



 dossier de
PRESSE

INRAE

**Tiques, maladie de lyme
et autres maladies à tiques**

- 01.** Portraits de tiques ➤ 4
- 02.** Les scientifiques d'INRAE se mobilisent avec les citoyens pour comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques ➤ 12
- 03.** Mieux connaître les tiques et les bactéries transmises, diagnostiquer les maladies ➤ 18
- 04.** Les facteurs déterminants la répartition et l'abondance de tiques dans l'environnement ➤ 25
- 05.** Lutter contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent ➤ 32
- Contacts scientifiques** ➤ 35



Ixodes ricinus.

01.



Portraits de tiques

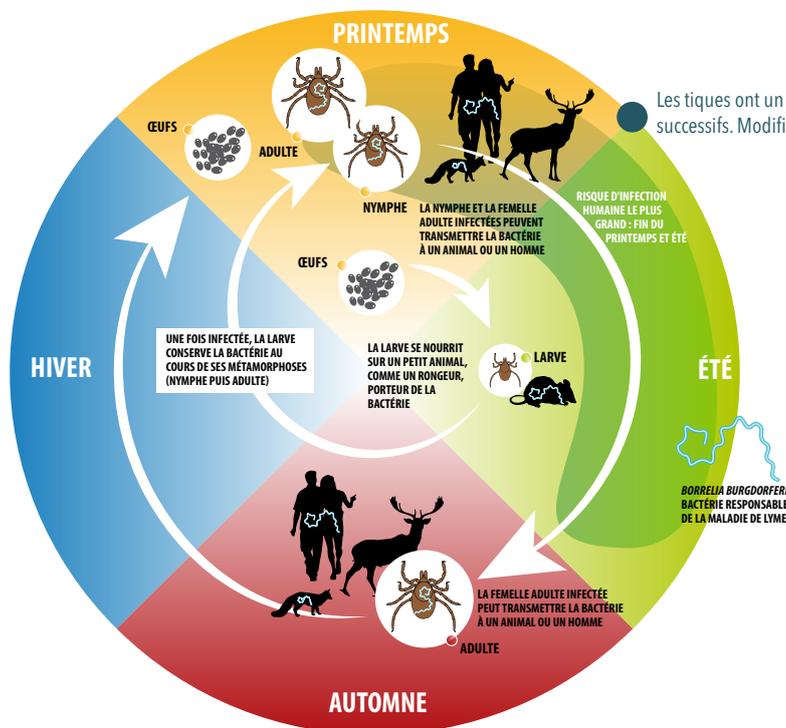
On trouve des tiques absolument partout dans le monde. 869 espèces différentes sont à ce jour recensées. Les scientifiques d'INRAE les étudient pour leur rôle dans la transmission de maladies, en particulier la maladie de Lyme. Au niveau mondial, les tiques sont le deuxième vecteur de maladies pour l'Homme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



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

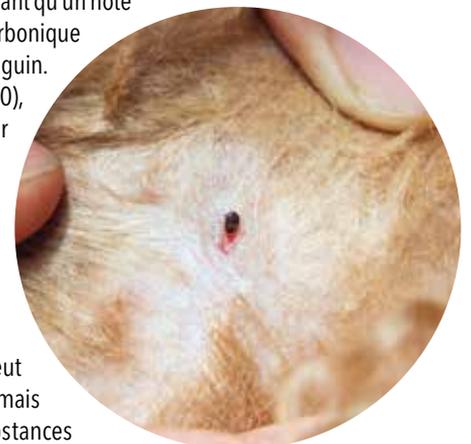
La tique mange sur tout ce qui bouge !

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...

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 gorgier 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.



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.



Erythème migrant.
Droits réservés



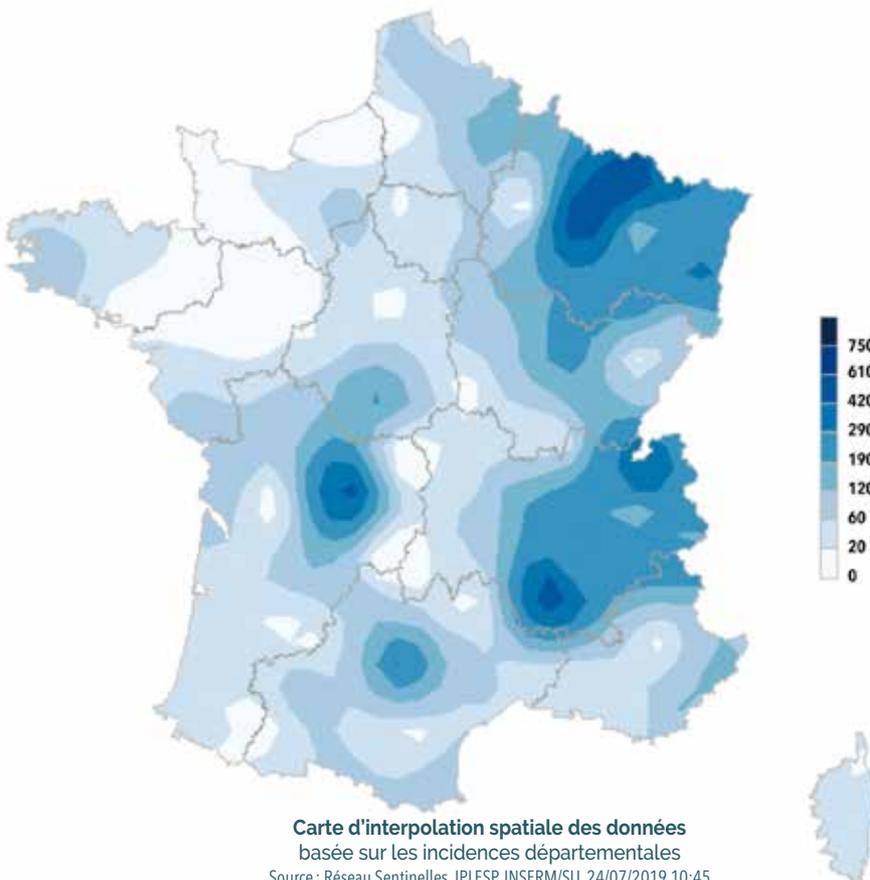
Le nombre de cas est estimé à plus de 68 000 en 2018 par Santé Publique France (SPF)

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* *sl*. 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 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 68 000 cas en 2018 par Santé Publique France (SPF).



Maladie de Lyme, année 2018
en nombre de cas pour 100 000 habitants



Carte d'interpolation spatiale des données
basée sur les incidences départementales
Source : Réseau Sentinelles, IPLESP, INSERM/SU, 24/07/2019 10:45

En 2018

Incidence annuelle

Environ 104 cas pour 100 000 habitants
68 530 cas par an

Disparité régionale

Polymorphisme clinique du diagnostic (sur 1 222 cas - CNRS 2006-2009)

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



De nouvelles espèces de tiques et de pathogènes trouvés en France

Si *Ixodes ricinus* est l'espèce de tique la plus abondante en France, elle cohabite avec d'autres espèces que l'on trouve aussi dans différentes régions du monde. Ces tiques sont aussi potentiellement porteuses d'agents pathogènes pour les animaux et les humains et il est important de les connaître et de les surveiller.

Une tique infectée n'est pas forcément vectrice

Connaître les espèces de tiques présentes en France est très important car ces tiques sont potentiellement porteuses de nouveaux agents pathogènes pour les animaux et les humains. Il n'est cependant pas aisé de prouver qu'une tique est vectrice d'un agent pathogène donné. En effet, il ne suffit pas de trouver un agent pathogène dans une tique pour en déduire que la tique est vectrice : il peut s'agir simplement d'une tique ayant réalisé son repas de sang sur un hôte infecté. Pour que la tique soit vectrice à son tour (transmission de la tique vers l'hôte), il faut encore qu'elle permette à l'agent pathogène de survivre et de traverser la paroi de son tube digestif, puis de migrer vers ses glandes salivaires pour être transmis lors de son repas de sang suivant. La mise en évidence des agents pathogènes dans les glandes salivaires d'une tique avant son repas de sang est donc un meilleur argument en faveur de sa compétence vectorielle. Etablir cette preuve est un travail long et fastidieux, mais nécessaire pour évaluer les risques de transmission des maladies à tiques.

Une nouvelle espèce de tique détectée en Camargue



Plusieurs campagnes de collectes de tiques organisées de 2007 à 2015 en Camargue ont permis de détecter la présence de *Hyalomma marginatum*, une espèce de tique commune en Afrique du Nord et Europe du Sud (Espagne, Portugal, Corse).

