

# PRESSE Dossier

## Tiques, maladie de Lyme et autres maladies à tiques

Conférence de presse  
Paris, vendredi 19 mai 2017



[www.inra.fr](http://www.inra.fr)

## SOMMAIRE

---

- **Les intervenants**

- **Portrait de tiques (p.5)**

- > Le pathobiome, "un concept nouveau et partagé" en santé des plantes, de l'Homme et de l'animal
- > L'Inra et les recherches sur les tiques

- **Les sciences participatives pour comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques (p.11)**

- > Citicks espère que les Français se piquent à la collecte de tiques
- > LymeSnap : la science embarque le citoyen des Combrailles

- **Mieux connaître les tiques et les bactéries transmises, diagnostiquer les maladies (p.13)**

- > OH Ticks, Un projet de recherche dédié au diagnostic des maladies à tiques
- > Des résultats marquants :
  - Un regard neuf sur les agents pathogènes transmis par les tiques et sur leur dépistage
  - Les tiques vectrices de multiples agents pathogènes ?
  - De nouvelles bactéries identifiées chez des patients piqués par des tiques

- **Les facteurs déterminant la répartition et l'abondance de tiques dans l'environnement (p.19)**

- > Projet CC-EID : Changement climatique et risque d'émergence de maladies infectieuses transmises par la faune sauvage
- > Projet OSCAR : Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage Agricole du Risque acarologique
- > Un exemple d'étude : le tamia de Sibérie, un petit écureuil introduit dans une forêt d'Île-de-France devenu envahissant

- **Lutter contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent (p.27)**

- > La piste du vaccin
- > Projet Xenobio-TICK: séquencer le transcriptome des tiques pour le développement de nouveaux acaricides

## Les intervenants



### **Muriel Vayssier-Taussat**

Muriel Vayssier-Taussat est directrice de recherche à l'Inra. Elle a dirigé l'équipe Ecologie des agents pathogènes transmis par les tiques (Vectotiq) à l'Inra et, depuis avril 2017, elle est chef du département Santé Animale de l'Inra. Ses recherches portent sur les agents pathogènes transmis par les tiques. Elle coordonne le projet ANR OH Ticks qui fait partie du plan Lyme et qui a pour objectif d'identifier par une approche One Health les agents pathogènes, nouveaux ou négligés, transmis par les tiques et responsables de maladies chez l'Homme et/ou l'animal.

Contact : [muriel.vayssier@inra.fr](mailto:muriel.vayssier@inra.fr) - T. 01 43 96 71 51



### **Gwenaël Vourc'h**

Vétérinaire de formation, Gwenaël Vourc'h est directrice de recherche à l'Inra. Depuis 2013, elle dirige l'unité Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques (Inra Auvergne Rhône-Alpes). Ses recherches portent principalement sur l'identification des cycles épidémiologiques et la compréhension des facteurs écologiques favorisant la diffusion des maladies infectieuses entre les populations animales, domestiques ou sauvages et l'homme. Elle s'intéresse notamment aux maladies bactériennes transmises par les tiques (maladie de Lyme et anaplasmose granulocytaire). En s'appuyant sur des observations de terrain, des analyses de laboratoire, des études d'épidémiologie moléculaire et des modélisation, elle développe des travaux sur la variation du risque de transmission de ces maladies dans l'environnement en relation avec le paysage et la composition de la communauté d'hôtes.

Contact : [gwenael.vourch@inra.fr](mailto:gwenael.vourch@inra.fr) – T. 04 73 62 47 26





### Jean-François Cosson

Jean-François Cosson est vétérinaire, docteur en écologie évolutive et directeur de recherche à l'Inra dans l'unité Biologie moléculaire et immunologie parasitaires et fongiques (centre Inra Île-de-France-Jouy-en-Josas). Ses recherches portent sur l'écologie des maladies infectieuses partagées par l'homme et les animaux. Il a été impliqué dans de nombreux projets français ou européens et a publié plus de 150 articles scientifiques. Il a aussi été membre de plusieurs conseils scientifiques (Inra et ANR) et chef adjoint du Département « Ecologie des forêts, des prairies et des milieux aquatiques ». Depuis deux ans il est fortement impliqué dans la promotion

des sciences participatives à l'Inra et coordonne le projet Citicks pour mieux comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques.

