les espèces les plus répandues dans le bassin méditerranéen français sont *Rhipicephalus sanguineus s.l.* et *Rhipicephalus bursa*. [Cf. p.19].

Des travaux réalisés depuis 2007 dans le Sud de La France (en Camargue notamment) suggèrent l'installation dans cette région de populations de *Hyalomma marginatum* ; espèce habituellement décrite plus au Sud, en Espagne notamment.



Tiques *Dermacentor* à l'affût.
© Magalie René-Martellet

Reference biblio (pour *Hyalomma*): Vial L, Stachurski F, Leblond A, Huber K, Vourc'h G, René-Martellet M, et al. Strong evidence for the presence of the tick *Hyalomma marginatum* Koch, 1844 in southern continental France. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016.

*Des fiches synthétiques sur les principales espèces de tiques présentes en France et d'intérêt médical ont été réalisées par des chercheurs du groupe « tique et maladie à tique » pour enrichir l'application « Signalement Tiques » du projet CITIQUE téléchargeables sur www.citique.fr



Les agents pathogènes transmis par les tiques en France

Espèces de tiques	Agents pathogènes	Maladies	Hôtes	Réservoirs
<i>Ixodes Ricinus</i>	<i>Borrelia burgorferi sensu lato</i>	Maladie de Lyme	Homme, bétail, cheval, chien	Rongeur, reptile, oiseau
	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasmose	Homme, bétail, chèvre, mouton	Rongeur, ruminants
	<i>Babesia spp.</i>	Babésiose	Homme, bétail	Chevreuil, rongeur, bétail
	<i>Coxiella burnetii</i>	Fièvre Q	Homme, chèvre, mouton	Rongeur
	<i>Bartonella spp.</i>	Bartonellose	Homme, bétail, chien	Rongeur, chat, bétail
	<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie	Homme, rongeur, mouton, chèvre	Lièvre
<i>Demacentor</i>	Thick-borne encephalitis	TBE	homme, chien	Rongeur
	<i>Anaplasma ovis</i>	Anaplasmose	Chèvre, mouton	Inconnu
	<i>Babesia spp</i>	Babésiose	Cheval, chien	Cheval
	<i>Theileria equi</i>	Theilériose	Cheval	Inconnu
	<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA	Homme	Inconnu
	<i>Anaplasma marginale</i>	Anaplasmose bovine	Bétail	Bétail
<i>Haemaphysalis spp.</i>	<i>Babesia spp.</i>	Babésiose	Homme, peut-être bétail, chien	Inconnu
	<i>Theileria spp.</i>	Theilériose	Bétail	Inconnu
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Rickettsia conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Homme	Chien ?
	<i>Ehrlichia canis</i>	Ehrlichiose	Chien	Chien
	<i>Babesia vogeli</i>	Babésiose	Chien	Chien
	<i>Hepatozoon canis</i>	Hepatozoonose	Chien	Chien

LE PATHOBIOME

« Un concept nouveau et partagé » en santé des plantes, de l'Homme et de l'animal

Le pathobiome est nouveau concept conçu en 2013 par un groupe de chercheurs à l'Inra. Il est issu d'une réflexion commune entre spécialistes de la santé des animaux, des plantes, de l'Homme et de l'environnement. Il s'agit d'étudier l'agent pathogène au sein de son écosystème microbien et les interactions qu'il y développe. Cette approche globale et proche de la réalité nécessite de la multidisciplinarité et des techniques de séquençage à haut débit.

Le principe consiste à prélever un échantillon dans l'environnement que l'on souhaite étudier (fragment végétal, intestinal, broyat d'insectes ou d'acariens mais aussi échantillons du sol, ...). L'ADN ou l'ARN sont ensuite extraits, suivant les analyses souhaitées, puis séquencés. Les données brutes sont ensuite analysées avec les outils de bio-informatique et de statistiques. L'environnement microbien de l'agent pathogène et certaines de ses fonctions sont alors caractérisées.

Dans le domaine des maladies transmises par les tiques, cette notion de pathobiome a permis de mettre en évidence l'étendue des micro-organismes présents dans les tiques. Ceux qui sont pathogènes, ceux qui ne le sont pas. Nous avons également ainsi montré que les tiques sont souvent multi-infectées. Il reste à identifier si ces co-infections se retrouvent chez les malades piqués par des tiques. Et quelles sont leurs implications sur les symptômes.



© Inra



L'INRA ET LES RECHERCHES SUR LES TIQUES

L'Inra travaille sur la thématique des tiques et des maladies transmises depuis le début des années 2000. Ses travaux sont réalisés principalement dans quatre unités, unités mixtes de recherche avec les écoles vétérinaires (ENVAfort, VetAgro Sup et Oniris), l'Anses et le Cirad. Les tiques et les maladies à tiques représentent pour l'Inra et ses partenaires des enjeux en santé vétérinaire, santé publique et vis à vis des changements environnementaux.

L'agriculture impacte les maladies transmises par les tiques à travers plusieurs mécanismes. Tout d'abord, les animaux de productions (bovins, ovins, ...) peuvent être utilisés par les tiques pour leurs repas sanguins (le nom vernaculaire d'*Ixodes ricinus* pour les anglais est « sheep tick »), notamment lorsque les pâtures jouxtent des milieux favorables aux tiques (comme les haies ou les boisements). Par ailleurs, la plupart des maladies à tiques étant zoonotiques, ces mêmes animaux de production peuvent être des hôtes plus ou moins compétents pour la multiplication d'agents pathogènes transmis par les tiques (donc avec un effet « d'amplification » ou au contraire « de dilution »). Enfin, l'agriculture, en régissant l'agencement dans l'espace des différents biotopes plus ou moins favorables aux tiques et à leurs hôtes au sein de nos agro-écosystèmes (paysages), module les probabilités de rencontre entre les tiques et les hôtes sauvages ou domestiques ainsi que l'homme et donc l'épidémiologie de ces maladies.

Une santé pour tous : homme, animaux et environnement

Les études récentes montrent une augmentation rapide de l'impact des maladies transmises par les tiques sur la santé humaine et animale en Europe. Différents facteurs comme l'augmentation des surfaces forestières, la réduction de la biodiversité et l'augmentation des températures sont impliqués dans cette recrudescence. De nombreux agents pathogènes transmis par ces tiques n'ont été découverts que très récemment. Ces agents pathogènes circulent entre les populations animales (sauvages ou domestiques) et humaines, grâce à quelques espèces de tiques peu spécialisées qui se nourrissent indifféremment sur les reptiles, les oiseaux et les mammifères. Les maladies transmises par les tiques sont donc complexes et relèvent typiquement d'une approche *One Health-EcoHealth*, tant la santé humaine, animale et environnementale y sont intriquées.

En Europe et en Amérique du Nord, ces maladies, et notamment l'emblématique maladie de Lyme, sont en constante augmentation. Ces maladies convoient une très forte charge émotionnelle dans les sociétés occidentales où les citoyens s'inquiètent de cette recrudescence et interpellent les gouvernements et les services de santé. Il n'existe pas de vaccin contre la maladie de Lyme. Dans ce contexte, l'Inra et ses partenaires explorent des voies alternatives basées sur l'écologie des écosystèmes (*ecosystem-based management*) et l'intégration de différentes approches complémentaires (IPM : *integrated pest management*). Un premier pas est de déterminer les zones à risque le plus élevé pour que les gestionnaires des espaces naturels puissent mettre en place des mesures de gestion modifiant soit la densité des tiques infectées (danger), soit la probabilité de contact avec les visiteurs (exposition). La détection de ces zones à risque nécessite un système de surveillance efficace. La seconde étape est d'expérimenter différentes mesures de gestion en mobilisant des actions complémentaires, avec le raisonnement qu'aucune action prise isolément est vraiment efficace, mais que l'ensemble des actions est efficace. Ces mesures de gestion sont basées sur les connaissances scientifiques et les connaissances grises (dires d'experts et observations citoyennes).



Observation en laboratoire de tique (*Ixodes ricinus*) au stade de nymphe (de couleur noire, 1 à 2,5 mm). On remarque les mues (de couleur claire) résidus de la métamorphose des larves en nymphes.
© Inra, Bertrand Nicolas

Les principales unités Inra travaillant sur les tiques :

Biologie Epidémiologie et Analyse de Risque en Santé Animale (BIOPAR) à Nantes : écologie des tiques, dynamique et génétique des populations de tiques, génomique, Biologie évolutive, Ecologie des communautés, Infectiologie, Modélisation

Biologie Moléculaire et Immunologie Parasitaires et Fongiques (BIPAR) à Maisons-Alfort : écologie de la santé, épidémiologie moléculaire, microbiome, outils de diagnostic, vaccin anti-tiques, microbiologie, entomologie, virologie, biologie moléculaire, écologie microbienne, compétence vectorielle, biologie, physiologie des tiques

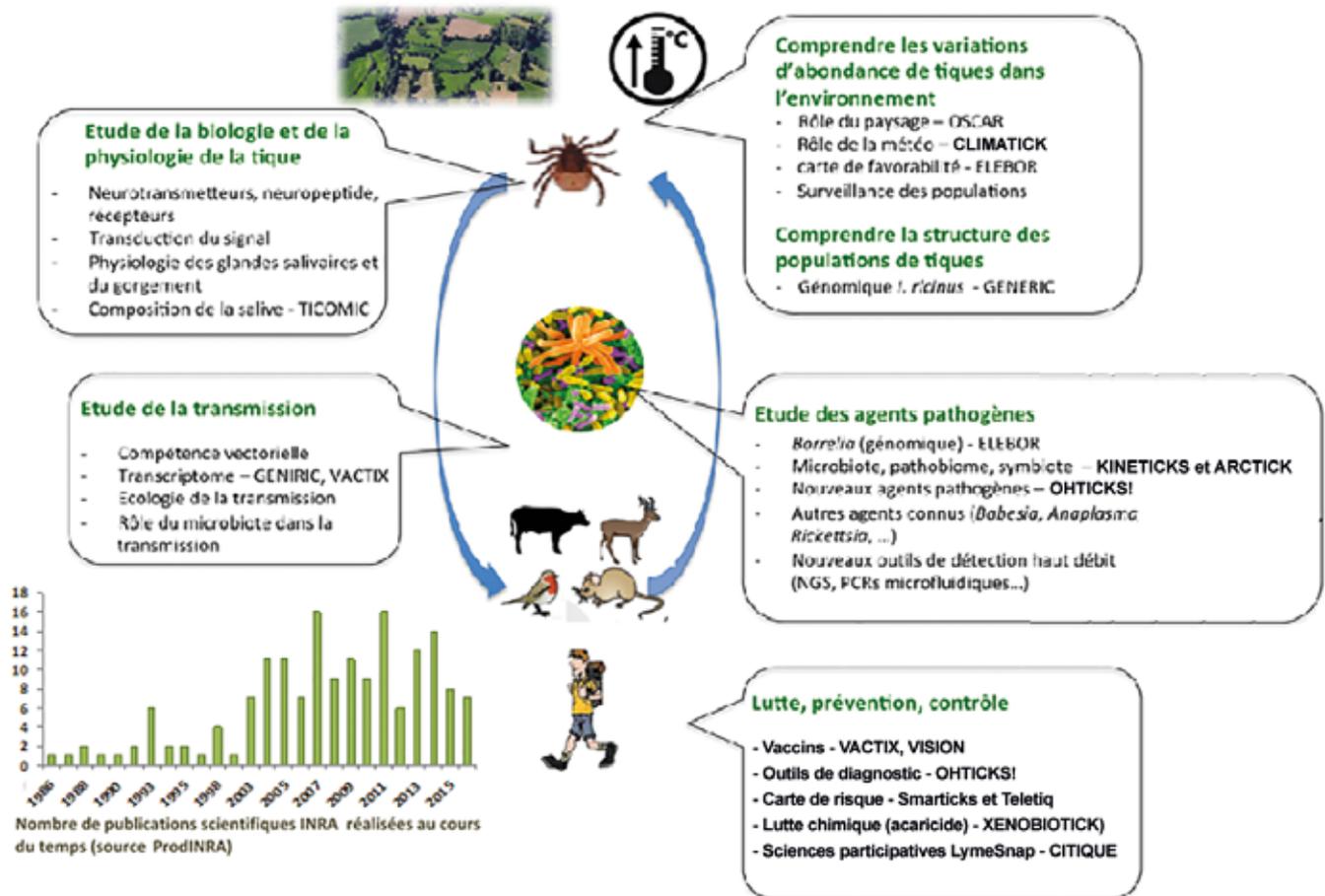
Animal, Santé, Territoires, Risques et Ecosystèmes (ASTRE) à Montpellier : Taxonomie, bioécologie, compétence vectorielle, phylogéographie et génétique des populations, modélisation, reproduction de maladie en conditions contrôlées, protéomique & immunologie

Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques (EPIA) à Clermont-Ferrand et Lyon : Modélisation statistique et dynamique, épidémiologie, épidémiologie moléculaire, génétique des populations, écologie des tiques



Observation en laboratoire de tique (*Ixodes ricinus*) au stade de nymphe (1 à 2,5 mm).
© Inra, Bertrand Nicolas

Les compétences Inra sur l'écologie des maladies transmises par les tiques



Les nouveaux projets 2017>2020

EC2CO (2018-2019) **Arc-Ticks** Spatio-temporal patterns in tick archaeal diversity and effects on pathogen dynamics. Coord. Thomas Pollet & Olivier Duron.

Metaprogramme ACCAF (2018-2020) **CLIMATICK** Projection and adaptation of tick threat in agricultural and forest landscape under climate change. Coord. Karine Chalvet-Monfray & Laurence Vial.

Metaprogramme MEM (2018-2019) **KINETICKS** network and modelling analyses to describe the dynamics of *Ixodes ricinus* microbiome and its influence in pathogen dynamics. Coord. Thomas Pollet.

PEPS RnMSH (2017-2018) **SMARTICK** Localiser et qualifier les morsures de tiques dans des silos de données au moyen d'une recherche collaborative et participative par smartphone. Coord. Vincent Godard.

I-SITE Clermont. (2017-2018) **TELETIQ** données de téléphonie mobile et de sciences participatives pour l'estimation du risque de transmission de maladies liées à l'environnement : application aux maladies transmises par les tiques. Coord. Gwenaél Vourc'h.



LES SCIENCES PARTICIPATIVES POUR COMPRENDRE ET PRÉVENIR LES MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES



CITIQUE, UN PROJET DE SCIENCES PARTICIPATIVES

Les sciences participatives associent citoyens et chercheurs et permettent notamment d'accélérer l'acquisition des connaissances. Dans le cadre du projet CITIQUE initié en 2017, plusieurs équipes de scientifiques menées par l'Inra font appel aux volontaires qui souhaitent participer à l'effort de recherche dans la lutte contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent.

Le projet CITIQUE vise à rassembler une masse importante d'informations sur les tiques à l'échelle du territoire. On en sait vraiment encore trop peu sur ces parasites et les agents infectieux qu'ils transportent. Les participants au projet vont jouer un rôle décisif dans l'avancée des connaissances scientifiques en nous signalant leurs piqûres et en échantillonnant les tiques.

Peut-on se faire piquer en hiver et en été alors qu'il est admis que les périodes propices sont le printemps et l'automne ? Y a-t-il des heures où les tiques sont plus actives et piquent davantage ? Est-ce qu'on se fait plutôt piquer dans les forêts, dans les parcs urbains ou dans nos jardins ? Quels sont les agents pathogènes les plus présents chez les tiques ? Dans quelle région ? ... Au final, il s'agit pour chacun de mieux se protéger des risques de contamination par les tiques. CITIQUE se décline en différentes actions :

- La co-construction par les chercheurs et les citoyens des questions de recherche et des protocoles d'échantillonnage
- La création d'une application smartphone et la collecte d'informations de piqûres développée avec le ministère chargé de la Santé (DGS) et l'Anses : « Signalement Tiques » lancée en juillet 2017
- La collecte massive de tiques piqueuses
- La création d'un réseau de distribution de kits de collecte
- La constitution d'une tiquothèque, unique en France, qui répertorie les échantillons de tiques collectés et centralise toutes les informations scientifiques en lien avec ces échantillons
- L'information et l'amélioration des réflexes de prévention





L'application smartphone appelée *Signalement Tique* pour collecter des données

La participation des citoyens à une collecte massive d'information sur les tiques qui ont piquées les humains ou les animaux, est encouragée par la diffusion d'une **application**

gratuite pour smartphone qui permet aux personnes d'indiquer notamment

la date et le lieu de la piqûre mais aussi les conditions écologiques du lieu de la piqûre. Depuis son lancement le 15 juillet 2017, cette application qui a été développée en partenariat avec le ministère chargé de la Santé (DGS) et l'Anses dans le cadre du plan Lyme, a été téléchargée plus de 31 000 fois, et ce sont plus 4 500 signalements de piqure et 800 tiques qui ont été envoyés par les citoyens.

Les données collectées par cette application sont automatiquement intégrées à une base de données et un pipeline informatique génère la cartographie des piqûres, consultable en temps réel grâce à cette application.

Par ailleurs, les autres informations collectées (végétation, météo, lieux, personnes piquées, etc.) sont en cours d'utilisation pour améliorer les cartes de risques et répondre à des questions de recherche encore non résolues concernant l'écologie des tiques. Enfin, les personnes piquées peuvent bénéficier via cette application d'informations de prévention complémentaires, de rappels concernant le suivi de leurs piqûres et d'un carnet de piqure qui quantifie objectivement leur risque sanitaire vis à vis des maladies à tique et qui s'avère très utile en cas de problèmes de santé. Enfin, il est proposé aux personnes d'envoyer la tique piqueuse à une adresse unique pour toute la France afin que cette tique soit analysée pour mieux connaître la répartition et l'abondance des quelque trente agents pathogènes transmis par les tiques en Europe.

Du nouveau pour l'application Signalement Tique : une nouvelle version vient d'être finalisée, avec une interface plus claire, un tutoriel pour faciliter son utilisation et des fonctions pour notifier l'envoi des signalements, la réception des messages, la modification du mot de passe et les mises à jour disponibles. Une version en anglais, pour les touristes, verra le jour en été.

L'application Signalement Tique et le site web associé ont été développés en collaboration avec l'équipe Inra ephytia de l'unité « Santé et Agroécologie du Vignoble » du centre Inra Nouvelle Aquitaine – Bordeaux.

Le portail Inra e-phytia héberge plusieurs applications en santé des plantes permettant notamment d'identifier et de connaître les maladies de diverses plantes cultivées, mais également de participer à la collecte de données d'observations réalisées pour les différents sujets hébergés sur sa plate-forme.

L'équipe s'implique désormais fortement vers des actions orientées « sciences participatives » et propose ses compétences pour la mise à disposition d'applications et de contenus destinés aux citoyens se mobilisant aux côtés des chercheurs. Elle a déjà proposé plusieurs contenus visant à mieux connaître et donc mieux signaler des bioagresseurs émergents, mais également des insectes invasifs comme le frelon asiatique, la chenille processionnaire du pin ou la pyrale du buis.

http://ephytia.inra.fr/fr/P/159/Signalement_TIQUE

Contacts : Jean-Marc Armand / Jonathan Gaudin

<http://ephytia.inra.fr/fr/Home/index>

Des stages de recherche ouverts à tout public

L'équipe de CiTIQUE proposera également aux volontaires de co-construire le projet scientifique avec elle. Pour cela, des stages de recherche ont été programmés à partir de septembre 2018. Membres d'associations de malades, naturalistes, chasseurs, randonneurs, étudiants, professionnels de santé, de la forêt ou de l'agriculture... chacun pourra s'immerger dans un laboratoire de recherche pour apprendre à reconnaître les espèces de tiques et analyser leur contenu en agents infectieux. Ce sera pour les scientifiques un moyen de transmettre leur passion pour la science et faire comprendre comment les recherches se construisent. Et inversement, il y aura beaucoup à apprendre des citoyens qui pourront nous apporter des idées nouvelles. L'équipe a créé un lieu pour ces échanges et ces stages dans un laboratoire du réseau « Tous Chercheurs » près de Nancy, une sorte de « QG » pour le projet CiTIQUE (en partenariat avec l'Inra Grand Est-Nancy, le Laboratoire d'Excellence Arbre, la fondation Bettencourt, Nancy Métropole et Lorraine Université d'Excellence).



Echantillonnage des tiques utilisant la méthode du drap.
© Inra, Christophe Maître

Une recherche rigoureuse co-construite avec les citoyens

On est actuellement dans un moment de tension extrême entre les malades de Lyme et le monde scientifique. Il y a perte de confiance des citoyens envers le monde médical et inversement, une incompréhension du corps médical vis-à-vis de la peur des gens. Pour gagner du terrain sur la maladie, il faut rétablir le dialogue entre tous ces acteurs, permettre à tous de travailler ensemble et d'échanger; c'est ce qui permet de faire avancer la science. Le mouvement des sciences

participatives, ou sciences citoyennes, prend ici tout son sens*. Au-delà des besoins en connaissances nouvelles, l'un des objectifs de CiTIQUE est de permettre aux chercheurs et aux citoyens d'apprendre les uns des autres et de faire tomber les préjugés.