Cette tique est reconnaissable à sa grande taille et à ses pattes rayées. Parmi les pathogènes que cette tique peut véhiculer, on s'intéresse particulièrement au virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo (CCHF), qui sévit en Afrique et en Asie, mais aussi en Europe. Cependant, il n'existe pour l'instant aucun argument en faveur d'une circulation du virus CCHF en France. Les chevaux sont des hôtes préférentiels pour cette tique, mais ils ne seraient *a priori* pas de bons transmetteurs pour le virus. Les chevaux infectés ne présentent pas de symptômes mais produisent de forts taux d'anticorps, ce qui fait d'eux des animaux sentinelles pour surveiller le virus. Un réseau a été mis en place entre des vétérinaires et des éleveurs de chevaux en Camargue.

Des tiques porteuses d'un nouvel agent pathogène trouvées en abondance dans des parcs de cervidés

Dans le parc de la Haute Touche (Indre), des chercheurs d'INRAE en collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturelle ont mis en évidence la présence d'*Haemaphysalis concinna*, une tique abondante en Chine.

Dans ce parc, qui concentre une grande quantité de cervidés de plusieurs régions du monde, les animaux présentaient des signes de fatigue et d'amaigrissements. Des prélèvements de sang ont révélé la présence d'au moins huit agents pathogènes différents, jusqu'à quatre par animal. Parmi ces pathogènes, la bactérie *Anaplasma capra*, connue pour l'instant seulement en Asie, a été identifiée. Cette bactérie, transmissible à l'homme, occasionne des symptômes fébriles. La présence concomitante d'une tique et d'un pathogène tous deux inhabituels en France suggère naturellement un lien entre les deux, mais ce lien reste à prouver. De fait, les chercheurs ont démontré la présence de la bactérie *Anaplasma capra* dans les glandes salivaires de tiques *Haemaphysalis concinna* prélevées sur la végétation dans le parc, un argument fort pour supposer que la tique est bien le vecteur d'*Anaplasma capra*. Par la suite, les chercheurs ont trouvé cette bactérie dans un autre parc de daims et étendent leurs investigations.



Tiques *Dermacentor*
à l'affût.

Des tiques responsables de piroplasmose et d'encéphalite à tiques

La tique *Demacentor (marginatus et reticulatus)* elle aussi est bien présente en France.

Beaucoup moins étudiée qu'*Ixodes ricinus*, elle transmet pourtant plusieurs agents pathogènes responsables de maladies d'importance en santé animale (anaplasmose des ruminants, piroplasmose du chien et du cheval) et humaine (encéphalite à tiques, TIBOLA). Pour mieux connaître ces tiques, un projet de science participative appelé PiroGoTick vise entre autre à identifier les tiques présentes sur des chevaux sentinelles sur l'ensemble du territoire français.



Une seule santé pour tous : hommes, 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, 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, INRAE 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).

Les agents pathogènes transmis par les tiques en France

Espèces de tiques	Agents pathogènes	Maladies	Hôtes	Réservoirs
<i>Ixodes Ricirus</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>	<i>Thick-borne encephalitis</i>	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 partagé » en santé des plantes, de l'Homme et de l'animal

Au cours de la dernière décennie, les données obtenues dans le cadre de recherche sur les maladies infectieuses ont mis à jour certaines des limites du postulat de Koch, lequel permet d'associer « un microbe - une maladie ». Il est aujourd'hui établi que de nombreux agents pathogènes vivent en communauté avec d'autres micro-organismes, que ces derniers interagissent entre eux et que les processus aboutissant aux maladies sont influencés voire conduits par ces interactions complexes. C'est dans ce contexte que le concept de « pathobiome » a été défini. Ce concept a été développé en 2013 par un groupe de chercheurs INRAE (groupe de travail « pathobiome ») et 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 caractérisés. Le groupe de travail « pathobiome » a été créé dans le cadre du métaprogramme MEM (Meta-omics des Ecosystèmes Microbiens) afin de réfléchir sur ce nouveau front de science. Ce groupe formé d'un ensemble de chercheurs issus de différents départements INRAE a par la suite organisé deux congrès internationaux dont l'objectif était de promouvoir l'échange et la réflexion de chercheurs internationaux venant de différentes disciplines et travaillant tous sur des approches prenant en compte l'agent pathogène dans son environnement microbien. Le premier congrès « Pathobiome 2015 » s'est déroulé sur le site de l'école vétérinaire de Maisons-Alfort en 2015. Suite à l'intérêt croissant exprimé par la communauté scientifique pour cette nouvelle thématique et au succès du premier congrès, un second congrès international Pathobiome 2018 a eu lieu au Palais des congrès d'Ajaccio en Mars 2018.

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 ainsi montré que les tiques sont souvent multi-infectées. Par ailleurs, une thèse dont l'objectif était d'identifier la dynamique du pathobiome des tiques a été réalisée par Emilie Lejal, au sein de l'UMR BIPAR à Maisons-Alfort (INRAE-ANSES-ENVA) sous la direction de Muriel Vayssier-Taussat (DR INRAE, cheffe du département Santé Animale) et le co-encadrement de Thomas Pollet (CR INRAE). Cette thèse a été soutenue en Janvier 2020 et a permis de mettre en évidence d'une part des variations à la fois saisonnière et inter-annuelle des agents pathogènes et des autres micro-organismes portés par les tiques (microbiote) et d'autre part de possibles interactions entre la présence de certains agents pathogènes et la composition de ce microbiote.

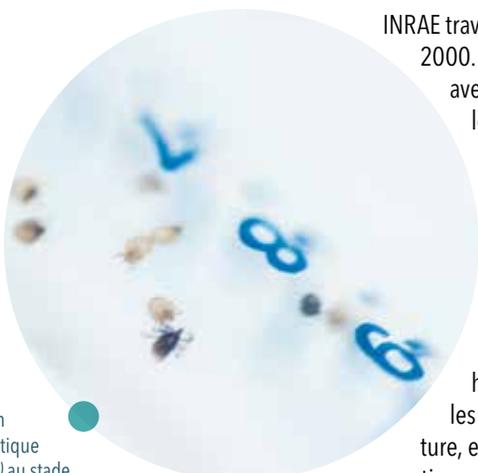


Vayssier-Taussat M, Albina E, Citti C, Cosson JF, Jacques MA, Lebrun MH, Le Loir Y, Ogliastro M, Petit MA, Roumagnac P, Candresse T. Shifting the paradigm from pathogens to pathobiome: new concepts in the light of meta-omics. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2014;4:29.

INRAE et les recherches sur les tiques

INRAE 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 INRAE 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 de *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'épidémiologie de ces maladies.



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.

Les principales unités INRAE 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.

➤ **Laboratoire Tous Chercheurs INRAE Grand-Est-Nancy** où sont organisés des stages de recherche pour les citoyens pour identifier les tiques et analyser leurs agents infectieux.



Observation en laboratoire de tique (*Ixodes ricinus*) au stade de nymphe (de couleur noire, 1 à 2,5 mm).



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



Quelques réalisations et résultats marquants des équipes INRAE et de leurs collaborateurs

- Rôle du paysage et des saisons : rôle favorable des haies, forêts et jardins, pics d'activité des tiques en plaine (avril-juin) et montagne (mai-juillet)
- Analyse et modélisation de l'activité des tiques en fonction du climat (projet CLIMATICK)
- Mise en évidence du rôle du tamia de Sibérie dans la transmission de la maladie de Lyme.
- Détection de nouvelles espèces de tique en France
- Concept de pathobiome et mise au point d'une méthode pour identifier l'ensemble des microorganismes présents chez les tiques
- Mise au point d'un système d'élevage de tiques sur membrane qui évite d'utiliser des animaux vivants
- Identification de candidats potentiels pour un vaccin contre les tiques
- Séquençage et analyse du génome de la tique *Ixodes ricinus*.
- Mise en place de cohortes de suivi de patients piquées par les tiques pour améliorer le diagnostic des maladies à tiques (projet OHTICKS)
- Mise en place d'un programme de recherche participative pour recenser les piqûres de tiques et constituer une tiquothèque publique nationale (CITIQUE)
- Mise en place d'une application, Signalement Tique pour le recensement des piqûres de tiques.



02.