Contact : [jean-francois.cosson@inra.fr](mailto:jean-francois.cosson@inra.fr)



### Olivier Plantard

Olivier plantard est directeur de recherche à l'Inra dans l'unité Biologie, épidémiologie et analyse de risque en santé animale (centre Inra Pays de la Loire), où il utilise les outils de l'écologie et de la biologie évolutive pour mieux comprendre les relations hôtes-parasites. Il travaille sur les tiques depuis 10 ans en cherchant notamment à mieux comprendre leur dispersion à différentes échelles spatiales, élément important pour comprendre l'épidémiologie des maladies qu'elles transmettent. Il a coordonné le projet pluridisciplinaire OSCAR (Outil de Simulation Cartographique à l'échelle du paysage Agricole du Risque acaologique ; 2012-2016). Il est aussi le responsable du projet « XenoBio-tick » (2017-2019) financé par Institut Carnot « France Futur Elevage ».

Contact : [olivier.plantard@inra.fr](mailto:olivier.plantard@inra.fr) - T. 02 40 68 77 71

**Contact presse**

**Service de presse de l'Inra** : [presse@inra.fr](mailto:presse@inra.fr) - T. 01 42 75 91 86

## Portrait de tiques

© Inra - Delphine Filipputti

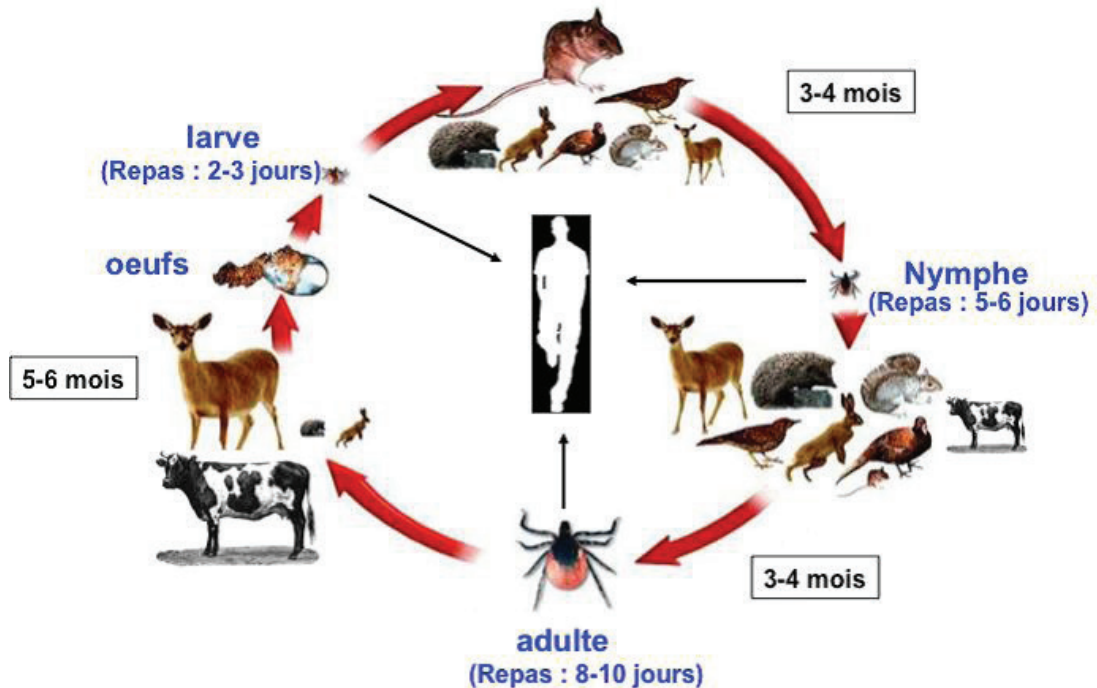


On trouve des tiques absolument partout dans le monde. Près de 900 espèces différentes sont à ce jour recensées. Les scientifiques de l'Inra les étudient pour leur rôle dans la transmission de maladies, en particulier la maladie de Lyme. Au niveau mondial, les tiques sont le deuxième vecteur de pathologies pour l'Homme et le premier chez l'animal.

### Les différents stades de la tique *Ixodes ricinus*

La tique est un arthropode hématophage. Elle se nourrit de sang et a 4 stades de développement : oeuf, 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*, vecteur de la maladie de Lyme, est la plus importante en France car la plus abondante et distribuée quasiment sur tout le territoire. Elle aime les milieux relativement humides auxquels les animaux (en particulier le chevreuil) ont accès tels que forêts, jardins, prairies, pâtures. Ses saisons préférées sont le printemps et l'automne.