Contacts : Jean-François Cosson et Pascale Frey-Klett, coordinateurs du projet CiTIQUE
www.citique.fr

* <https://theconversation.com/les-sciences-participatives-et-la-demarche-scientifique-85198>

Dix mois après le lancement de CiTIQUE, un bilan en quelques chiffres

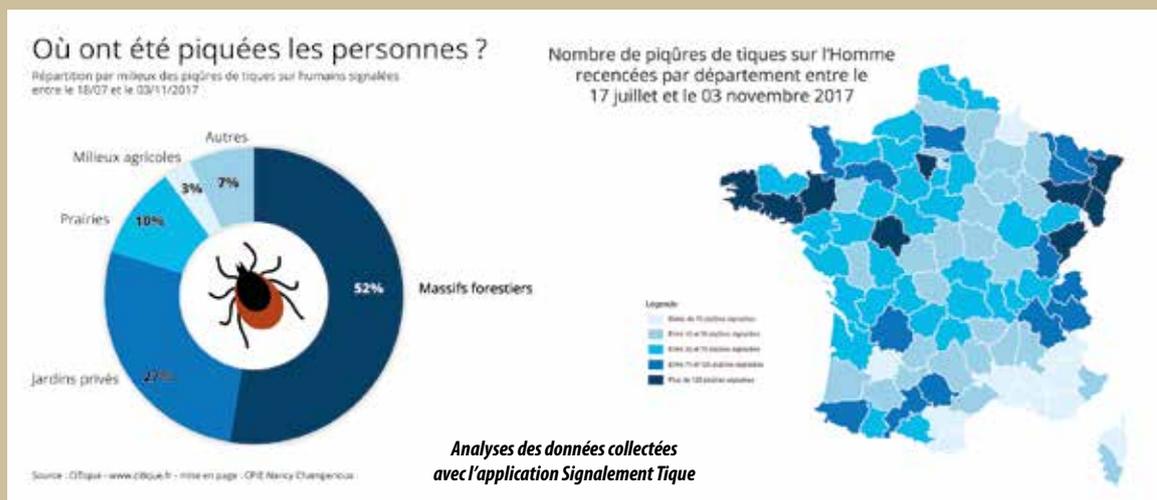
Cette initiative a été très bien accueillie et la participation a été très importante : l'application a été téléchargée 30 865 fois, 5 452 signalements (homme et animaux) ont été réalisés, 1 678 photos ont été envoyées. 539 tiques ont été reçues au laboratoire pour constituer la première tiquothèque de France qui est mise à disposition de tous les laboratoires de recherche partenaires du projet. 61 tiques ont déjà été analysées, onze espèces de bactéries potentiellement pathogènes pour l'homme ont été retrouvées, 28% des tiques sont infectées par un agent pathogène, 8% sont coinfectedes par plusieurs agents pathogènes.

Les données collectées sont extrêmement précieuses ! Huit projets de recherche (dont cinq acceptés) s'adossent en totalité ou en partie sur les données CiTIQUE. Plus de 15 équipes de recherche en France et en Europe utilisent ces données dans le cadre de projets de recherche dans les domaines de la biologie (OHTICKSI, recherche de nouveaux agents pathogènes), la médecine (OHTICKSI, recrutement de

cohortes humaines et vétérinaires), l'écologie & géographie de la santé (CLIMATICKS, MEDI@TICK), l'épidémiologie numérique (TICTIQ, TELETIQ, Signalement Tique) et les sciences humaines (SMARTICK, ANXIOLYTIK)

Ces données ont d'ores et déjà permis de produire des résultats importants pour la prévention, notamment 30 % des piqûres ont été signalées dans les jardins*, autour des habitations. Cette constatation change notre perception sur le risque qui n'est pas uniquement lié aux longues randonnées en forêt, et ouvre de nouvelles questions de recherche sur les moyens à mobiliser pour atténuer le risque dans les espaces urbanisés très fréquentés. Les chercheurs, dans le cadre du projet Smartick, un projet de collaboration avec l'Université Paris 8, étudient ce qui caractérise les jardins dans lesquels les personnes se font piquer dans le but de proposer des aménagements pour diminuer ce risque.

* <https://theconversation.com/lyme-amenager-son-jardin-pour-se-proteger-des-piqures-de-tiques-80931>





LYMESNAP : LA SCIENCE EMBARQUE LE CITOYEN DES COMBRAILLES

L'unité mixte de recherche Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques du Centre Inra Auvergne Rhône-Alpes et le CHU de Clermont-Ferrand ont démarré au printemps 2017 un projet de recherche visant à évaluer l'intérêt de la télédéclaration pour obtenir une meilleure estimation du nombre de nouveaux cas de maladie de Lyme en Pays des Combrailles dans le Puy-de-Dôme.

- La récolte des données a couvert la période du 1^{er} avril 2017 au 31 mars 2018.
 - Deux enquêtes ont été réalisées en parallèle :
 - L'une concerne la télédéclaration de cas d'érythème migrant par la population générale avec envoi de photo vers un infectiologue.
 - L'autre consiste au recensement du nombre de cas d'érythème migrant vu mensuellement en consultation en cabinet ou en pharmacie.
- La télédéclaration est un outil prometteur mais qui a besoin d'accompagnements (campagne d'information, personnels compétents pour la collecte et l'interprétation des données cliniques, aide à l'usage des nouvelles technologies chez certaines populations).

LymeSnap : la science embarque le citoyen photo à l'appui

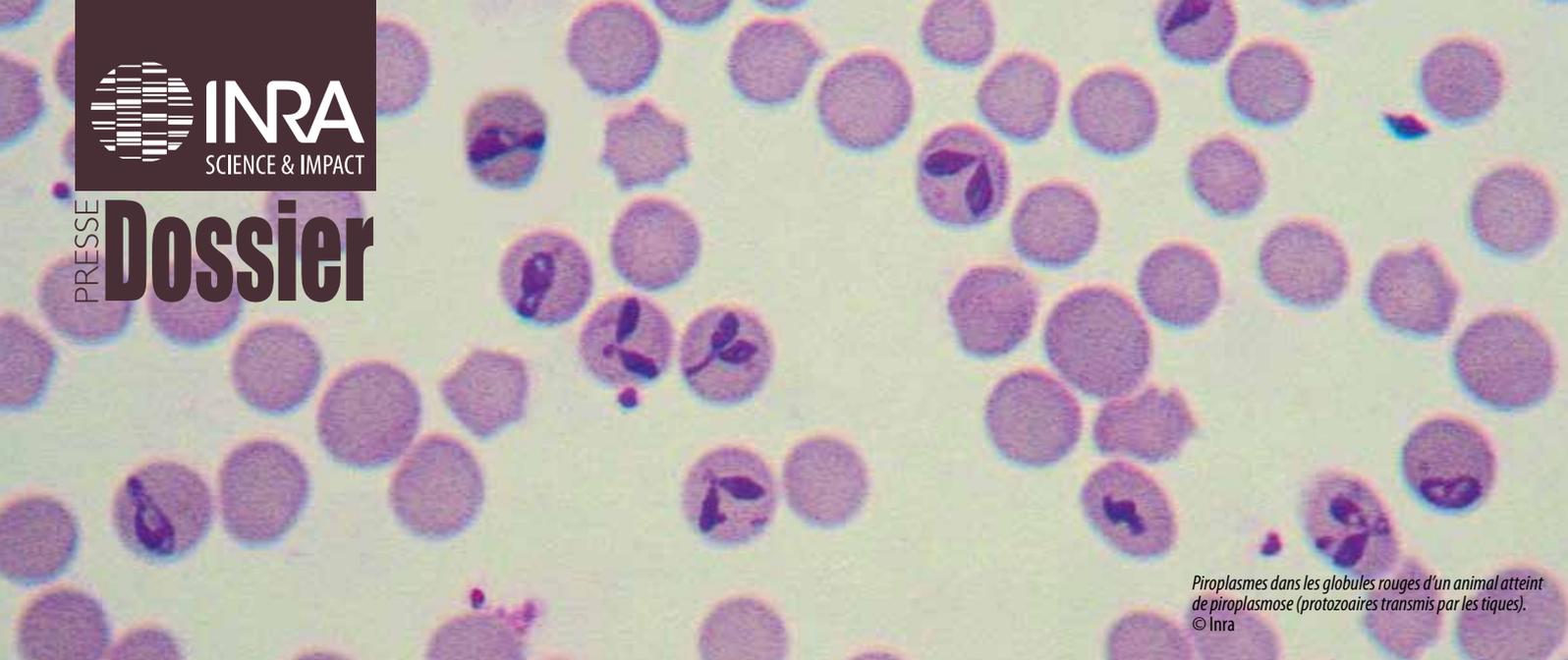
Dans un effort de lutte contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent, le projet LymeSnap a été pensé par l'unité mixte de recherche « Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques » du centre Inra Auvergne - Rhône-Alpes et le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Clermont-Ferrand. Elle sera menée pendant un an sur le territoire des Combrailles, avec l'aide de la population.

Chaque personne exposée à des tiques en Pays des Combrailles et présentant une « tache cutanée rouge », potentiellement un érythème migrant, pourra participer à cette étude (qu'elle se souvienne ou non d'avoir été piquée par une tique). Il suffira d'envoyer par SMS ou par mail la photo de la lésion au numéro de téléphone ou à l'adresse mail indiquée dans le protocole disponible sur le site internet de l'étude (<http://www6.ara.inra.fr/lyme-combrailles>), sur les affiches et flyers diffusés sur l'ensemble du territoire, auprès de son médecin ou de son pharmacien. Les médecins du CHU ont organisé également deux sessions d'information pour les médecins et professionnels de santé qui sont des acteurs importants pour l'étude. Ils seront ainsi en mesure d'accompagner les patients dans leur démarche participative au projet LymeSnap. Ils seront également sollicités pendant l'année pour recenser le nombre de cas d'érythème migrant qu'ils verront chez leur patient.

L'ensemble de l'étude permettra donc de mieux estimer le nombre de cas de maladie de Lyme dans ce territoire, d'étudier l'intérêt de la participation directe de la population aux déclarations de cas et de favoriser le dialogue entre scientifiques, médecins et malades.

Contact : Gwenaël Vourch' et Magalie René-Martellet





Piroplasmes dans les globules rouges d'un animal atteint de piroplasmose (protozoaires transmis par les tiques).
© Inra

MIEUX CONNAÎTRE LES TIQUES ET LES BACTÉRIES TRANSMISES, DIAGNOSTIQUER LES MALADIES



OHTICKS! UN PROJET DE RECHERCHE DÉDIÉ AU DIAGNOSTIC DES MALADIES À TIQUES CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES ET L'HOMME

La tique *Ixodes*, responsable de la transmission des bactéries à l'origine de la maladie de Lyme (*Borrelia*), peut également porter et transmettre de nombreux autres microbes. Ce phénomène dit de co-infection compliquerait le diagnostic des maladies à tiques chez les animaux et l'Homme. Le projet OHTICKS! coordonné par l'Inra a pour but précisément de mieux connaître les agents pathogènes transmis par les tiques pour proposer des tests de diagnostic adaptés.