Les scientifiques d'INRAE se mobilisent avec les citoyens pour comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques



CiTIQUE, des citoyens et des tiques

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



Un programme de sciences participatives avec une approche One Health*

Initié en 2017 en parallèle du plan national contre la maladie de Lyme, le programme de recherche participative CiTIQUE vise à mieux connaître l'écologie des tiques et des maladies associées, dont la maladie de Lyme, afin d'améliorer la prévention des risques liés aux piqûres de tique. L'objectif est d'accumuler des données sur la répartition géographique des piqûres de tiques et des agents pathogènes qu'elles transportent, en fonction des milieux, de la météorologie et des saisons en France. CiTIQUE associe chercheurs et citoyens de tous âges à toutes les étapes du programme, pour collecter ces données. Il s'appuie sur un large réseau de partenaires impliquant des scientifiques, des professionnels de différents secteurs, des acteurs publics et de l'éducation, et des associations. Un réseau de bénévoles s'est également organisé pour appuyer et faire rayonner ce programme.

* Approche collaborative globale pour appréhender dans leur ensemble les risques pour la santé humaine, animale et des écosystèmes. Cette approche implique de fortes interactions entre sciences vétérinaires et sciences humaines/infectiologie humaine.

Les citoyens peuvent s'impliquer à différents niveaux :

- en signalant une piqûre grâce à l'application « Signalement Tique »
- en envoyant la/les tiques ayant piqué l'Homme ou l'animal au laboratoire Tous Chercheurs de Nancy,
- en participant à des stages de recherche CiTIQUE gratuits et ouverts au public



Depuis 2017 CiTIQUE c'est:



23 600
signalements de piqûres



+ de 20 000
tiques reçues



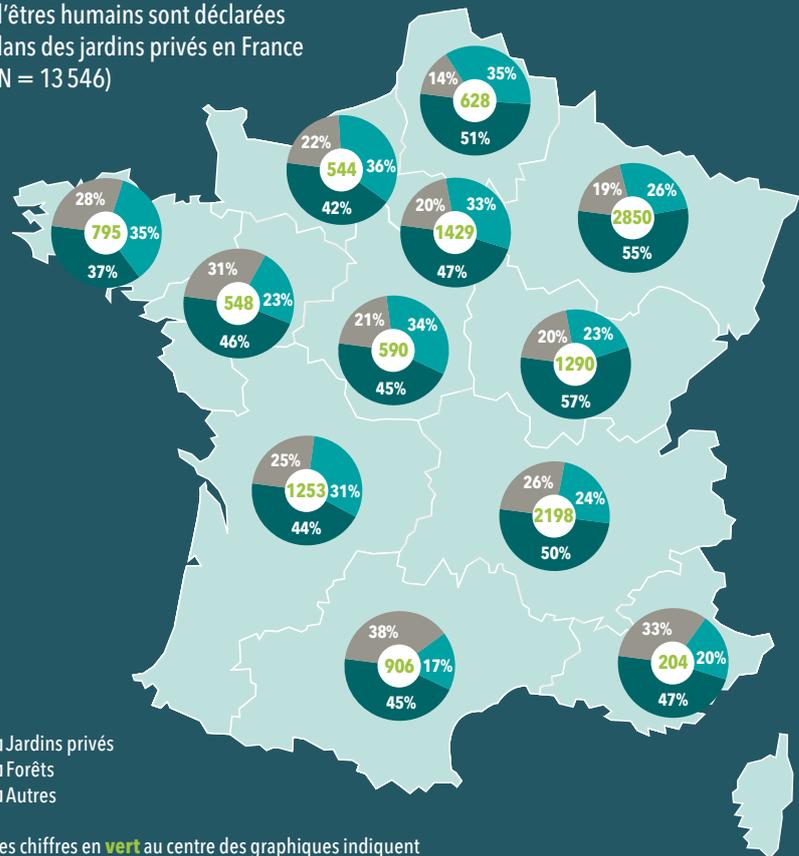
1 530
tiques analysées pour leur contenu infectieux

Premiers résultats

Grâce à une forte mobilisation citoyenne, CiTIQUE a pu dresser une première cartographie régionale des signalements de piqûre de tiques, qui va continuer à s'enrichir grâce aux futurs signalements. Par ailleurs les tiques envoyées depuis le début du programme ont permis de créer la première tiquothèque française de tiques piqueuses, regroupant plus de 20 000 tiques dont le nombre croît chaque jour, une mine d'information pour caractériser le risque sanitaire que représente les tiques en France et étudier la variabilité spatio-temporelle de ce risque.

- Périodes les plus à risque : le printemps et l'automne.
- 1/3 des piqûres signalées dans des jardins privés ou des parcs publics.
- Augmentation du nombre de signalements de piqûre chez les chiens et chats 3 à 4 semaine avant les humains.
- Large distribution géographique de la bactérie responsable de la maladie de Lyme en France métropolitaine.

En moyenne, 28% des piqûres d'êtres humains sont déclarées dans des jardins privés en France (N = 13 546)



Nouvelle application « Signalement Tique » pour collecter des données sur les piqûres de tiques

« Signalement Tiques » est une application gratuite qui permet de signaler rapidement aux scientifiques les piqûres de tiques, qu'elle soient repérées sur un humain ou un animal, via son smartphone ou son ordinateur. Développée en 2017 en partenariat avec le ministère des Solidarités et de la Santé, elle bénéficie d'une nouvelle version depuis mai 2020 grâce à un financement de la Fondation Groupama. Plus ergonomique pour les utilisateurs et avec de nouvelles fonctionnalités pour aider les chercheurs à améliorer leurs connaissances sur les tiques.

Grâce à cette application, les utilisateurs bénéficient d'informations sur la prévention et le suivi post-piqûre, et peuvent suivre l'historique de leurs signalements. Pour les chercheurs, la mise en place d'un lien informatique direct entre les données écologiques collectées sur les piqûres via les signalements (lieu de la piqûre, saison, raison de la sortie...) et les tiques archivées dans la tiquothèque permettra une meilleure traçabilité des échantillons et des informations associées, en vue de leur mise à disposition de la communauté scientifique nationale et internationale.

Importance de signaler régulièrement

Il est important de signaler le plus régulièrement possible les piqûres de tique. Cela permet aux chercheurs de suivre l'évolution du nombre de piqûres dans le temps sur une zone géographique donnée. Prochainement, une nouvelle fonctionnalité permettra de signaler lorsqu'il n'y a aucune piqûre constatée au retour d'une sortie à l'extérieur. Cette fonctionnalité sera très importante pour les chercheurs car elle leur permettra de mieux estimer le risque d'être piqué dans un lieu donné.

Depuis 2017
Signalement tique c'est :

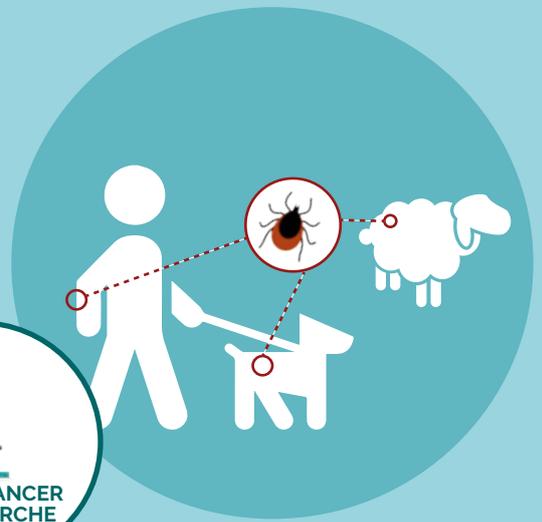
12 130
utilisateurs

17 730
signalements de piqûres
chez les humains

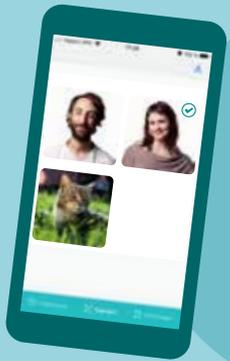
5 800
signalements chez les animaux



Une tique vous a piqué
ou a piqué votre animal ?
Rendez-vous sur l'application
«Signalement Tique» !



1. Créez un compte
et ajoutez autant de
profils que vous souhaitez



Lors des signalements,
les informations sur les
profils seront déjà
renseignées

2. Signalez la piqûre
et obtenez le numéro
de signalement à 6 chiffres

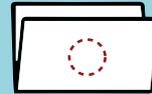


Vous pouvez
signaler même
hors connexion !