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 vertébrés terrestres 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 notamment grâce à un système de repérage, l'organe de Haller (organe sensoriel unique chez les arthropodes), des capteurs de gaz carbonique situés sur sa première paire de pattes. Elle s'accroche alors sur l'animal ou l'Homme pour prendre son repas sanguin. Il dure trois à quatre 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. Ces étapes se répètent pour les autres stades. Le repas de la nymphe sera encore plus long, à savoir de cinq à sept jours. 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 qui leur permettront de pondre. Mâles et femelles s'accouplent donc soit avant la fixation de la femelle, soit pendant le repas de sang. Le repas terminé, la femelle tombe de l'hôte et pond ses œufs dans la litière. Elle meurt, le mâle aussi.

La morsure d'une tique est indolore car la tique injecte des substances anesthésiantes dans la peau. Elle peut rester accrochée à son hôte et se gorger de sang pendant plusieurs jours. La tique *Ixodes* n'a ni yeux ni tête mais est pourvue d'un rostre 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

La larve au cours de son premier repas sanguin peut s'infecter elle-même par des microbes présents dans le sang de 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. Certains microbes (mais pas ceux responsables de la maladie de Lyme) se transmettent de la femelle adulte aux larves qui peuvent alors infecter les hôtes lors de leur repas. 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 sont utilisés par les tiques pour leur repas sanguin. En effet, un chevreuil peut « héberger » jusqu'à plusieurs centaines de tiques. Les tiques sont des vecteurs car elles véhiculent et transmettent les microbes de la faune sauvage à l'Homme ou l'animal.

Parmi les agents pathogènes transmis par les tiques à l'Homme, deux sont bien connues des médecins : le virus de l'encéphalite à tique, très fréquent en Europe du Nord-est (et qui provoque quelques cas par an en France). Le deuxième groupe est celui de bactéries pathogènes appartenant au complexe *Borrelia burgdorferi* qui provoque la maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme. Ces bactéries sont vectorisées principalement par *I. ricinus* en France. Quelques jours après la morsure de tique infectée par *Borrelia*, un érythème migrant (halo rouge caractéristique sur la peau) peut apparaître autour du point de morsure et s'étendre. 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 morsure par des tiques. La maladie de Lyme n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Le nombre de nouveaux cas est estimé à 30 000 par an par Santé Publique France (SPF).





D'après les données InVS, Réseau Sentinelles et CNR Borrelia.

**Les principaux agents pathogènes transmis par les principales tiques en France**

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

D'après Vayssier-Taussat et al. *PLoS One* 2013 ; Bonnet et al. *PLoS Neglected & Trop Dis* 2014 ; Cosson et al. *Parasites & Vectors* 2014



## Le pathobiome, « un concept nouveau et partagé » en santé des plantes, de l'Homme et de l'animal

Le pathobiome est un nouveau concept énoncé en 2013 par un groupe de chercheurs à l'Inra. Il est issu d'une réflexion commune entre spécialistes de la santé des animaux, des plantes, de l'Homme et de l'environnement. Il s'agit d'étudier l'agent pathogène au sein de son écosystème microbien et les interactions qu'il y développe. Cette approche globale et proche de la réalité nécessite de la multidisciplinarité et des techniques de séquençage à haut débit. Le principe consiste à prélever un échantillon dans l'environnement que l'on souhaite étudier (fragment végétal, intestinal, broyat d'insectes ou d'acariens mais aussi échantillons du sol, ...). L'ADN ou l'ARN sont ensuite extraits, suivant les analyses souhaitées, puis séquencés. Les données brutes sont ensuite analysées avec les outils de bio-informatique et de statistiques. L'environnement microbien de l'agent pathogène et certaines de ses fonctions sont alors caractérisées.