Longtemps passée inaperçue et sous silence, la maladie de Lyme s'est invitée dans le débat public et avec fracas sur le terrain pénal. En cause notamment, la vingtaine de tests de diagnostic commercialisés en France auxquels on reproche leur manque de fiabilité. Il faut dire que cette maladie est on ne peut plus difficile à dépister. Tout d'abord, parce que la piqûre de la tique qui en est responsable est indolore et ne s'accompagne pas systématiquement d'un érythème migrant que la personne piquée détecte. Diagnostiquée précocement, la maladie se résorbe avec un traitement antibiotique. Mais, les symptômes peuvent se manifester seulement au bout de quelques semaines voire quelques mois. Le diagnostic est alors confirmé par un test sérologique.



Ixodes ricinus.
© Vectotiq

La tique porteuse de nombreuses « mauvaises » bactéries

Ce n'est pas tout, « dans certains cas, explique Muriel Vayssier-Taussat, chef du département scientifique Santé animale de l'Inra et coordinatrice du projet **OHTICKS!**, le diagnostic de la maladie de Lyme de personnes qui ont été piquées est négatif même si ces personnes présentent des symptômes similaires à ceux de la maladie de Lyme. D'autres sont séropositifs pour Lyme mais le traitement antibiotique reste inefficace ». Pourquoi ? Deux hypothèses possibles : d'autres microbes connus ou inconnus pourraient être transmis par les tiques et pourraient être responsables des symptômes. Ou alors, il y aurait co-infection entre les bactéries responsables de la maladie de Lyme et d'autres microbes, parasites ou virus qui pourraient être résistants au traitement antibiotique prescrit. Ce phénomène de co-infection entre différents microbes transmis par les tiques, a été confirmé par l'équipe de Muriel Vayssier-Taussat au cours d'une collecte de 267 tiques *Ixodes ricinus* dans les Ardennes : 45 % des tiques étudiées étaient infectées par au moins un microbe. 20 % des tiques véhiculent les agents responsables de la maladie de Lyme. « Jusque-là, rien de nouveau, commente la scientifique, mais nous avons également trouvé d'autres bactéries, en particulier des bartonelles et des rickettsies. Environ 20 % de tiques sont infectées par ces bactéries ». Les scientifiques ont donc cherché à savoir si les malades séronégatifs pour Lyme étaient infectés par ces microbes. La démonstration a été faite au cours d'une autre étude en collaboration avec l'unité des Rickettsies de Marseille et des médecins généralistes auprès de 66 patients piqués par des tiques et déclarés séronégatifs pour Lyme. La moitié des malades étaient infectés soit par des bartonelles soit des rickettsies et certains étaient infectés par les 2 microbes. Ces co-infections compliqueraient les dépistages, les diagnostics cliniques, sérologiques ou moléculaires. « Les bartonelles donnent des symptômes peu spécifiques. On peut donc imaginer que des malades séronégatifs pour Lyme soient en fait atteints de bartonellose, ou d'autres infections qu'on ne diagnostique pas encore », souligne Muriel Vayssier-Taussat. En effet, les médecins connaissent peu ces microorganismes et ces infections et il y a très peu de tests commercialisés capables de les diagnostiquer.

De la piqûre aux symptômes : prouver le lien épidémiologique

C'est dans ce contexte qu'a émergé le projet **OHTICKS!** porté par l'Inra avec plusieurs CHU, l'Institut Pasteur et des vétérinaires. L'objectif est de mieux caractériser les maladies transmises par les tiques, en améliorant le diagnostic à la fois chez l'Homme mais aussi l'animal. En effet, les tiques sont le premier vecteur de maladies animales dans le monde et le problème du diagnostic se pose également chez les animaux d'élevage, en particulier les bovins, ovins, caprins, les chevaux et les animaux de compagnie (le chien en particulier). Les scientifiques développent des approches basées sur les nouvelles méthodes de séquençage haut débit pour identifier d'éventuels nouveaux microbes. La moitié des microorganismes vectorisés par les tiques ne sont pas connus et ils sont peut-être impliqués dans les maladies transmises. L'utilisation de ces techniques vont leur permettre de détecter, identifier et isoler des micro-organismes nouveaux ou peu connus à partir de prélèvement de patients et d'animaux souffrant de syndromes inexpliqués après piqûres de tique. Ce projet a pour ambition également de mettre au point les techniques qui permettront de prouver le lien épidémiologique entre la piqûre

de tique, la présence d'un microbe et les symptômes chez l'hôte.

In fine, ces résultats seront utilisés pour développer de nouveaux tests de diagnostic adaptés.



Tique *Dermacentor* à la recherche d'une zone cutanée propice à la réalisation de son repas de sang.
© Fotolia



Genlic : projet de séquençage du génome d'*Ixodes ricinus*

L'espèce de tique *Ixodes ricinus*, présente partout en Europe, est un vecteur potentiel de nombreux pathogènes : virus, bactéries (dont celle responsable de la maladie de Lyme), protozoaires... La connaissance du génome de la tique doit fournir des pistes pour mieux gérer les risques de transmission de pathogènes, et pour optimiser la lutte contre le vecteur lui-même (vaccins, lutte chimique ciblée). Par ailleurs, l'étude du génome de la tique et de sa variabilité permettra d'identifier les bases génétiques de certains traits (comme l'aptitude à abriter et transmettre certains pathogènes). Enfin la séquence du génome éclairera sur la façon dont la sélection a façonné et adapté ce génome au cours de l'évolution.

Le groupe «tiques» de l'UMR BIOEPAR est le pilote du projet. Il coordonnera la communauté scientifique étudiant ce génome, participera aux analyses (annotation, analyse de la diversité génomique) et assurera la diffusion de l'information représentée par la séquence génomique.

Partenaires : Le Genoscope, (Evry) grâce à un financement de l'appel d'offre «Grands projets de séquençage» de France Génomique (Investissements d'Avenir) assurera le séquençage et l'assemblage, tandis que plusieurs partenaires principalement à Rennes (IRISA, Genouest) participeront aux analyses bio-informatiques. Enfin plusieurs laboratoires à travers l'Europe participeront à l'annotation et à des analyses fonctionnelles sur des gènes d'intérêt.

Observation en laboratoire d'*Ixodes ricinus* au stade de nymphe (1 à 2,5 mm). Les pattes avant sont levées, position naturelle de recherche d'un hôte sur lequel s'accrocher.
© Inra, Bertrand Nicolas



UN POINT SUR *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, LA « TIQUE DU CHENIL » DANS LE SUD DE LA FRANCE

R. sanguineus est un complexe d'espèces proches morphologiquement et génétiquement. Ces tiques sont spécifiques et se gorgent préférentiellement sur le chien d'où l'appellation « tique brune du chien » ou « tique du chenil » qui leur est souvent donnée. On les trouve préférentiellement en régions méditerranéennes, tropicales ou subtropicales. Toutefois, transportée par leur hôte, elles sont capables de s'installer dans des régions situées plus au Nord sous forme de micropopulations plus ou moins transitoires. En Europe et en France, elle se développe préférentiellement dans les milieux artificialisés tels que les chenils ou les jardins, parfois même à l'intérieur des habitations. On les retrouve alors le plus souvent grim pant sur les murs, les façades, les meubles ou cachées dans les tapis.

Des piqûres humaines sont occasionnellement décrites, notamment lors de la disparition (mort par exemple) du chien. Elles sont responsables de la transmission de nombreux agents pathogènes aux chiens (dont des protozoaires agents de piroplasmoses, l'agent de l'ehrlichiose canine et de l'hépatozoonose canine). Chez l'homme, elles sont impliquées dans la transmission de bactéries du genre *Rickettsia* responsables, dans le sud de la France, de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

L'existence de fortes populations de tiques dans le sud de la France, la colonisation possible des habitations par cette espèce par l'intermédiaire des chiens et le portage possible d'agents présentant un risque pour la santé humaine confirme l'importance de mieux caractériser les espèces présentes en France et les agents pathogènes qu'elles véhiculent.

Des travaux réalisés depuis 2010 sur cette espèce en collaboration avec des équipes du CNRS afin de mieux caractériser les tiques *R. sanguineus* présentes dans le sud de la France et les agents pathogènes qu'elles transmettent aux carnivores. Ces travaux ont permis de confirmer la

circulation en France d'un protozoaires *Babesia vogeli* et de confirmer l'existence fréquente de co-infections dans les tiques et les chiens du bassin méditerranéen.

En parallèle, une étude visant à comparer pour la première fois le microbiote de tiques *R. sanguineus* de différentes origines géographiques a été conduite en 2015. Cette connaissance du microbiote hébergé par les tiques est essentielle car pourrait permettre de développer des méthodes de lutte contre les tiques et les bactéries qu'elles transmettent. Il a été montré en effet que les interactions bactériennes peuvent modifier/influencer différents traits de la biologie des Arthropodes dont la reproduction et la compétence vectorielle. Cette connaissance reste limitée chez les tiques notamment les tiques *R. sanguineus*.

La comparaison du microbiote bactérien de spécimens français et de régions tropicales a permis de confirmer l'existence de populations très différentes et un portage bactérien également différent entre ces populations. Elle confirme l'existence de différences significatives entre les spécimens « tropicaux » et « méditerranéens ». Cette connaissance constitue la base fondamentale pour l'étude des interactions

© Inra



Tiques *Rhipicephalus sanguineus* (mâle à gauche, femelle à droite).
© Magalie René-Martellet

Contact : Magalie René-Martellet

Références :

- René M.**, Chêne J., Beaufls J.P., Valiente Moro C., Bourdoiseau G., Mavingui P., Chabanne L.: *First evidence and molecular characterization of Babesia vogeli in naturally infected dogs and Rhipicephalus sanguineus ticks in southern France*. Vet. Parasitol. 2012, 187, 399-407.
- René-Martellet M.**, Valiente Moro C., Chêne J, Bourdoiseau G., Chabanne L., Mavingui P.: *Update on epidemiology of canine babesiosis in Southern France*. BMC Vet Res 2015, 11.
- René-Martellet, M.**, Minard, G., Massot, R., Tran Van, V., Valiente Moro, C., Chabanne, L., Mavingui, P., 2017. *Bacterial microbiota associated with Rhipicephalus sanguineus (s.l.) ticks from France, Senegal and Arizona*. Parasit Vectors 10, 416.



Un regard neuf sur les agents pathogènes transmis par les tiques et sur leur dépistage

Utilisant le séquençage haut-débit (NGS), les chercheurs de l'Inra travaillent à une meilleure identification des agents pathogènes, y compris nouveaux, portés par les tiques. Ainsi le danger que représentent les maladies transmises par les tiques sera mieux évalué... pour mieux protéger hommes et animaux !