3. Envoyez la tique
piqueuse à CiTIQUE

- Emprisonnez la tique dans du papier absorbant
- Marquez le n° de signalement à 6 chiffres, la date et le lieu de piqûre
- Envoyez à Programme CiTIQUE - Laboratoire Tous Chercheurs Centre INRAE Grand Est-Nancy 54280 Champenoux



4. Recevez des
notifications pour
le suivi post-piqûre



5. Consultez l'historique
de signalement et des
informations de prévention

A partir de votre compte consultez le « journal des piqûres »
des différents profils enregistrés et devenez incollable
sur les tiques !

www.citique.fr



Des citoyens-chercheurs tout au long de la démarche expérimentale : une première en France

Depuis mars 2019 CiTIQUE propose des stages de recherche de deux ou trois jours dans un laboratoire de recherche ouvert au public, le laboratoire Tous Chercheurs d'INRAE Grand-Est Nancy. Ces stages accueillent des citoyens et des scolaires pour leur faire découvrir et comprendre la démarche scientifique, afin qu'ils contribuent, comme des chercheurs, à l'analyse des tiques envoyées par d'autres citoyens participant au programme. Depuis le lancement de CiTIQUE, les citoyens

Depuis mars 2019 :

12
stages organisés

142
élèves-chercheurs
de la 4^e à la Terminale et

46
citoyens-chercheurs
de 10 à 73 ans

401
tiques identifiées

118
tiques analysées pour
leur contenu infectieux

interpellent régulièrement les scientifiques au sujet de la question du risque que représentent les chats et les chiens pour la santé de leurs propriétaires. C'est pourquoi, lors des premiers stages de recherche proposés au public, les citoyens ont construit, avec les chercheurs, de nouvelles questions de recherche liées à cette problématique. Depuis mars 2019, les citoyens mènent des expérimentations et des analyses sur les tiques qui ont piqué des chats et des chiens, archivées dans la tiquothèque, et ils contribuent à enrichir les connaissances scientifiques de stage en stage.

Si de plus en plus de projets de recherche participative se mettent en place en France et à l'étranger, cela reste une première d'accueillir les citoyens dans un laboratoire de recherche pour participer à toutes les étapes de la démarche expérimentale dans le cadre de recherches en cours. Pendant deux ou trois jours, les citoyens et les scolaires accueillis en stage sont invités à vivre la démarche scientifique comme des chercheurs :

ils formulent des questions de recherche et des hypothèses, apprennent à utiliser des équipements scientifiques pour mener des expériences, analysent et discutent leurs résultats avec des chercheurs. C'est aussi la première fois que des résultats d'identification morphologique de tiques et d'analyses d'agents infectieux par biologie moléculaire sont générés par des citoyens et des élèves. Pour les chercheurs, c'est l'opportunité de poser un regard nouveau sur leurs recherches et de s'intéresser à de nouvelles problématiques comme l'influence des animaux de compagnie sur le risque sanitaire que représente les tiques. Ces stages sont également de véritables moments de dialogues des savoirs, d'écoute et de partage entre chercheurs et citoyens.



➤ LymeSnap : la science embarque le citoyen des Combrailles

L'unité mixte de recherche Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques du Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes et le CHU de Clermont-Ferrand ont conduit sur deux ans 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 INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes et le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Clermont-Ferrand. Elle a été 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, pouvait participer à cette étude (qu'elle se souvienne ou non d'avoir été piquée par une tique). Il suffisait 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. Les personnes incluses dans l'étude étaient ensuite rappelées par un infectiologue qui les conseillait sur la marche à suivre et les invitait à répondre à un questionnaire sur les circonstances de la piqûre. Les médecins du CHU ont également organisé deux sessions d'information pour les médecins et professionnels de santé qui sont des acteurs importants pour l'étude. Ils ont été ainsi en mesure d'accompagner les patients dans leur démarche participative au projet LymeSnap. Ils ont également été sollicités pendant l'année pour recenser le nombre de cas d'érythème migrants qu'ils ont vu chez leurs patients.

Entre avril 2017 et mars 2018, 31 personnes ont été incluses dans l'étude. Les photographies ont été analysées par des médecins infectiologues pour estimer la probabilité d'un érythème migrant. Dans 95 % des cas la photographie était de très bonne qualité. La probabilité d'érythème migrant a été jugée comme importante pour 12 cas, dont le diagnostic a été confirmé par la suite.

Cette étude pilote montre que l'estimation de l'incidence des érythèmes migrants par télédéclaration est un outil prometteur mais nécessite une campagne de sensibilisation et un besoin en ressources humaines pour la collecte des données cliniques en appui à l'analyse des images pour améliorer le diagnostic des érythèmes migrants. Suite à cette étude, un projet a été lancé pour développer une application d'identification des érythèmes migrants à partir de photos.

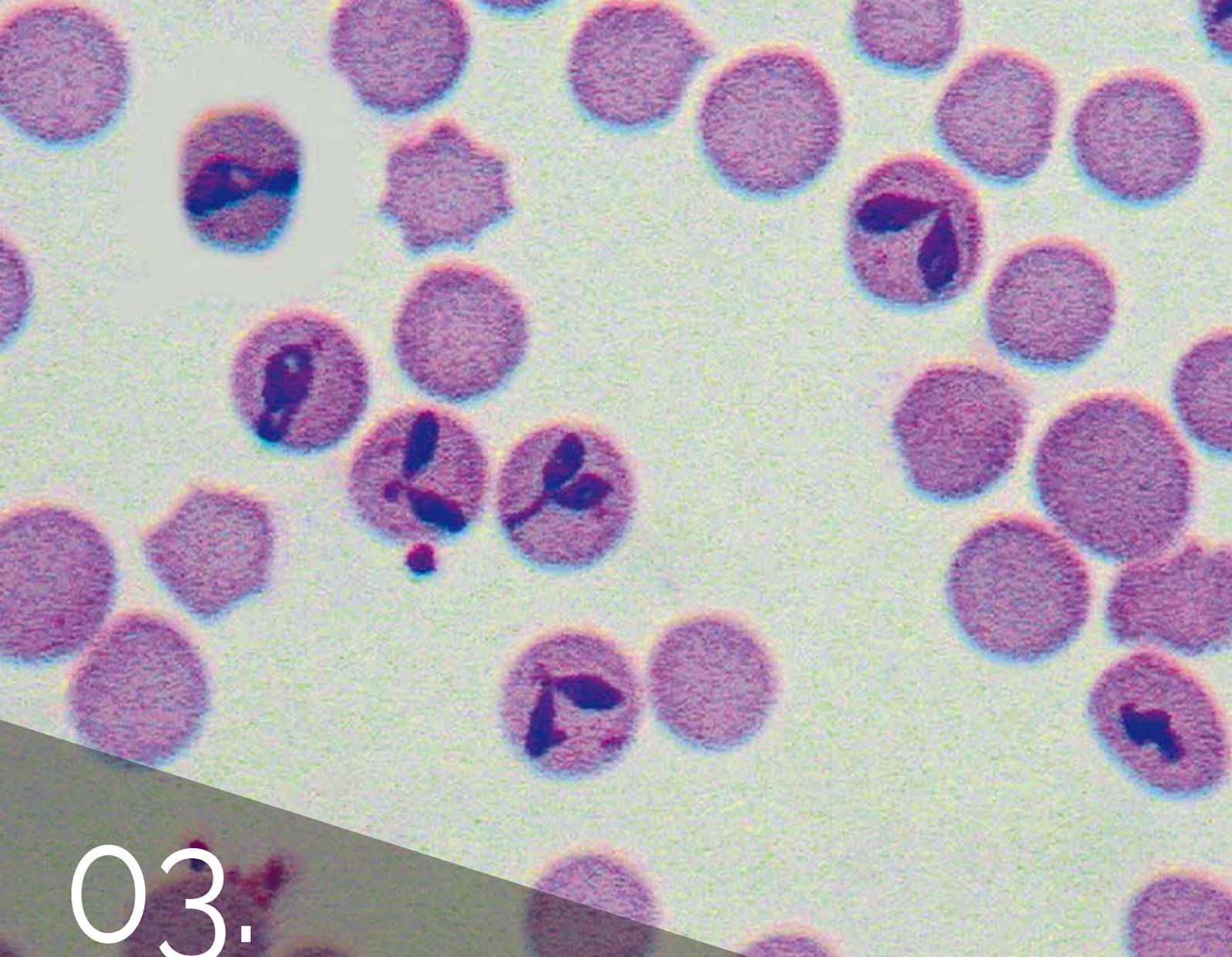


Publication : Paule Letertre-Gibert, Isabelle Lebert, Gwenaél Vourc'h, Magalie René-Martellet, Violaine Corbin-Valdenaire, Delphine Portal-Martineau, Jean Beytout, Olivier Lesens. *Lyme Snap: a feasibility study of on-line declarations of erythema migrans in rural areas.* Ticks and Tick-Borne Diseases. 2020, 11.