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

### L'Inra et les recherches sur les tiques

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

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

#### Les principales unités Inra travaillant sur les tiques :

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

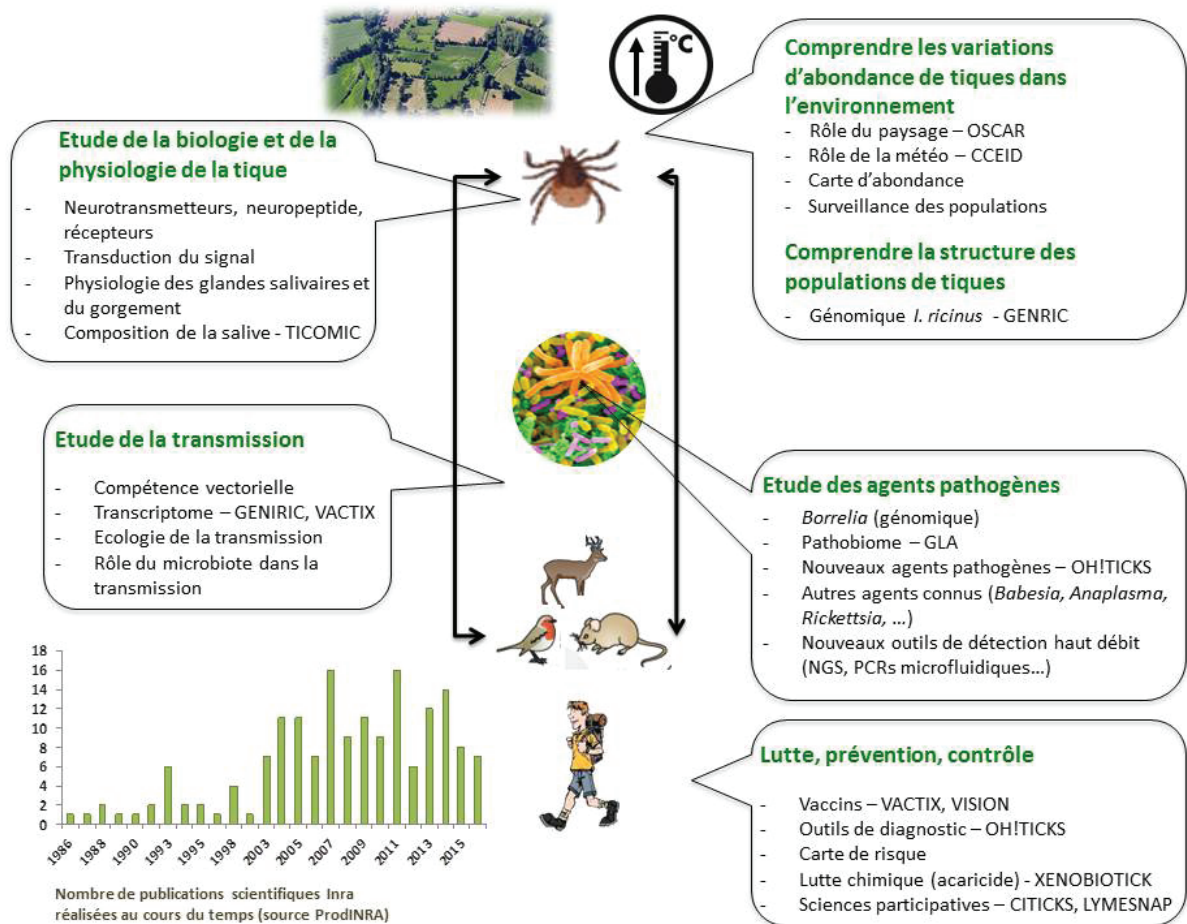
**Biologie Moléculaire et Immunologie Parasitaires et Fongiques (BIPAR)** à Maisons-Alfort : écologie de la santé, épidémiologie moléculaire, microbiome, outils de diagnostic, vaccin anti-tiques, microbiologie, entomologie, virologie, biologie moléculaire, écologie microbienne, compétence vectorielle,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

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

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



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





## Les sciences participatives pour comprendre et prévenir les maladies transmises par les tiques

Citicks espère que les Français se piquent à la collecte de tiques

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

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

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



### Une application Smartphone appelée Vigi-Tique pour collecter des données

Les scientifiques développent un site web et une application smartphone appelée Vigi-Tiques avec le laboratoire Ephytia qui permettra à qui veut de prendre part à une collecte d'informations sans précédent. Il suffira que ces personnes indiquent où et quand elles ou leur animal domestique ont été piqués par une tique. Les informations seront intégrées à une base de données et la cartographie des piqûres pourra être consultée. Nous espérons avoir le même succès que nos collègues suisses. En 18 mois, ils ont obtenu près de 7 000 déclarations de piqûres de tiques et l'application a été téléchargée plus de 10 000 fois ! Nous lancerons également une collecte massive des tiques elles-mêmes avec des consignes précises pour faire parvenir les petites bêtes aux équipes scientifiques.