Depuis de nombreuses années, médecins et vétérinaires constatent régulièrement l'apparition de maladies liées à des piqûres de tiques mais dont le diagnostic étiologique - c'est-à-dire l'identification de l'agent pathogène responsable - est impossible à établir. Les tiques sont connues pour être des vecteurs (ou transmetteurs) de maladies pour l'homme et l'animal (le deuxième par ordre d'importance au niveau mondial après les moustiques et le premier en Europe). Ces maladies dites vectorielles peuvent être aussi des maladies émergentes, c'est-à-dire nouvelles dans nos régions. En France, le coût des maladies transmises par les tiques dans les élevages est estimé à 35 millions d'euros par an. Bien qu'un certain nombre d'agents pathogènes (bactéries, protozoaires et virus) soient déjà connus pour être transmis par cet arthropode, de nouveaux agents sont constamment décrits (le dernier en date étant le virus de Bourbon, virus mortel identifié en 2015 aux USA). Dans ce contexte impactant la santé animale comme la santé humaine, il est urgent de répertorier dans une approche *One Health* / Une seule santé l'ensemble des micro-organismes hébergés par les tiques, et parmi eux, ceux qui sont responsables de maladies chez l'homme et/ou l'animal.

Explorer le microbiote de la tique à l'aide du séquençage haut-débit

Les chercheurs de l'Inra et de l'Anses au sein de l'unité mixte de recherche BIPAR, en partenariat avec l'Institut Pasteur, ont exploré l'ensemble des micro-organismes présents (c'est-à-dire le microbiote) chez les tiques à l'aide du séquençage haut-débit ou NGS (Next Generation Sequencing). Le séquençage haut-débit, associé à la bioinformatique et à l'utilisation de bases de données de séquençage (big data), permet d'identifier des séquences de bactéries, virus, et parasites et de les assigner à des espèces connues ou encore inconnues. Ces techniques permettent de contourner

les difficultés de mise en culture d'organismes inconnus (composition des milieux de culture, besoin en oxygène, ...), ou l'impossibilité de mise en évidence de bactéries inconnues par PCR spécifiques. Rapide et fiable, cette technologie est en passe de révolutionner le domaine du diagnostic.

Borrelia burgdorferi en microscopie à fond noir
© CDC-PHIL-6631



De nouveaux micro-organismes identifiés

Les chercheurs ont extrait l'ensemble des ARN (acides ribo-nucléiques) – témoins de la présence de micro-organismes viables – de tiques (*Ixodes ricinus*) prélevées en Alsace et dans les Ardennes françaises. Les ARN séquencés (sur Illumina HiSeq2000) ont permis de dresser un tableau d'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus et protozoaires – présents chez les tiques. C'est ainsi qu'ils ont pu mettre en évidence la présence inattendue des bactéries *Borrelia miyamotoi* et *Neohhrlichia mikurensis*, toutes deux associées à des fièvres sévères, de nouvelles espèces de parasites *Babesia* et *Theileria* potentiellement associées à des maladies et d'un virus, le virus *Eyach* suspecté pour être à l'origine de maladie chez l'Homme. De nombreux nouveaux virus identifiés dans ces tiques sont en cours de caractérisation.

Ces travaux ont permis de dresser un portrait précis des micro-organismes associés aux tiques. Cette connaissance est d'autant plus importante qu'on sait aujourd'hui que dans la majorité des cas une même tique héberge plusieurs agents, tous susceptibles d'être transmis. Les chercheurs travaillent aujourd'hui à identifier le degré de pathogénicité de chacune des espèces bactériennes, virales ou parasitaires identifiées. Ces micro-organismes seront complètement séquencés. De ces recherches découlera le développement d'outils de prévention et de futurs tests de dépistage et de diagnostic. Pour exploiter ces résultats, quelques partenariats avec des acteurs industriels sont déjà prévus et les scientifiques souhaitent développer des relations avec des industriels du secteur de la santé humaine et/ou animale.

Références :

- Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Michelet L, Devillers E, Bonnet S, Cheval J, et al. (2013) *Next Generation Sequencing Uncovers Unexpected Bacterial Pathogens in Ticks in Western Europe*. PLoS ONE 8(11): e81439. doi:10.1371/journal.pone.0081439
- Bonnet, S., Michelet, L., Moutailler, S., Cheval, J., Hébert, C., Vayssier-Taussat, M., & Eloit, M. (2014). *Identification of parasitic communities within European ticks using next-generation sequencing*. PLoS Negl Trop Dis, 8(3), e2753.
- Vayssier-Taussat, M., Cosson, J. F., Degeilh, B., Eloit, M., Fontanet, A., Moutailler, S., ... & Zylbermann, P. (2015). *How a multidisciplinary 'One Health' approach can combat the tick-borne pathogen threat in Europe*. Future Microbiology, 10(5), 809-818.
- *Diversity of viruses in Ixodes ricinus, and characterization of a neurotropic strain of Eyach virus*. Moutailler S, Popovici I, Devillers E, Vayssier-Taussat M, Eloit M. New Microbes New Infect. 2016 Mar 5;11:71-81. doi: 10.1016/j.nmni.2016.02.012. eCollection 2016 May.



De nouvelles bactéries identifiées chez des patients piqués par des tiques

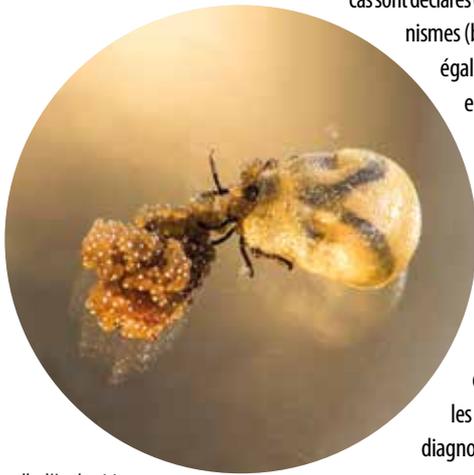
Des chercheurs de l'Inra* et leurs partenaires** ont isolé et identifié pour la première fois des espèces de *Bartonella* issues de la faune sauvage dans le sang de patients piqués par des tiques. Les résultats de leur étude sont publiés le 1er mars 2016 dans la revue *Emerging Infectious Diseases*.

Les tiques, des vecteurs de maladies transmissibles à l'Homme et à l'animal

Les tiques sont des arthropodes hématophages qui effectuent plusieurs repas sanguins au cours de leur cycle de vie (larve, nymphe, adulte). Au cours de leurs repas elles peuvent se contaminer avec des agents pathogènes présents chez les animaux sauvages sur lesquels elles se nourrissent. Ces agents pathogènes sont alors transmis par les tiques à d'autres hôtes vertébrés au cours de leurs prochains repas.

Les tiques constituent un réel problème de santé publique et vétérinaire. En Europe elles sont les premiers vecteurs de maladies infectieuses chez l'Homme et l'animal. Chez l'Homme, la maladie transmise par les tiques la mieux connue est la maladie de Lyme. Elle est due aux bactéries appartenant au groupe *Borrelia burgdorferii sensu lato*. Chaque année 85 000 nouveaux cas sont déclarés en Europe. D'autres micro-

organismes (bactéries, virus, parasites) sont également transmis par les tiques et sont à l'origine de maladies chez l'Homme et l'animal. Chez les animaux d'élevage, ces maladies peuvent engendrer des baisses de production importantes (babébiose, anaplasmose chez le bétail). Toutefois, ces micro-organismes sont peu connus et les maladies qu'ils provoquent mal diagnostiquées.



Femelle d'*Ixodes ricinus*
et sa ponte.
© Vectotiq

A la recherche des agents pathogènes transmis par les tiques

Pour un certain nombre de malades qui souffrent de différents symptômes (souvent peu spécifiques) après une piqûre de tique, le diagnostic de la maladie de Lyme reste négatif. Les chercheurs de l'Inra et leurs partenaires se sont ainsi intéressés à rechercher dans le sang de tels patients la présence de bactéries du genre *Bartonella*. Les chercheurs de l'Inra ont en effet mis en évidence la présence de *Bartonella* chez des tiques et montré que ces dernières avaient la capacité de transmettre ces bactéries lors de leurs repas sanguins.

La présence de bactéries du genre *Bartonella* révélée par les chercheurs

Des prélèvements sanguins ont été réalisés auprès de 66 patients provenant de la France entière. La mise en culture des échantillons par les chercheurs a révélé la présence de bactéries appartenant au genre *Bartonella* dans le sang de 6 patients. Les chercheurs ont ensuite séquencé le génome de chacun des 6 isolats bactériens. Ils ont ainsi montré que 3 souches appartenaient à l'espèce *Bartonella henselae*, bactéries connues pour être hébergées chez les chats et responsables chez l'Homme de la maladie des griffes du chat. Les 3 autres souches identifiées par les chercheurs sont des espèces réputées pour être hébergées par la faune sauvage et jusqu'à présent jamais isolées chez l'Homme : *Bartonella doshiae* chez les campagnols et mulots, *Bartonella tribocorum* chez les rats et *Bartonella schoenbuchensis* chez les cervidés. Ces résultats révèlent pour la première fois la présence de *Bartonella* issues de la faune sauvage chez des patients piqués par des tiques. Ils permettent d'envisager des traitements thérapeutiques adaptés aux espèces bactériennes identifiées. L'identification de ces nouvelles bactéries devrait en outre contribuer à améliorer les techniques de diagnostic des maladies à tiques. Ces travaux ont bénéficié d'un financement de l'Union Européenne (action COST EurNegVec et projet EDENext).

* Biologie Moléculaire et Immunologie Parasitaires - Unité mixte de recherche BIPAR, Inra / ANSES / ENVA

** Centre National de Référence des *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella* - Unité mixte de recherche IRD / INSERM / AMU / IHU Méditerranée Infection, Marseille

Référence :

• Muriel Vayssier-Taussat, Sara Moutailler, Françoise Féménia, Philippe Raymond, Olivier Croce, Bernard La Scola, Pierre Edouard Fournier, and Didier Raoult. *Identification of Novel Zoonotic Activity of Bartonella spp.* *Emerging Infectious Disease Journal*. March 2016, Volume 22, number 3.



Les tiques vectrices de multiples pathogènes ?

Une nouvelle étude révèle des taux élevés de co-infection par des agents pathogènes chez les tiques, soulevant des questions sur une éventuelle co-transmission de ces agents pour les humains ou les animaux, et leurs conséquences pour la santé humaine et animale.

Les tiques sont les arthropodes vecteurs les plus communs des maladies humaines et animales en Europe, et l'espèce *Ixodes ricinus* est capable de transmettre un grand nombre de bactéries, virus et parasites. Peu de données existent en ce qui concerne la prévalence de co-infection, et ces études ne portent, en général, que sur un faible nombre d'agents pathogènes. Parce que la co-infection pourrait être beaucoup plus fréquente qu'on ne le pensait précédemment, nous avons évalué la prévalence chez la tique *Ixodes ricinus*, de 38 agents pathogènes (bactéries, virus et parasites) connus pour être transmis par les tiques. Nos résultats ont montré que la moitié des tiques que nous avons analysés et provenant des Ardennes françaises, sont porteuses d'agents pathogènes et parmi les tiques infectées, 50% sont co-infectés, par au moins 2 et jusqu'à cinq agents pathogènes. En outre, comme il est bien établi que les bactéries naturelles des tiques (appelées symbiontes) peuvent affecter la transmission des agents pathogènes chez les arthropodes, nous avons identifié la présence de ces bactéries symbiontes dans les tiques et démontré que toutes les tiques sont infectées par au moins un de ces micro-organismes.