DAPEM: développement d'une application pour identifier les érythèmes migrant

L'objectif du projet DAPPEM (Développement d'une APplication d'identification des Erythèmes Migrants) est de développer une application d'analyse automatique de photos de tâches rouges pour fournir un score de probabilité vis-à-vis des érythèmes migrants. Les données d'analyses de photos serviront à la recherche et aux organisations professionnelles et sanitaires. L'outil développé sera destiné aux citoyens comme aux médecins. Il doit permettre une meilleure estimation de l'incidence des érythèmes migrants pour optimiser la prise en charge et la prévention, et de contribuer à une meilleure connaissance de la maladie de Lyme par les médecins et la population. Le projet est co-financé par le FEDER (Fond européen de développement régional) et la région Auvergne-Rhône-Alpes, et doit se terminer en 2023.



03.

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



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 INRAE a pour but précisément de mieux connaître les agents pathogènes transmis par les tiques pour proposer des tests de diagnostic adaptés.

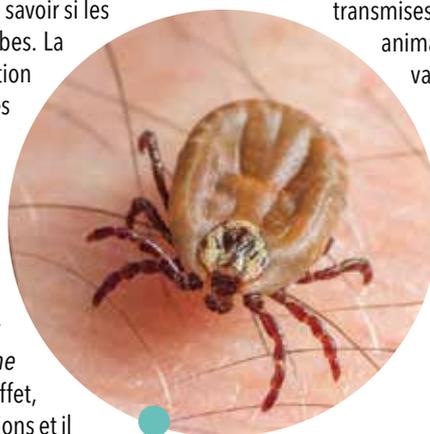
Longtemps passée inaperçue et sous silence, la maladie de Lyme s'est invitée dans le débat public et avec fracas sur le terrain pénal. En cause notamment, la vingtaine de tests de diagnostic commercialisés en France auxquels on reproche leur manque de fiabilité. Il faut dire que cette maladie est on ne peut plus difficile à dépister. Tout d'abord, parce que la piqûre de la tique qui en est responsable est indolore et que la personne piquée ne détecte pas systématiquement un érythème migrant qui résulte d'une infection. Diagnostiquée précocement, la maladie se guérit 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.

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 d'INRAE 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.



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

De la piqûre aux symptômes : prouver le lien épidémiologique

C'est dans ce contexte qu'a émergé le projet OHTICKS! porté par INRAE 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. Des résultats ont été obtenus chez les animaux de compagnie et les animaux d'élevage et sont en cours de publication. Chez l'Homme, les recrutements de patients, qui avaient débuté dans les CHU partenaires, n'ont pu être finalisés du fait de l'épidémie de COVID19. Les résultats préliminaires ont néanmoins été obtenus et sont en cours d'analyse.



Séquençage du génome d'*Ixodes ricinus*

Une collaboration entre plusieurs équipes françaises a permis d'obtenir la séquence du génome de la tique *Ixodes ricinus*. Les travaux se poursuivent pour analyser cette séquence, localiser les gènes et identifier leurs fonctions.

L'espèce de tique *Ixodes ricinus* est la plus représentée en France et en Europe. Elle peut transmettre de nombreux agents pathogènes : virus, parasites, bactéries (dont celle responsable de la maladie de Lyme). Connaître son génome doit fournir des pistes pour lutter contre cette tique et mieux gérer les risques de transmission de pathogènes. Le groupe « tiques » de l'UMR BIOEPAR coordonne la communauté scientifique qui étudie ce génome et assure la diffusion des résultats.

Analyse de la séquence ADN

Le Genoscope (Evry) a réalisé le séquençage et l'assemblage du génome (obtenu à l'échelle chromosomique). L'annotation* et les analyses fonctionnelles des gènes d'intérêt sont en cours, en collaboration avec plusieurs laboratoires européens. D'autres partenaires principalement à Rennes (IRISA, Genouest) participeront aux analyses bio-informatiques et à la mise à disposition des données du génome. L'étude du génome de la tique et de sa variabilité va permettre d'identifier les bases génétiques de certains traits, comme l'aptitude à abriter et transmettre certains agents pathogènes. Elle peut révéler aussi les séquences qui ont évolué en interaction avec les hôtes et leurs agents pathogènes, ou avec les propres parasites ou pathogènes de la tique.

Analyse des séquences transcrites

Outre la connaissance du génome, il est intéressant de connaître comment ce génome s'exprime, c'est-à-dire quelles sont les séquences qui sont transcrites en ARN, puis traduites en protéines fonctionnelles. Les chercheurs de l'UMR BIOEPAR, en collaboration avec l'Université de Neuchâtel (Suisse), ont réalisé un séquençage à haut débit des séquences transcrites (transcriptome) d'*Ixodes ricinus* et ont identifié un catalogue très complet de plus de 190 000 transcrits. Ensuite, ils ont mis en évidence des gènes qui s'expriment différemment selon les états physiologiques, par exemple avant ou pendant le repas sanguin, et qui peuvent donc jouer un rôle dans ce repas sanguin.

Une deuxième étude basée sur les transcriptomes de tiques a élargi le champ d'étude, en intégrant cette fois 27 espèces de tiques différentes. Pour cette étude, neuf nouveaux transcriptomes ont été séquencés et combinés avec des données publiées par d'autres groupes et pour les autres espèces. L'analyse a consisté à reconstituer un catalogue de gènes codants pour chaque espèce de tique, puis à utiliser le noyau de gènes en commun entre ces espèces pour réaliser une étude de la phylogénie de ce groupe.

* L'annotation d'un génome consiste à y chercher les séquences codantes (exprimées sous forme de protéines) et à rechercher dans ces séquences des homologies ou des motifs connus pour faire des hypothèses sur les fonctions des gènes.

Références :

Charrier, N. P., Couton, M., Voordouw, M. J., Rais, O., Durand-Hermouet, A., Hervet, C., Plantard, O., & Rispe, C. (2018). Whole body transcriptomes and new insights into the biology of the tick *Ixodes ricinus*. *Parasites & Vectors*, 11(1), 364. <http://doi.org/10.1186/s13071-018-2932-3> <https://rdcu.be/6i0H>

Charrier, N. P., Hermouet, A., Hervet, C., Agoulon, A., Barker, S. C., Heylen, D., Toty, C., McCoy, K. D., Plantard, O., & Rispe, C. (2019). A transcriptome-based phylogenetic study of hard ticks (Ixodidae). *Scientific Reports* 9:12923. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49641-9>





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, transportées par leurs hôtes, 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, elles se développent préférentiellement dans les milieux artificialisés tels que les chenils ou les jardins, parfois même à l'intérieur des habitations. On peut alors les retrouver alors grim pant sur les murs, les façades, les meubles ou cachées sous 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, les agents de l'ehrlichiose canine et de l'hépatozoonose canine). Dans le sud de la France, elles sont impliquées dans la transmission à l'Homme de bactéries du genre *Rickettsia* responsables de fièvres boutonneuses.

L'existence de fortes populations de tiques *Rhipicephalus sanguineus* dans le sud de la France, la colonisation possible des habitations et le portage d'agents présentant un risque pour la santé humaine confirme l'importance de la mise en place d'une surveillance active des tiques et des agents pathogènes qu'elles véhiculent.

Des travaux réalisés depuis 2010 sur cette espèce, en collaboration avec des équipes du CNRS, ont permis d'actualiser les connaissances sur le risque de transmission d'agents pathogènes aux chiens par l'intermédiaire de cette tique dans le sud de la France.

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. 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 une base fondamentale pour l'étude de l'influence du microbiote sur la survie des tiques et la compétence vectorielle et pourrait ouvrir des pistes pour une réflexion plus globale sur le développement de nouvelles méthodes de lutte.



Tiques *Rhipicephalus sanguineus*
(mâle à gauche, femelle à droite).



Références :

René M., Chêne J., Beauvils 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, entre autre, le séquençage haut-débit (NGS), les chercheurs d'INRAE 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. 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. Récemment, des chercheurs d'INRAE ont publié un état des lieux de l'ensemble des agents infectieux identifiés comme pouvant être transmis par la tique *Ixodes ricinus* dans la Revue de Biologie Médicale (Vayssier-Taussat et al., 2020).

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



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

Les chercheurs d'INRAE explorent 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. Les résultats obtenus montrent tout d'abord l'importance capitale d'éliminer les contaminants. En effet, la moitié des séquences bactériennes obtenues lors du séquençage du microbiote des tiques sont des contaminants (Lejal et al., 2019) qu'il est obligatoire d'éliminer pour une connaissance non biaisée des communautés microbiennes hébergées par les tiques. Une fois ces mises au point faites,

les analyses montrent que la structure et la composition du microbiote de la tique *Ixodes ricinus* varient au cours de l'année et qu'il existe des interactions entre les constituants du microbiote, y compris les agents pathogènes. Ces nouvelles informations sont un premier pas vers ce qui sera peut-être dans quelques années une nouvelle voie de lutte biologique contre les tiques.