### Des stages de recherche ouverts à tout public

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

## Une recherche rigoureuse co-construite avec les citoyens

On est actuellement dans un moment de tension extrême entre les malades de Lyme et le monde scientifique. Il y a perte de confiance des citoyens envers le monde médical et inversement, incompréhension du corps médical vis-à-vis de la peur des gens. Pour gagner du terrain sur la maladie, il faut rétablir le dialogue entre tous ces acteurs, permettre aux gens de travailler ensemble et d'échanger; c'est ce qui permet de faire avancer la science. Le mouvement des sciences participatives, ou sciences citoyennes, prend ici tout son sens. Au-delà des besoins en connaissances nouvelles, l'un des objectifs de Citicks est de permettre aux chercheurs et aux citoyens d'apprendre les uns des autres et de faire tomber les préjugés.

### LymeSnap : la science embarque le citoyen des Combrailles

L'unité mixte de recherche Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques du Centre Inra Auvergne Rhône-Alpes (ARA) et le CHU de Clermont-Ferrand ont démarré depuis début avril 2017 un projet de recherche visant à obtenir une meilleure estimation du nombre de nouveaux cas de maladie de Lyme en Pays des Combrailles dans le Puy-de-Dôme.

#### De la nécessité de mieux estimer les cas de maladie de Lyme

La maladie de Lyme interroge, voire inquiète les citoyens. Cette maladie est une infection due à des bactéries transportées par des tiques, ces dernières pouvant la transmettre à l'homme au moment d'une piqûre. On estime à environ 33 000 nouveaux cas (soit 51 nouveaux cas pour 100 000 habitants) chaque année en France mais l'incidence de la maladie reste difficile à estimer. Cette estimation repose sur les déclarations des médecins du réseau Sentinelles, avec seulement 105 cas confirmés et déclarés en 2015. Cette incertitude quant à l'incidence réelle contribue à alimenter la polémique et conduit à une situation de tension forte entre les malades de Lyme et le monde scientifique. Dans ce contexte, les projets de recherche participatifs comme LymeSnap, en plus d'estimer de façon fiable et relativement aisée les données d'incidence, permettraient de concourir à rétablir une confiance égratignée.

#### 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'UMR Epidémiologie des maladies animales et zoonotiques de l'Inra ARA et le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Clermont-Ferrand. Elle sera menée pendant un an sur le territoire des Combrailles, avec l'aide de la population.

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

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



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



© Inra

### OH Ticks, un projet de recherche dédié au diagnostic des maladies à tiques

**Le diagnostic de la maladie de Lyme est difficile à établir et les tests pour l'Homme actuellement sur le marché font l'objet de nombreuses controverses. La tique *Ixodes*, responsable de la transmission des bactéries (*Borrelia*), peut également porter et transmettre de nombreux autres microbes (5 microbes différents ont été retrouvés dans**

**la même tique). Ce phénomène dit de co-infection complique le diagnostic pour Lyme et pourrait expliquer les symptômes atypiques chez de nombreux patients. Le projet OH Ticks coordonné par l'Inra a pour but précisément de mieux connaître les agents pathogènes transmis par les tiques pour proposer des tests de diagnostic adaptés.**

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

### La tique porteuse de nombreuses « mauvaises » bactéries

Ce n'est pas tout, « *dans certains cas*, explique Muriel Vayssier-Taussat, chef du département scientifique Santé animale de l'Inra et coordinatrice du projet OH Ticks, *le diagnostic de la maladie de Lyme de personnes qui se sont fait piquer est négatif même si ces personnes présentent les symptômes de la maladie de Lyme. D'autres sont séropositifs pour Lyme mais le traitement antibiotique reste inefficace* ». Pourquoi ? Deux hypothèses possibles : d'autres microbes encore inconnus pourraient être transmis par les tiques et pourraient être responsables de maladies encore non diagnostiquées. 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 *Ixodus ricinus* dans les Ardennes : 45 % des tiques étudiées étaient infectées par au moins un microbe. 20 % des tiques véhiculent les agents qui vont donner 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 compliquent les dépistages, les diagnostics cliniques, sérologiques ou moléculaires. « *Les bartonelles donnent des symptômes peu spécifiques. On peut donc imaginer que des malades séronégatifs pour Lyme soient en fait atteints de bartonellose, ou d'autres infections qu'on ne diagnostique pas encore* », souligne Muriel Vayssier-Taussat. En effet, les médecins connaissent peu ces microorganismes et ces infections et il y a très peu de tests commercialisés capables de les diagnostiquer.