Ce travail met en évidence l'importance du phénomène de co-infection chez les tiques, ce qui peut avoir des implications importantes pour la santé humaine et animale en particulier sur la nécessité de développer de nouveaux tests de diagnostic mieux adaptés aux maladies transmises par les tiques. Enfin, la co-occurrence élevée de symbiontes et d'agents pathogènes chez les tiques révèle la nécessité d'étudier les interactions possibles entre les bactéries naturelles des tiques et les agents pathogènes et leurs effets pour in fine développer de nouvelles stratégies alternatives pour contrôler la transmission des agents pathogènes par les tiques et les maladies transmises.

Echantillonnage des tiques
 © M. RENE-MARTELLET



Références :

- Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, et al. (2016) Co-infection of Ticks: *The Rule Rather Than the Exception*. PLoS Negl Trop Dis 10(3): e0004539. doi:10.1371/journal.pntd.0004539
- *Borrelia Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks*. Raileanu C, Moutailler S, Pavel I, Porea D, Mihalca AD, Savuta G, Vayssier-Taussat M. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Feb 14;7:36. doi: 10.3389/fcimb.2017.00036. eCollection 2017.



Passage d'un drap blanc pour récolter des tiques
© Inra, Christophe Maître

LES FACTEURS DÉTERMINANT LA RÉPARTITION ET L'ABONDANCE DES TIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT



PROJETS CC-EID & CLIMATICK : CHANGEMENT CLIMATIQUE ET RISQUE D'ÉMERGENCE DE MALADIES INFECTIEUSES TRANSMISES PAR LES TIQUES

Le projet Inra CC-EID (2014-2016) a permis de constituer le premier réseau en France métropolitaine d'observatoires pour le suivi longitudinal mensuel de l'activité des tiques et des variables météorologiques (e.g. température et humidité) mesurées localement en continu. Les observatoires sont localisés dans des forêts ou des zones boisées correspondant à des climats variés. Les données d'activité des tiques ont permis d'apprécier un modèle statistique réalisé dans le cadre de CC-EID avec des données précédemment récoltées. Le projet Inra CC-EID transfert (2017) a permis de transférer ce modèle dans l'outil FleaTickRisk qui édite des cartes hebdomadaires d'activité d'*Ixodes ricinus*, vecteur de la maladie de Lyme, en lien avec la séquence météorologique. Un nouveau projet Inra CLIMATICK (2018-2021) qui a commencé le 1^{er} mai 2018 va étudier l'impact et l'adaptation au changement climatique du risque lié aux tiques en s'intéressant tout particulièrement à la dynamique des populations et des éléments qui la composent (durée développement, taux de survie, taux d'activité) pour *Ixodes ricinus* mais aussi *Hyalomma marginatum*, tique thermophile qui vient récemment de s'installer dans le sud de la France et pouvant transmettre le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC). Des simulations en climat futur proche permettront d'étudier l'impact mais aussi les adaptations à envisager.



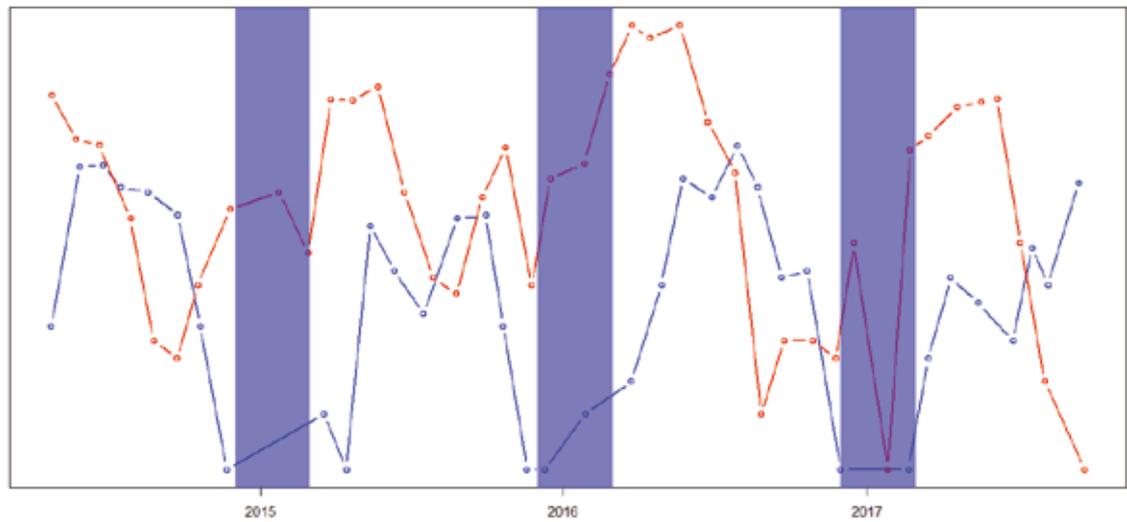
© Inra

Les conséquences du changement climatique sur la santé humaine, et en particulier les maladies infectieuses, commencent à être perceptibles. Notamment, on observe d'une part des modifications de l'aire de répartition de certains vecteurs, qui ont des conséquences sur la distribution géographique des maladies vectorielles auxquels ils sont associés ou d'autre part des changements dans le rythme saisonnier de l'activité des vecteurs. Parmi les arthropodes hématophages, les tiques transmettent de nombreux agents pathogènes qui sont responsables de plusieurs centaines de millions de cas de maladies humaines ou animales. L'impact sanitaire

et socio-économique de ces maladies est mal estimé mais probablement considérable. On observe un peu partout dans le monde occidental un renouveau de l'intérêt pour ces maladies qui se concrétise par la mise en place de plans nationaux pour leur étude et leur gestion (France, Suisse, Belgique, Hollande, Suède, USA, Australie etc.). L'identification des associations entre le climat, plus particulièrement la séquence météorologique, les risques épidémiques des maladies vectorielles et la traduction de ces informations dans une politique de santé publique efficace reste un défi majeur pour l'Europe (et au-delà).

Principaux résultats obtenus :

1. Un réseau de 7 observatoires. Situé dans des zones boisées à proximité de centres de recherche, ce réseau mis en place en avril 2014 a permis le suivi mensuel de l'activité des tiques sous différents climats a permis de mettre en évidence les différences saisonnières d'activité entre les différents climats. Par exemple, pour *Ixodes ricinus*, on observe que l'activité est nettement diminuée en Auvergne à 1000m d'altitude en hiver alors que ce n'est pas le cas dans le Midi-Pyrénées à 200m d'altitude (Cf. graphe 1). Tandis que la fin de l'été et le début de l'automne est la période la plus défavorable dans le site de Midi-Pyrénées. La période favorable s'étend classiquement d'avril à juin en plaine et de mai à juillet en montagne. Donc la période de la cueillette du muguet du 1er mai en forêt est une période à risque dans une zone à risque. Ce rythme saisonnier est en lien en particulier avec les conditions météorologiques présentes et passées. Ainsi d'importantes variations interannuelles sont observées.

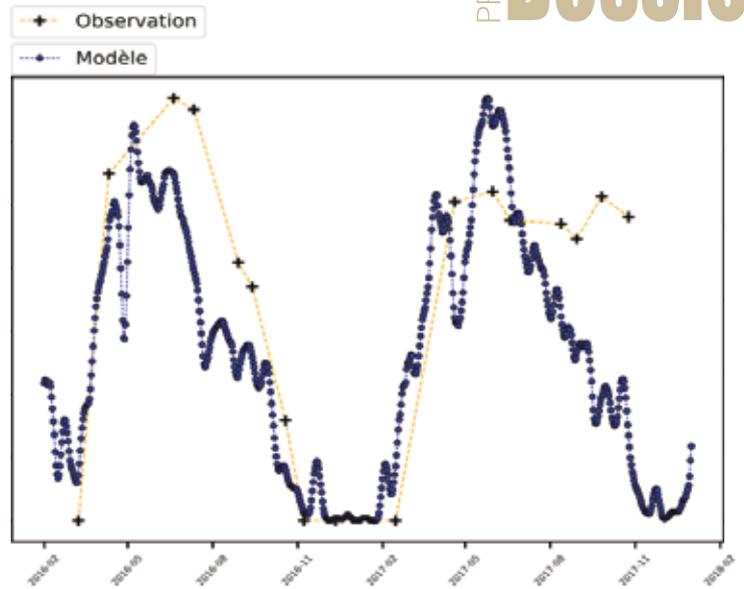


Graphe 1 : Activité des nymphes *Ixodes ricinus* sur deux sites contrastés : le site de Theix (Auvergne, alt. 1000 m) en bleu et site de Gardouch (Midi-Pyrénées, alt. 200 m) en rouge entre avril 2014 et novembre 2017. Les périodes correspondantes aux hivers météorologiques (déc-jan-fév) sont colorées en bleu. »

© Karine Chalvet-Monfray

2. Un modèle statistique pour l'activité saisonnière.

Ce modèle prend en compte la variation d'activité météo-dépendante ainsi que la variation de l'abondance locale a été développé. Ce modèle estime l'activité de tique observée dans des travaux précédents en fonction de la température, de l'humidité, des précipitations ainsi que la variation de la durée du jour. Dans le cadre d'un projet de valorisation, les simulations issues de ce nouveau modèle ont été comparées aux observations obtenues dans le réseau CCEID (Cf. Graphe 2). Globalement, le modèle prend bien compte la variation saisonnière de l'activité des tiques. Toutefois, il reste à améliorer face des épisodes particuliers (par ex. été très sec et automne doux). C'est la raison pour laquelle, on continue à collecter des données et à améliorer le modèle.