De nouveaux micro-organismes identifiés

Des 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 microorganismes - 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 *Neoehrlichia 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 maladies 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 microorganismes 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 susceptibles d'être co-transmis. Les chercheurs travaillent aujourd'hui à identifier le degré de pathogénicité de chacune des espèces bactériennes, virales ou parasitaires identifiées. De ces recherches découle le développement d'outils de prévention et de futurs tests de dépistage et de diagnostic.

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.

Lejal E, Estrada-Peña A, Cosson JF, Marsot M, Rué O, Midoux C, Mariadassou M, Vayssier-Taussat M, Pollet T (2019). Taxon appearance from extraction and amplification steps demonstrates the value of multiple controls in tick microbiome analysis. bioRxiv doi:https://doi.org/10.1101/714030. Accepted dans Frontiers in Microbiology.

Vayssier-Taussat M, Lejal E, Pollet T. (2020). Les agents pathogènes transmis par la tique *Ixodes ricinus* : quoi de neuf ? La revue de Biologie Médicale n°353, Mars-Avril 2020.



De nouvelles bactéries identifiées chez des patients piqués par des tiques

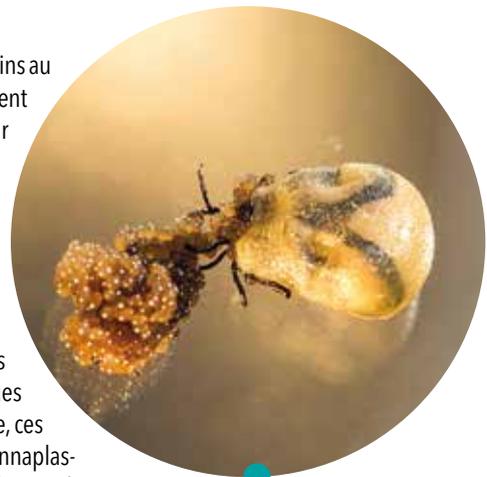
Des chercheurs d'INRAE* et leurs partenaires** ont isolé et identifié pour la première fois des espèces de *Bartonella* issues de la faune sauvage dans le sang de patients piqués par des tiques. Les résultats de leur étude ont été publiés le 1^{er} mars 2016 dans la revue *Emerging Infectious Diseases*.

* Biologie Moléculaire et Immunologie Parasitaires - Unité mixte de recherche BIPAR, INRAE / ANSES / ENVA
** Centre National de Référence des *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella* - Unité mixte de recherche IRD / INSERM / AMU / IHU Méditerranée Infection, Marseille

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 burgdorferi 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 (babebiose, anaplasmose chez le bétail). Toutefois, ces microorganismes sont peu connus et les maladies qu'ils provoquent mal diagnostiquées.



Femelle d'*Ixodes ricinus* et sa ponte.

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 d'INRAE et leurs partenaires se sont ainsi intéressés à rechercher dans le sang de tels patients la présence de bactéries du genre *Bartonella*. Les chercheurs d'INRAE 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).

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.



Des tiques multi-infectés et taux d'infection qui varie dans le temps et selon les organes

Plusieurs études révèlent 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, des chercheurs INRAE ont évalué la prévalence chez la tique *Ixodes ricinus*, de 38 agents pathogènes (bactéries, parasites et virus) connus pour être transmis par les tiques. Leurs résultats ont montré que la moitié des tiques analysées, et provenant des Ardennes françaises, sont porteuses d'agents pathogènes et parmi les tiques infectées, 50 % sont co-infectées, par au moins 2 et jusqu'à 5 agents pathogènes.

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 développer de nouvelles stratégies alternatives pour contrôler la transmission des agents pathogènes par les tiques et les maladies transmises.

Une étude récente réalisée dans le cadre d'une thèse soutenue en Janvier 2020 a permis de mettre en évidence des variations à la fois saisonnière et inter-annuelle de la prévalence des agents pathogènes chez la tique *Ixodes ricinus*, soulignant l'importance de réaliser des suivis réguliers des agents pathogènes hébergés par les tiques (Lejal et al., 2019). Par ailleurs, une autre étude met en évidence des variations de la prévalence des agents pathogènes à l'échelle des organes des tiques. Des résultats contrastés avec certains postulats jusqu'ici peu rediscutés sur les mécanismes de transmission des agents pathogènes et font apparaître de nouvelles hypothèses concernant la localisation et la migration de certains agents pathogènes du tube digestif vers les glandes salivaires des tiques (Lejal et al., 2019).

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

Pollet T, Sprong H, Lejal E, Krawczyk A, Moutailler S, Cosson JF, Vayssier-Taussat M, Estrada-Pena A. (2020). The scale affects our view on the identification and distribution of microbial communities in ticks. *Parasites and Vectors*, 13, 36.



Echantillonnage des tiques.



04.

Passage d'un drap blanc pour récolter des tiques.



Les facteurs déterminant
la répartition et l'abondance
des tiques dans l'environnement



CLIMATICK: comprendre comment le changement climatique affecte le risque de maladies émergentes liées aux tiques

Le projet CLIMATICK (2018-2021) étudie l'impact et l'adaptation au changement climatique du risque lié aux tiques en s'intéressant à la dynamique des populations et leur activité en France métropolitaine. Il fait suite aux projets CC-EID (2014-2016) et CC-EID transfert (2017) qui ont abouti à la conception d'un modèle statistique transféré dans l'outil FleaTickRisk qui édite des cartes hebdomadaires d'activité d'*Ixodes ricinus*, vectrice de la maladie de Lyme, en lien avec la séquence météorologique accessibles à tous.

CLIMATICK élargit le champ de recherche de CC-EID en intégrant *Hyalomma marginatum*, tique exotique et thermophile récemment arrivée dans le sud de la France et pouvant transmettre le virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (FHCC). Le projet s'intéresse à la biologie des tiques et inclut des observations expérimentales ciblées. CLIMATICK intègre également des compétences en sciences sociales afin de mieux communiquer sur les représentations du risque. Des simulations en climat futur 2050 et 2100 permettront d'étudier l'impact mais aussi les adaptations à envisager.

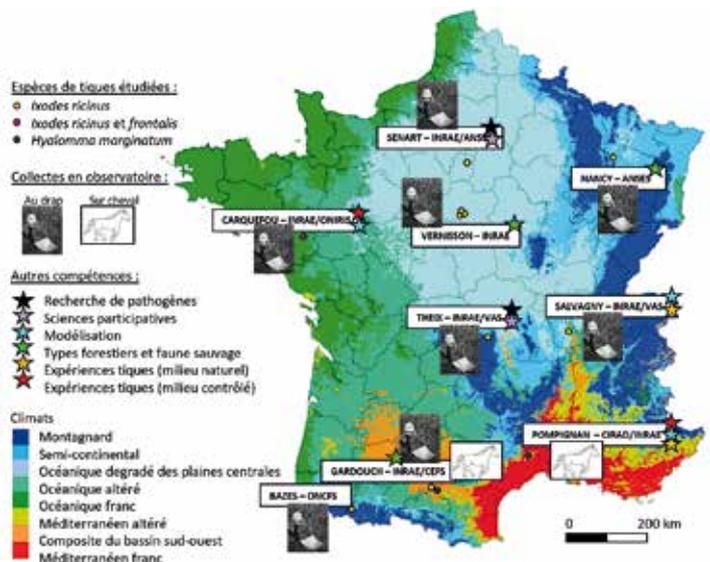


Les tiques sont le premier vecteur de maladies pour l'animal et le deuxième pour l'Homme (derrière le moustique). Les conséquences du changement climatique sur les maladies infectieuses commencent à être perceptibles. L'activité et l'abondance des tiques dépend des conditions météorologiques et environnementales qui sont modifiées à cause des activités humaines (changement global et climatique). Il est primordial d'apprécier le risque lié aux tiques en fonction de l'environnement et de la séquence météorologique et de prendre en compte les effets du changement climatique pour une meilleure adaptation. Ces dernières années, 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*, et les risques épidémiques des maladies vectorielles qui seraient ensuite traduites dans une politique de santé publique efficace reste un défi majeur pour l'Europe et au-delà.

* La séquence météorologique est la succession sur plusieurs jours ou semaines des conditions météorologiques observées. Elle se distingue des normales climatiques qui sont calculées sur une moyenne de 30 ans. La séquence météorologique varie au cours de l'année et entre les années.