### De la morsure aux symptômes : prouver le lien épidémiologique

C'est dans ce contexte qu'a émergé le projet OH Ticks porté par l'Inra avec des médecins du réseau Sentinelles, des CHU répartis sur la France entière, 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 domestiques (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. Ces techniques vont leur permettre de détecter, identifier et isoler des micro-organismes nouveaux ou peu connus à partir de prélèvement de patients et d'animaux souffrant de syndromes inexplicables après piqûres de tique. Ce projet a pour ambition également de mettre au point les techniques qui permettront de prouver le lien épidémiologique entre la morsure de tique, la présence d'un microbe et les symptômes chez l'hôte. In fine, ces résultats seront utilisés pour développer de nouveaux tests de diagnostic adaptés.



© Inra

#### Genlric : projet de séquençage du génome d'*Ixodes ricinus*

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

pathogènes). Enfin la séquence du génome éclairera sur la façon dont la sélection a façonné ce génome au cours de l'évolution.

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

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



## Des résultats marquants



© Inra

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

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

Depuis de nombreuses années, médecins et vétérinaires constatent régulièrement l'apparition de maladies liées à des morsures de tiques mais dont le diagnostic étiologique

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

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

Les chercheurs de l'Inra, de l'Anses, de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort au sein de l'unité mixte de recherche BIPAR, en partenariat avec l'Institut Pasteur, ont exploré l'ensemble des micro-organismes présents (c'est-à-dire le microbiote) chez les tiques à l'aide du séquençage haut-débit ou NGS (*Next Generation Sequencing*). Le séquençage haut-débit, associé à la bioinformatique et à l'utilisation de bases de données de séquençage (big data), permet d'identifier des séquences de bactéries, virus, et parasites et de les assigner à des espèces connues ou encore inconnues. Ces techniques permettent de contourner les difficultés de mise en culture d'organismes inconnus (composition des milieux de culture, besoin en oxygène, ...), ou l'impossibilité de mise en évidence de bactéries inconnues par PCR spécifiques. Rapide et fiable, cette technologie est en passe de révolutionner le domaine du diagnostic.

### De nouveaux micro-organismes identifiés

Les chercheurs ont extrait l'ensemble des ARN (acides ribo-nucléiques) – témoins de la présence de micro-organismes viables – de tiques (*Ixodes ricinus*) prélevées en Alsace et dans les Ardennes françaises. Les ARN séquencés ont permis de dresser un tableau d'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus et protozoaires - présents chez les tiques. C'est ainsi qu'ils ont pu mettre en évidence la présence inattendue des bactéries *Borrelia miyamotoi* et *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 micro-organismes associés aux tiques. Cette connaissance est d'autant plus importante qu'on sait aujourd'hui que dans la majorité des cas une même tique héberge plusieurs agents, tous susceptibles d'être transmis. Les chercheurs travaillent aujourd'hui à identifier le degré de pathogénicité de chacune des espèces bactériennes, virales ou parasitaires identifiées. Ces micro-organismes seront complètement séquencés. De ces recherches découlera le développement d'outils de prévention et de futurs tests de dépistage et de diagnostic. Pour exploiter ces résultats, quelques partenariats avec des acteurs industriels sont déjà prévus et les scientifiques souhaitent développer des relations avec des industriels du secteur de la santé humaine et/ou animale.

**Référence :**

- 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.

**Les tiques vectrices de multiples agents pathogènes ?**

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

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

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

**Référence :**

- 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





## De nouvelles bactéries identifiées chez des patients piqués par des tiques

**Des chercheurs de l'Inra<sup>1</sup> et leurs partenaires<sup>2</sup> 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 tiques, des vecteurs de maladies transmissibles à l'Homme et à l'animal

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

Les tiques constituent un réel problème de santé publique et vétérinaire. En Europe elles sont les premiers vecteurs de maladies infectieuses chez l'Homme et l'animal. Chez l'Homme, la maladie transmise par les tiques la mieux connue est la maladie de Lyme. Elle est due aux bactéries appartenant au groupe *Borrelia burgdorferii sensu lato*. Chaque année 85 000 nouveaux cas sont déclarés en Europe. D'autres micro-organismes (bactéries, virus, parasites) sont également transmis par les tiques et sont à l'origine de maladies chez l'Homme et l'animal. Chez les animaux d'élevage, ces maladies peuvent engendrer des baisses de production importantes (babébiose, anaplasmose chez le bétail). Toutefois, ces micro-organismes sont peu connus et les maladies qu'ils provoquent mal diagnostiquées.