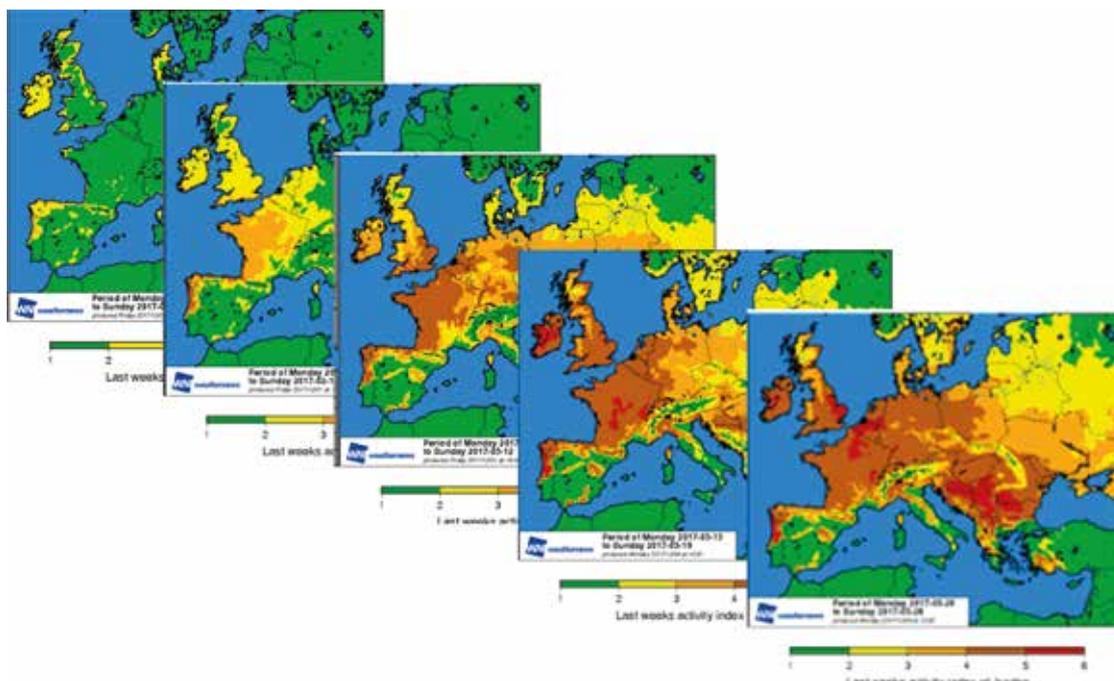


Graphe 2. Comparaison de l'activité de nymphes *Ixodes ricinus* simulées et observées pour le même site.

© Karine Chalvet-Monfray

3. Des sorties opérationnelles pour décideurs

Merial – partenaire des projets - a développé depuis plusieurs années un modèle d'activité des tiques dont les sorties, des cartes hebdomadaires d'activité de tiques sont représentées sur le site FleaTickRisk (www.fleatickrisk.com). Or ces modèles n'étaient basés jusqu'à présent que sur des données bibliographiques et non sur des observations de terrain. Le nouveau modèle statistique développé dans le projet CCEID a été implémenté dans la nouvelle version de Fleatickrisk qui va prochainement sortir en 2018. Le modèle statistique développé dans le cadre du projet CC--EID permettra d'améliorer la qualité et la précision des prédictions d'activité (Cf. Cartes hebdomadaires).



Cartes hebdomadaires d'activité de *Ixodes ricinus* issues du modèle statistique prenant en compte les variables météorologiques des jours précédents pour les 5 premiers mois de 2017.

© Boehringer Ingelheim



PRÉVENIR LES PIQÛRES, LE MEILLEUR MOYEN D'ÉVITER LA TRANSMISSION : VERS UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DE LA DISTRIBUTION DES TIQUES ET DES SITUATIONS À RISQUE D'EXPOSITION

Pour améliorer la connaissance sur la distribution à l'échelle nationale, régionale ou départementale des différentes espèces de tiques les agents de l'unité mixte de recherche « Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques » travaillent avec d'autres équipes de recherche sur la conception de modèles de distribution spatiale (projet Cartotiq et Teletiq) des tiques *Ixodes ricinus* vectrices de différents agents pathogènes dont les agents de la maladie de Lyme).



© Inra

Les connaissances sur la distribution des tiques restent parcellaires. La réalisation de cartographie à partir de données issues de collectes dans l'environnement reste illusoire. La méthode permettant la collecte et l'étude des tiques dans l'environnement, appelée méthode du drap, consiste à faire traîner un drap de 1m² sur une distance définie pour permettre une estimation de la densité de tiques à l'affût. Il n'est pas possible humainement et financièrement de couvrir avec cette méthode l'ensemble des forêts françaises. Pourtant une meilleure connaissance de la distribution et une estimation de l'abondance locale des tiques dans les lieux fréquentés par les promeneurs pourrait permettre de proposer des solutions pratiques pour l'aménagement du territoire et de mieux communiquer, dans les zones à risque, sur les bons gestes permettant de prévenir la piqûre et la transmission.

Face à cet état de faits les chercheurs proposent d'estimer, par des méthodes détournées, l'abondance des tiques en fonction des régions. L'une de ces méthodes consiste à estimer l'abondance relative des tiques en combinant 3 facteurs (climat, occupation du sol et densité d'ongulés sauvages) connus pour être essentiels au développement de fortes populations de tiques (projet Cartotiq). L'autre méthode consiste à utiliser les données de téléphonie mobile et de sciences participatives pour l'estimation du risque d'exposition (projet Teletiq).

Le projet Cartotiq repose sur le constat que la présence du vecteur *I. ricinus* et son abondance sont conditionnés par de nombreux facteurs biotiques et abiotiques dont les principaux sont le climat, le couvert végétal et la densité d'hôtes nourriciers. Les climats humides et les forêts présentant un grand nombre d'ongulés sauvages offrent des conditions particulièrement favorables au développement de fortes populations de tiques.

Un indice de favorabilité de présence du vecteur *I. ricinus* a été déterminé pour chaque région française à partir d'indices climatiques (Landmap), d'indices d'occupation des sols (Corine Land Cover) et d'indices de densités d'ongulés sauvages (densités communales issues d'une collaboration avec l'ONCFS et la Fédération des chasseurs).

La combinaison de ces indices permet une estimation à une échelle relativement fine de l'abondance relative des tiques à l'échelle de la France entière. La carte définitive est en cours de finalisation et devrait être publiée d'ici la fin de l'année 2018.

Le projet Teletiq propose quant à lui d'utiliser les données de téléphonie mobile et de sciences participatives (signalement de piqûres) pour améliorer l'estimation des composantes du risque de transmission des maladies en lien avec l'environnement et la compréhension de ce risque, en l'appliquant aux maladies à tiques. Il s'agit d'un projet région (ARA) impliquant également le suivi sur le terrain de 15 sites en région Auvergne-Rhône-Alpes une fois par mois au printemps 2018.

Contact :
Magalie René-Martellet



Projet OSCAR : Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage agricole du Risque acarologique

Le projet ANR OSCAR - Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage Agricole du Risque acarologique (2012-2016) - explore les multiples facteurs qui déterminent les risques de transmission d'infections par les tiques. La mosaïque des paysages, la distribution spatiale et le déplacement des animaux doivent être pris en compte pour comprendre leur dissémination dans l'espace et dans le temps. Aujourd'hui, le projet OSCAR propose des outils prédictifs pour anticiper leur possible développement*.

Les tiques sont considérées comme les principaux vecteurs d'agents infectieux en Europe (notamment pour la maladie de Lyme). L'espèce la plus fréquente en Europe - *Ixodes ricinus* - est d'abord forestière, mais elle se plaît également dans les haies en bordure de prairies et dans les landes où elle parasite une grande diversité d'hôtes sauvages (rongeurs, oiseaux, cervidés...) et domestiques (bovins, ovins...). Le risque de contracter des maladies à tiques dépend des interactions entre les hôtes vertébrés, les tiques et les agents pathogènes. L'abondance des uns et des autres ainsi que leurs relations dépendent fortement de la configuration du paysage. Il a eu pour objectifs :

- d'analyser l'abondance et la distribution des hôtes et leur interaction avec les tiques,
- d'analyser la distribution du risque acarologique (densité de tiques infectées),
- de mieux comprendre la dynamique spatio-temporelle des populations de tiques,
- d'établir des cartes prédictives du risque acarologique basées sur des scénarii de changement de structure du paysage.

Des études de terrain combinées à des investigations au laboratoire

Les cinq laboratoires impliqués** ont collecté des informations sur le terrain dans deux zones d'études : la Zone Atelier Armorique et les Vallons et Coteaux de Gascogne qui correspondent à des niveaux différents de fragmentation forestière et d'usage des sols. Trois types d'habitats ont été ciblés dans chacune de ces zones car ils sont connus pour être les plus favorables aux tiques : les cœurs de forêts, les lisières de forêts et de bois et les lisières de prairies bordées de haies. Pour estimer leur densité, 7900 récoltes de tiques ont été réalisées et ceux sont également l'abondance des hôtes : le bétail, les micromammifères (capturés à l'aide de pièges à bascule avec boîte dortoir) les chevreuils (localisés grâce à des colliers GPS) mais aussi la caractérisation des différents lieux de vie (végétation, climat. . .) qui ont été étudiés. Au laboratoire, des extraits d'ADN des tiques (4500 sur 12500 récoltées) et des prélèvements sanguins réalisés sur les mammifères capturés ont permis de rechercher trois agents pathogènes (*Anaplasmaspp.*, *Borreliaspp.* et *Babesiaspp.*) afin d'apprécier leur dissémination.

Le paysage, un rôle clé dans la propagation des agents pathogènes par les tiques

L'analyse des densités de tiques sur la végétation a mis en avant de fortes variations à l'échelle du paysage et entre les saisons étudiées de 2012 à 2014. Par exemple, les tiques sont moins présentes en bordure de pâtures lorsque les haies sont très réduites. L'étude montre aussi que la structure du paysage influence les populations de rongeurs. Un réseau de haies et de bosquets dense est plus favorable à une espèce (*Mulot sylvestre*), tandis qu'une autre (*Campagnol roussâtre*) sera plus présente dans les habitats isolés. Par ailleurs, l'abondance de ces rongeurs pendant une année donnée détermine en partie l'abondance des tiques observée l'année suivante.

La probabilité de rencontre entre les hôtes et les tiques, élément clé de propagation des agents pathogènes, varie donc grandement dans l'espace et dans le temps.



© Inra

* <http://www.toulouse.inra.fr/Toutes-les-actualites/Limiter-le-developpement-des-maladies-a-tiques>

** BioEpAR (Inra-Oniris à Nantes), le CEFS (Inra Occitanie-Toulouse), EcoBio (CNRS, Univ. Rennes1), EPIA (Inra-VetAgro Sup à Clermont-Ferrand), MIVEGEC (CNRS, Univ. Montpellier, IRD)

La présence des agents pathogènes chez les tiques varie selon leurs hôtes

Par ailleurs, tous les hôtes, en tant que réservoirs, n'ont pas la même aptitude à la multiplication et au maintien des agents pathogènes. Les chevreuils multiplient très mal les bactéries responsables de la maladie de Lyme alors que certains rongeurs les multiplient efficacement.

Les recherches en laboratoire ont aussi révélé que les trois agents pathogènes étudiés ne sont présents que dans 2 à 5 % des tiques récoltées.

L'impact des changements globaux, mis en perspective dans le projet OSCAR, joue également un rôle sur la dynamique des tiques, dont le développement dépend de la température, de l'hygrométrie, de l'évolution des paysages, des modifications du mouvement d'animaux, etc.