Un réseau d'observatoire répartis sur la France métropolitaine

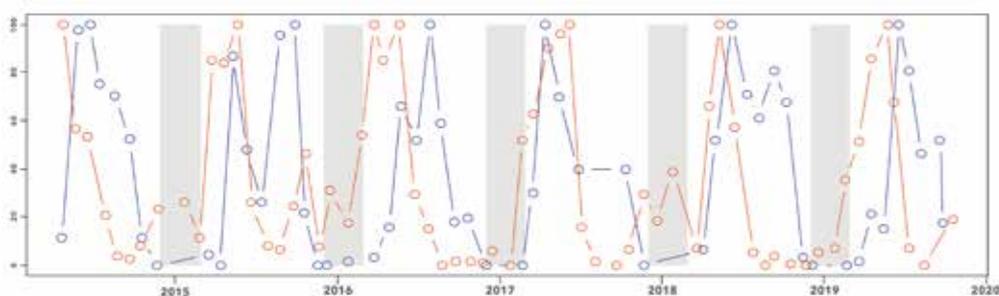
Le projet CC-EID a permis de développer le premier réseau d'observatoire pour le suivi mensuel de l'activité des tiques et des variables météorologiques (température et humidité) mesurées localement et en continu. Ce suivi se fait sur une longue période de temps afin de mesurer les variations qu'il peut y avoir entre les saisons et entre les années. Les observatoires sont localisés dans des forêts ou des zones boisées correspondant à des climats variés. Si CC-EID se focalisait sur *Ixodes ricinus*, CLIMATICK intègre un nouveau modèle d'étude : *Hyalomma marginatum*. Cette tique thermophile est apparue dans le sud de la France depuis moins de 10 ans et peut être vectrice du virus de la Fièvre Hémorragique Crimée-Congo. Quatre nouveaux observatoires ont été ouverts avec des méthodes de collectes adaptées à chaque espèce de tique : la méthode du drap pour *Ixodes* et la collecte sur les chevaux pour *Hyalomma*. Les observatoires ont différentes compétences et permettent de suivre différentes études en parallèle comme la recherche de pathogène, le suivi de population d'ongulés sauvages et leur influence sur la population de tiques ou des études sur la biologie des tiques.



Observatoires du réseau CLIMATICK (équipes, compétences, activités, particularités climatiques)

Premiers résultats

1 Des différences saisonnières d'activités des tiques entre les différents climats. Le réseau d'observatoires révèle des différences significatives selon les climats. Par exemple, pour *Ixodes ricinus*, on observe que l'activité est nettement diminuée en hiver en Auvergne à 1 000 m d'altitude, sous un climat montagnard, alors que ce n'est pas le cas dans le Midi-Pyrénées à 200 m d'altitude sous un climat composite du bassin sud-ouest [Cf. **graphe 1**]. Tandis que la fin de l'été et le début de l'automne est la période la plus défavorable pour la tique dans le site de Midi-Pyrénées. La période d'activité la plus forte 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 1^{er} mai en forêt est une période à risque dans une zone à risque. Ce rythme saisonnier est lié notamment aux conditions météorologiques présentes et passées. Ainsi d'importantes variations interannuelles sont observées.

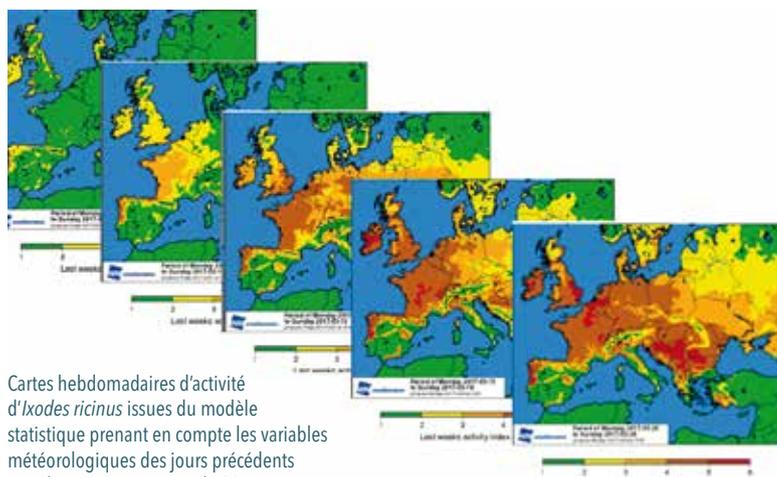


Grappe 1 : Evolution temporelle de l'activité de tiques (en pourcentages de l'activité maximale annuelle) depuis le printemps 2014. La courbe bleue correspond à un site de moyenne montagne tandis que la courbe rouge correspond à un site à climat du sud-ouest.

2 Des variations saisonnières et interannuelles des agents pathogènes transmis par les tiques.

Durant 3 ans, les chercheurs ont étudié l'évolution des agents pathogènes présents dans les tiques *Ixodes ricinus* récoltées sur l'observatoire de Sénart, grâce à des analyses de criblage ADN à haut débit. Leur étude montre que la présence de plusieurs agents pathogènes varie de manière significative en fonction des saisons et des années. C'est notamment le cas pour les borrelies, bactéries responsables de la maladie de Lyme, qui ont été plus fréquemment détectées au cours de l'automne sur la période de l'étude (2015-2017). Ces résultats soulignent l'importance de réaliser un suivi régulier des populations de tiques et des agents pathogènes qu'elles transportent car le risque d'infection peut varier d'une saison à l'autre ou d'une année à l'autre.

Le programme CLIMATICK s'intéresse désormais à la comparaison des données récoltées sur les observatoires avec les données du projet de sciences participatives CiTIQUE et les données du réseau Santé Sentinelle sur les déclarations de maladie de Lyme. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'existence de concordance entre les différentes données récoltées et de déterminer le rôle des observations des dynamiques de populations de tiques pour mieux prévenir le risque de maladies liées aux tiques.



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

Le modèle statistique développé dans le projet CC-EID appliqué pour FleaTickRisk

FleaTickRisk est un service de prévision du risque parasitaire en fonction de la météorologie développé par la société Boehringer Ingelheim (anciennement Merial). Chaque semaine, des cartes permettent de visualiser le risque d'infestation par différents parasites dont les tiques. Depuis 2018, la modélisation des cartes de risque lié aux tiques intègre le modèle statistique développé par le projet CC-EID grâce aux données récoltées sur les observatoires. Auparavant les modèles de prédiction se basaient sur les données bibliographiques, et non sur les observations de terrain. L'intégration de ce nouveau modèle a permis d'améliorer la qualité et la précision des prédictions d'activités des 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



Pour améliorer la connaissance sur la distribution des tiques *Ixodes ricinus* (vectrices de différents agents pathogènes dont les agents de la maladie de Lyme) à l'échelle nationale ou régionale, 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.

Les connaissances sur la distribution des tiques restent parcellaires. La méthode la plus utilisée pour collecter les tiques dans l'environnement, appelée méthode du drap, consiste à faire traîner un drap de 1 m² sur une distance définie. Elle permet de récupérer une partie des tiques à l'affût et d'estimer ainsi leur abondance locale. La réalisation de cartographie à partir de données issues de collectes dans l'environnement reste illusoire compte-tenu des vastes territoires à couvrir. Il n'est en effet pas possible de couvrir, avec cette méthode, l'ensemble des régions françaises. Pourtant une meilleure connaissance de la distribution et de l'abondance locale des tiques dans les lieux publics ou fréquentés est essentielle pour la mise en place de mesures de prévention efficaces.

Face à cet état de faits les chercheurs proposent d'estimer, grâce à des modèles mathématiques, les variations d'abondance des tiques en fonction des régions. L'une de ces méthodes (projet Cartotiq) consiste à estimer l'abondance relative des tiques en combinant 4 facteurs (climat, occupation du sol, altitude et densité d'ongulés sauvages) connus pour être essentiels au développement de fortes populations de tiques. Une autre approche (projet Teletiq) consiste à utiliser les données de téléphonie mobile et de sciences participatives pour l'estimation du risque d'exposition.

➤ **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, 7 900 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 (4 500 sur 12 500 récoltées) et des prélèvements sanguins réalisés sur les mammifères capturés ont permis de rechercher trois agents pathogènes (*Anaplasma spp.*, *Borrelia spp.* et *Babesia spp.*) afin d'apprécier leur dissémination.

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



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.

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*).

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 (1^{er} 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.



Ixodes ricinus.