### A la recherche des agents pathogènes transmis par les tiques

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

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

Des prélèvements sanguins ont été réalisés auprès de 66 patients provenant de la France entière. La mise en culture des échantillons par les chercheurs a révélé la présence de bactéries appartenant au genre *Bartonella* dans le sang de 6 patients. Les chercheurs ont ensuite séquencé le génome de chacun des 6 isolats bactériens. Ils ont ainsi montré que 3 souches appartenaient à l'espèce *Bartonella henselae*, bactéries connues pour être hébergées chez les chats et responsables chez l'Homme de la maladie des griffes du chat. Les 3 autres souches identifiées par les chercheurs sont des espèces réputées pour être hébergées par la faune sauvage et jusqu'à présent jamais isolées chez l'Homme : *Bartonella doshiae* chez les campagnols et mulots, *Bartonella tribocorum* chez les rats et *Bartonella schoenbuchensis* chez les cervidés.

Ces résultats révèlent pour la première fois la présence de *Bartonella* issues de la faune sauvage chez des patients piqués par des tiques. Ils permettent d'envisager des traitements thérapeutiques adaptés aux espèces bactériennes identifiées. L'identification de ces nouvelles bactéries devrait en outre contribuer à améliorer les techniques de diagnostic des maladies à tiques.

<sup>1</sup>Biologie Moléculaire et Immunologie Parasitaires - Unité mixte de recherche BIPAR, Inra / ANSES / ENVA

<sup>2</sup>Centre National de Référence des Rickettsia, Coxiella et Bartonella - Unité mixte de recherche IRD / INSERM / AMU / IHU Méditerranée Infection, Marseille



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.

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

Projet CC-EID : changement climatique et risque d'émergence de maladies infectieuses transmises par la faune sauvage



© Inra

Le projet Inra CC-EID (2014-2017) a permis de constituer le premier réseau en France métropolitaine d'observatoires pour le suivi longitudinal mensuel de l'activité des tiques et des variables météorologiques (e.g. température et humidité) mesurées localement en continu. Les sept observatoires sont localisés dans des forêts ou des zones boisées correspondant à des climats variés. Les données d'activité des tiques ont permis de développer un modèle statistique réalisé dans le cadre de CC-EID avec des données précédemment récoltées.

Les conséquences du changement climatique sur la santé humaine, et en particulier les maladies infectieuses, commencent à être perceptibles. Notamment, on observe des modifications de l'aire de répartition de certains vecteurs, qui ont des conséquences sur la distribution géographique des maladies vectorielles auxquels ils sont associés. Parmi les arthropodes hématophages, les tiques transmettent de nombreux agents pathogènes qui sont responsables de plusieurs centaines de millions de cas de maladies humaines ou animales. L'impact sanitaire et socio-économique de ces maladies est mal estimé mais probablement considérable. On observe un peu partout dans le monde occidental un regain d'intérêt pour ces maladies qui se concrétise par la mise en place de plans nationaux pour leur étude et leur gestion (France, Suisse, Belgique, Hollande, Suède, USA, Australie etc.). L'identification des associations entre le climat, plus particulièrement la séquence météorologique, les risques épidémiques des maladies vectorielles et la traduction de ces informations dans une politique de santé publique efficace reste un défi majeur pour l'Europe (et au-delà).