Campagnol des champs (*Microtus arvalis*)
© Adrien Pinot



Ixodes ricinus
© Fotolia

Développement d'outils de simulation cartographique de présence de tiques selon le paysage agricole

À partir de l'analyse des variations observées à l'échelle du paysage de l'abondance des tiques, de leurs hôtes et de la prévalence de trois agents pathogènes, le projet OSCAR a établi plusieurs outils :

- **Un modèle statistique** pour estimer le nombre de tiques en quête d'hôtes en fonction de différentes variables décrivant le paysage et les conditions météorologiques.
- **Un logiciel** utilisant ce modèle pour représenter, à partir d'un paysage existant, et dans des conditions météorologiques choisies par l'utilisateur, **une cartographie de l'abondance de tiques en quête d'hôtes** estimée sur les trois types d'habitats étudiés.

Un deuxième logiciel est en cours de développement pour générer des paysages sur lesquels la cartographie de l'abondance des tiques (1er logiciel) serait rajoutée. L'évolution de la densité de tiques infectées selon différents scénarii de changement d'utilisation des terres et de structure du paysage serait ainsi simulée. Ce paysage virtuel pourrait également être utilisé pour étudier, par exemple, l'impact de la diminution de la surface des forêts ou encore de l'augmentation relative des cultures sur la prairie sur les risques de transmission d'infections par les tiques.

Grâce à ces modèles, le projet OSCAR ouvre la voie à de nouvelles connaissances pour l'adaptation de l'agriculture face aux changements globaux, afin de limiter le développement des maladies à tiques.



Un exemple d'étude : le tamia de Sibérie, un petit écureuil introduit dans une forêt d'Ile-de-France devenu envahissant

On peut s'intéresser à la diversité des microorganismes contenus dans les tiques pour estimer le potentiel infectieux de certaines populations liées à un territoire. On utilise pour cela des techniques de biologie moléculaire, notamment l'extraction d'ADN à partir de tiques, afin de déterminer les populations bactériennes hôtes. Des techniques de séquençage ou d'amplification d'ADN associées à la bioinformatique et à l'utilisation de bases de données permettent d'identifier des séquences dans l'ADN les reliant à des espèces ou des variants connus (ou non).

On peut ainsi appréhender les différentes bactéries présentes dans les tiques via une approche globale. Des approches plus ciblées permettent de détecter aussi spécifiquement certains micro-organismes (comme *Borrelia*), ou encore de caractériser des variants d'une même espèce, ce qui permet de répondre à des questions sur leurs origines en termes d'hôtes (micro ou macro-mammifères) et leur potentiel d'infection, ou bien encore à quelle vitesse un nouveau variant se répand dans une zone géographique donnée. Des méthodes de modélisation épidémiologique permettent ce type d'estimation.

Le tamia, un nouveau réservoir de bactéries pathogènes

Les rongeurs et les oiseaux sont connus pour être des réservoirs de différentes espèces de *Borrelia* pathogènes pour l'homme. Nos travaux ont démontré que le tamia de Sibérie (*Tamias sibiricus barberi*), présent dans certaines forêts, était un bon réservoir potentiel. Cet écureuil, vendu dans les animaleries depuis les années 1960, a été relâché par les propriétaires lassés de sa compagnie. Une population importante est actuellement présente en forêt de Sénart (Essonne), forêt de 3 000 ha qui accueille plus de 3 millions de visiteurs par ans.



Le tamia de Sibérie, aussi connu comme étant l'écureuil de Corée.
© Maud Marsot

Dans une étude menée en 2016, nous avons échantillonné 19 500 nymphes à travers cette forêt. La détection de *Borrelia* via ces techniques de biologie moléculaire a été menée sur près de 4 000 nymphes et 488 ont été trouvées positives. La moyenne du nombre de nymphes par 10m² était de 5,6, la prévalence moyenne de *Borrelia* dans les nymphes était de 10% et le nombre moyen de nymphes infectées par 10m² de 0,59 (avec un maximum de 8,9). La cartographie du risque de transmission montre une hétérogénéité dans la forêt principalement expliquée par la composition de la forêt (comme mentionné dans un article précédent de ce dossier) et les indices d'abondance des chevreuils. En effet, les chevreuils, bien qu'ils ne soient pas réservoirs des bactéries, nourrissent les stades adultes des tiques et favorisent ainsi de fortes abondances. Ce dernier effet contre-carre ainsi celui dû au tamia qui est peu présent là où les chevreuils sont le plus abondants. La modélisation des cycles de transmission met en évidence que deux cycles sont responsables de la majorité des infections des nymphes : celui qui implique les tamias et celui qui implique les hôtes non échantillonnés tels que les oiseaux. Le cycle impliquant les campagnols roussâtres est associé à peu de tiques infectées.

Ces travaux ont montré que les génotypes de *Borrelia* sont associés à différents hôtes et qu'il est possible d'identifier les hôtes sources d'infection, même lorsqu'ils ne sont pas échantillonnés directement. Il se pourrait que, au sein d'une même espèce de *Borrelia*, certains génotypes soient plus pathogènes que d'autres.

Suite à ces résultats, deux projets d'études complémentaires sont menés, l'un portant sur la cartographie du risque de transmission de la borréliose de Lyme à l'échelle de la France entière, le deuxième portant sur l'identification des génotypes responsables de cas pathologiques chez l'homme.

Référence :

• Mapping human risk of infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato*, the agent of Lyme borreliosis, in a periurban forest in France
G. Vourc'ha, D. Abrial, S. Borda, M. Jacquot, S. Masséglia, V. Poux, B. Pisanub, X. Bailly, J.-L. Chapuis. Ticks and Tick-borne Diseases. Volume 7, Issue 5, July 2016, Pages 644–652



Ixodes ricinus
© Fotolia

LUTTER CONTRE LES TIQUES ET LES MALADIES QU'ELLES TRANSMETTENT

LA PISTE DU VACCIN

Des recherches menées par Sarah Bonnet, directrice de recherche Inra et coordinatrice du projet Vactix, pour développer un vaccin anti-tiques, ciblent des molécules de la tique elle-même et non pas ceux des microbes dont elle est le vecteur. Outre s'affranchir de l'usage des acaricides, l'avantage de cette approche est qu'elle pourrait se révéler efficace contre plusieurs agents infectieux à même d'être transmis par les tiques. « *Nous travaillons directement sur les molécules de tiques Ixodes ricinus qui sont impliquées dans deux types de fonctions : la prise du repas sanguin de l'arthropode et la transmission des agents pathogènes* » explique Sarah Bonnet. C'est pendant son repas sanguin que la tique transmet les agents pathogènes en les injectant avec sa salive dans l'hôte. Les chercheurs s'intéressent donc à la physiologie des glandes salivaires des tiques et étudient en parallèle les molécules qui interviennent dans la transmission des microorganismes vectorisés. Ils ont comparé des tiques infectées et non infectées et mis en évidence quelques 800 gènes surexprimés dans les glandes salivaires des tiques infectées. Ce travail permet également d'approfondir les connaissances sur les interactions moléculaires entre les tiques et les agents pathogènes qu'elles véhiculent.

Cinq de ces gènes sont en cours d'étude chez la souris et des tests d'efficacité vaccinale sont prévus prochainement chez le mouton sur le plus avancé des candidats vaccins, IrSPI (un inhibiteur de sérine protéase). En cas de résultats positifs, ces recherches pourront alors être appliquées chez les animaux domestiques avant d'envisager une application chez l'homme.

© Inra
Nicolas Bertrand





XENOBIO-TICK: SÉQUENCER LE TRANSCRIPTOME DES TIQUES POUR LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ACARICIDES

A l'échelle mondiale, les tiques sont les ectoparasites qui ont le plus de conséquences économiques sur l'élevage. En raison de leur régime alimentaire strictement hématophage, elles ont des conséquences négatives sur la santé animale à travers la déplétion sanguine, notamment dans les zones tropicales. De plus, les tiques transmettent de nombreux pathogènes, incluant les agents étiologiques de maladies tropicales majeures pour le bétail (théilérioses et babésioses bovines, cowdriose...) qui sont largement distribuées, notamment dans les départements et régions d'outre-mer (Nouvelle Calédonie, Antilles, île de la Réunion...).

En Europe, l'impact des maladies à tiques chez les bovins est plus limité mais leur importance est renforcée par leur nature zoonotique. Les animaux de rente étant prisés par les tiques adultes (incluant l'espèce la plus fréquente en Europe, *Ixodes ricinus*, qui pique aussi l'homme) pour leur repas sanguin, ils constituent donc des hôtes importants pour les maladies vectorielles humaines (notamment la maladie de Lyme, maladie vectorielle la plus fréquente dans les régions tempérées de l'hémisphère Nord.

Jusqu'à présent, la lutte contre les tiques repose principalement sur l'utilisation d'acaricides chimiques. Ces molécules peuvent avoir des effets négatifs sur l'homme, les animaux de rente (toxicose, changements comportementaux) et les écosystèmes (par exemple sur des organismes non-cibles comme les insectes coprophages). De plus, des résistances aux acaricides ont d'ores et déjà été observées chez des tiques dans différentes régions du monde. L'émergence de résistance chez les tiques favorise l'utilisation de doses plus importantes d'acaricides et aggrave les problèmes liés aux effets non-intentionnels des acaricides. Il y a donc un besoin de développer de nouveaux acaricides qui vont cibler très spécifiquement les tiques et ainsi limiter leurs effets négatifs non-intentionnels.



Le projet Xenobio-TICK est un projet Institut Carnot France Futur Elevage (ICF2E)

L'objectif du projet Xenobio-TICK est de séquencer en profondeur le transcriptome des tiques afin d'identifier et de caractériser de nouveaux gènes de neurorécepteurs, les plus divergents possible de ceux des insectes, qui seront utilisés comme cibles spécifiques aux tiques pour le développement de nouveaux acaricides. Après avoir été identifié par des outils bio informatiques, ces nouveaux neurorécepteurs seront caractérisés fonctionnellement et leur sensibilité à certaines molécules sera étudiée. La variabilité génétique de ces récepteurs sera aussi estimée afin d'estimer la potentielle durabilité de l'acaricide qui ciblera ce récepteur. Bien que le criblage haut débit d'un grand nombre de molécules sorte de la portée de Xenobio-TICK, ce projet, en rendant disponible des récepteurs neuronaux exprimables et fonctionnels en système hétérologue, constituera une avancée majeure afin de développer un criblage automatisé de molécules ciblant ces récepteurs. Le projet devrait permettre le développement d'une collaboration avec des partenaires industriels pour le développement de nouveaux acaricides à forte efficacité et présentant moins d'effets non-intentionnels.

Droits réservés

Partenaires : ce projet, financé par l'appel à projet 2016 de l'Institut Carnot «France Futur Elevage», est porté par l'UMR BIOEPAR et a démarré en 2017 pour une durée de 30 mois. Deux autres unités sont partenaires du projet : l'UMR ISP (centre Inra Val de Loire) et l'USC LBLGC (Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures, centre Inra Val de Loire)



147 rue de l'Université
75338 Paris - Cedex 07
France

Tél. : +33(0)1 42 75 91 86
inra.fr



Mai 2018