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 microorganismes (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 de Sibérie, aussi connu comme étant l'écureuil de Corée.

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 an.

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 contrecarre 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, 1, 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



05.

Ixodes ricinus.



Lutter contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent

32.

Tiques, maladie de Lyme et autres maladies à tiques



La piste du vaccin

Grâce à la mise au point d'un dispositif *in vitro* pour étudier le repas sanguin des tiques, les chercheurs ont identifié et caractérisé un candidat vaccinal potentiel dont le rôle est central dans les interactions entre les tiques, leurs hôtes et les agents pathogènes.

Un dispositif d'étude du repas sanguin *in vitro*

Sarah Bonnet et son équipe ont mis au point un dispositif expérimental d'étude des tiques *in vitro*. Ce dispositif permet d'analyser, sans utiliser des animaux comme source de repas sanguin, la composition du sang utilisé pour nourrir les tiques et d'y détecter les agents pathogènes transmis. De plus, il permet d'éviter d'utiliser des animaux vivants et a été récompensé à ce titre par le prix Alfred Kastler 2015.



De nouveaux agents infectieux identifiés comme étant transmis par les tiques

Grâce à ce dispositif *in vitro*, les chercheurs ont pu apporter la preuve formelle que l'espèce de tique *Ixodes ricinus*, prédominante en Europe, peut transmettre la bactérie responsable de la maladie des griffes du chat que l'on savait déjà transmise par les puces, ainsi qu'un parasite responsable d'une babésiose (Maladie proche du paludisme) émergente chez le chevreuil, pouvant potentiellement toucher l'homme.

Les glandes salivaires de la tique comme objet d'étude

C'est par la salive que la tique transmet les agents pathogènes dans le sang de son hôte. Par la salive aussi, la tique transmet différents composés nécessaires au bon déroulement du repas sanguin : anticoagulants, immunodépresseurs, antidouleurs, anti-inflammatoires... Les chercheurs ont comparé les glandes salivaires des tiques selon qu'elles portent ou non un agent pathogène. Ils ont mis en évidence quelques 800 gènes surexprimés dans les glandes salivaires des tiques infectées. Ils se sont alors focalisés sur le gène le plus surexprimé, appelé IrSPI. Si on inhibe ce gène, la tique absorbe moins de sang et la bactérie pathogène se transmet moins bien. Des travaux récents ont montré que la protéine IrSPI a un rôle immunodépresseur (elle diminue la prolifération de lymphocytes T) et anti-inflammatoire (elle diminue la sécrétion de molécules responsables de l'inflammation qui perturbent le repas de la tique). En réduisant les défenses immunitaires de l'hôte, IrSPI facilite donc à la fois le gorgement de la tique et l'infection de l'hôte par les agents pathogènes transmis.

La piste du vaccin anti-tique

La protéine IrSPI pourrait servir de base à l'élaboration d'un vaccin anti-tique. En effet, les anticorps induits chez l'animal contre cette protéine devraient gêner la prise du repas sanguin et bloquer la transmission de l'agent pathogène. Des tests d'efficacité vaccinale sont prévus prochainement chez le mouton. En cas de résultats positifs, ces recherches pourront alors être appliquées aux animaux domestiques avant d'envisager une application chez l'Homme.

En ciblant la tique, et non l'agent pathogène, cette stratégie permettrait de lutter efficacement contre les différents agents infectieux transmis par les tiques.

Référence :

A. A. Blisnick et al. 2019. The immunomodulatory effect of IrSPI, a tick salivary gland serine protease inhibitor involved in *Ixodes ricinus* tick feeding. *Vaccines* 7(4), 148. doi: 10.3390/vaccines7040148



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 hémato-phage, elles ont des conséquences négatives sur la santé animale à travers la déplé-tion 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 distri-buées, notamment dans les départements et régions d'outre-mer (Nouvelle-Calédonie, Antilles, île de la Réunion...).



Droits réservés

En Europe, l'impact des maladies à tiques chez les bovins est plus limité mais leur importance est renfor-cée 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 tempé-rées de l'hémisphère Nord).

Jusqu'à présent, la lutte contre les tiques repose prin-cipalement 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 copro-

phages). De plus, des résistances aux acaricides ont d'ores et déjà été observées chez des tiques dans différentes régions du monde. L'émergence de ces résistances favorise l'utilisation de doses plus fortes d'acaricides et aggrave les problèmes liés à leurs effets non-intentionnels.

Afin de développer de nouveaux acaricides plus spécifiques, le projet Xenobio-TICK vise à séquencer le transcriptome (les gènes exprimés) 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. Le projet devrait permettre le développement d'une collaboration avec des partenaires industriels pour le dévelop-pement de nouveaux acaricides à forte efficacité et présentant moins d'effets non-intentionnels.



Contacts scientifiques

Coordinatrice scientifique :

Muriel Vayssier-Taussat

Cheffe du Département scientifique
Santé Animale INRAE
muriel.vayssier-taussat@inrae.fr

Portraits de tiques

De nouvelles espèces de tiques et de pathogènes trouvés en France

Gwenaël Vourc'h

Gwenael.vourch@inrae.fr
Unité Epidémiologie des maladies animales
et zoonotiques (INRAE, VetAgro Sup)
Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes

Une santé pour tous : Hommes, animaux, environnement

Muriel Vayssier-Taussat

muriel.vayssier-taussat@inrae.fr
Cheffe du Département scientifique
Santé Animale INRAE

Les scientifiques d'INRAE se mobilisent avec les citoyens pour comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques

CITIQUE, des citoyens et des tiques

Pascale Frey-Klett

Pascale.frey-klett@inrae.fr
Unité Recherches Avancées sur la Biologie
de l'Arbre et les Ecosystèmes Forestiers
Centre INRAE Grand-Est-Nancy

LymeSnap : la science embarque le citoyen des Combrailles

Gwenaël Vourc'h

Gwenael.vourch@inrae.fr
Unité Epidémiologie des maladies animales et
zoonotiques (INRAE, VetAgro Sup)
Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes

Mieux connaître les tiques et les bactéries transmises, diagnostiquer les maladies

OHTICKS! Un projet de recherche dédié au diagnostic des maladies à tiques

Muriel Vayssier-Taussat

muriel.vayssier-taussat@inrae.fr
Cheffe du Département scientifique Santé Animale
INRAE

Séquençage du génome d'*Ixodes ricinus*

Olivier Plantard

Olivier.plantard@inrae.fr
Unité Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque
en Santé Animale (INRAE, Oniris)
Centre INRAE Pays-de-la-Loire

Un point sur *Rhipicephalus sanguineus*, la « tique du chenil » dans le sud de la France

Magalie René-Martellet

magalie.renemartellet@vetagro-sup.fr
Unité Epidémiologie des maladies animales
et zoonotiques (INRAE, VetAgro Sup)

Les facteurs déterminants la répartition et l'abondance de tiques dans l'environnement

CLIMATICK : comprendre comment le changement climatique affecte le risque de maladies émergentes liées aux tiques

Karine Chalvet-Monfray

karine.chalvet-monfray@inrae.fr
Unité Epidémiologie des maladies animales
et zoonotiques (INRAE, VetAgro Sup)
Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes

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

Magalie René-Martellet

magalie.renemartellet@vetagro-sup.fr
Unité Epidémiologie des maladies animales
et zoonotiques (INRAE, VetAgro Sup)

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

Olivier Plantard

Olivier.plantard@inrae.fr
Unité Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque
en Santé Animale (INRAE, Oniris)
Centre INRAE Pays-de-la-Loire

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

Gwenaël Vourc'h

Gwenael.vourch@inrae.fr
Unité Epidémiologie des maladies animales et
zoonotiques (INRAE, VetAgro Sup)
Centre INRAE Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes

Lutter contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent

La piste du vaccin

Sarah Bonnet

Sarah.Bonnet@inrae.fr
Unité Biologie Moléculaire et Immunologie
Parasitaires (INRAE, ENVA Maison-Alfort)
Centre INRAE Ile-de-France-Jouy-en-Josas-Antony

Xenobio-TICK : séquencer le transcriptome des tiques pour le développement de nouveaux acaricides

Olivier Plantard

Olivier.plantard@inrae.fr
Unité Biologie, Epidémiologie et Analyse
de Risque en Santé Animale (INRAE, Oniris)
Centre INRAE Pays-de-la-Loire



Centre-siège Paris-Antony
Service Presse
Tél.: +33(0)1 42 75 91 86
presse.inrae.fr

Rejoignez-nous sur:



inrae.fr/presse

**Institut national de recherche pour
l'agriculture, l'alimentation et l'environnement**



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

INRAE