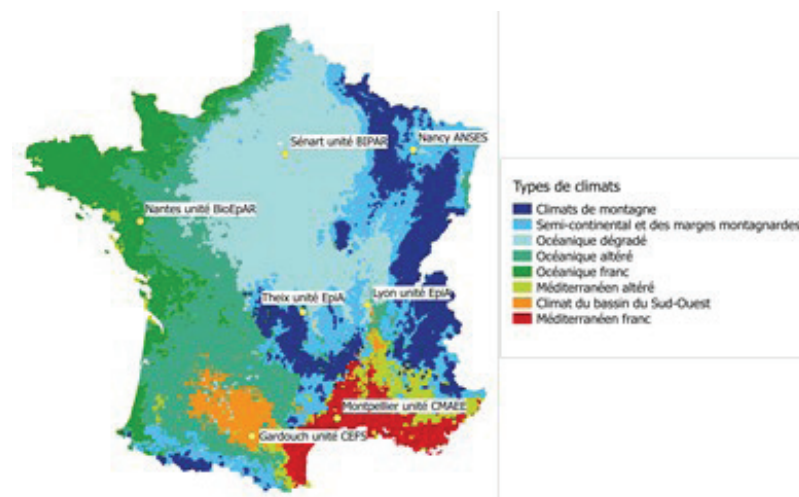
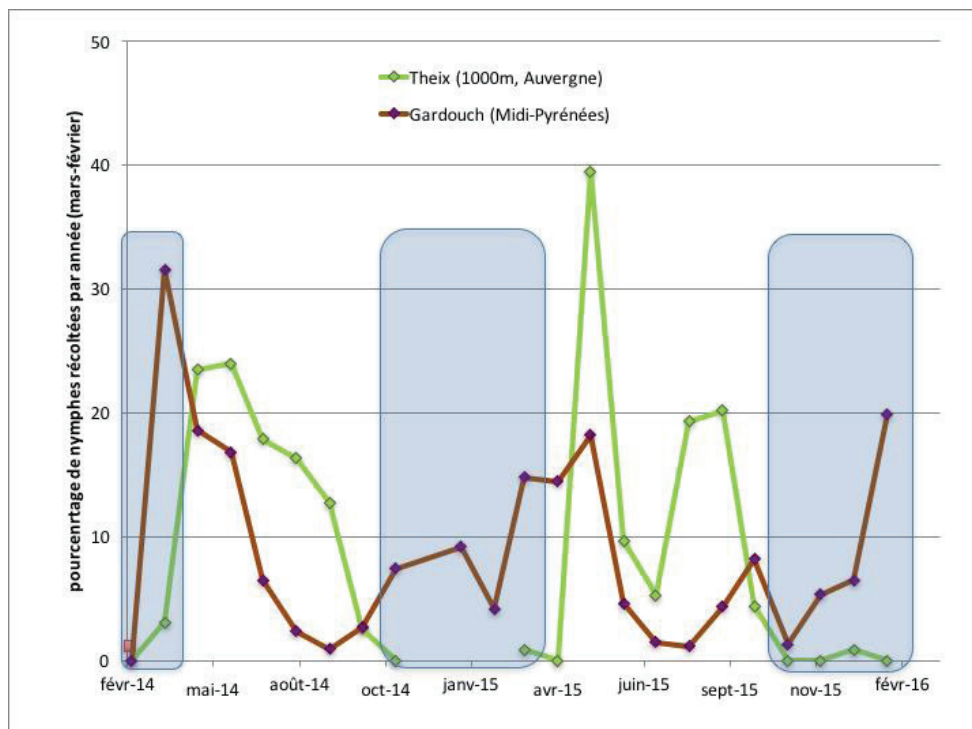


Figure : Localisation en France des observatoires du réseau CC-EID.

## Principaux résultats obtenus :

1. Un réseau de 7 observatoires dans des zones boisées à proximité de centres de recherche, mis en place en avril 2014 a permis le suivi mensuel de l'activité des tiques sous différents climats. Ce réseau a permis de mettre en évidence les différences saisonnières d'activité entre les différents climats. Par exemple, on observe que l'activité est nettement diminuée en Auvergne en hiver alors que ce n'est pas le cas dans le Midi-Pyrénées :



Pourcentage relatif de nymphes en quête d'hôtes sur les sites de Theix (Auvergne) et Gradouch (Midi-Pyrénées) entre mars 2014 et février 2016. Le pourcentage est calculé par mois par rapport au nombre total de nymphes récoltées sur une année d'activité (de mars de l'année n à février de l'année n+1). Les périodes hivernales sont colorées en bleu.

2. Un modèle statistique pour l'activité saisonnière qui prend en compte la variation d'activité météo-dépendante ainsi que la variation de l'abondance locale (Cat et al., 2017 *Experimental and Applied Acarology*).
3. Des simulations de l'activité des nymphes en climat futur (milieu et fin du XXIe siècle)
4. Un modèle statistique pour les processus biologiques météo-dépendants du cycle de vie de *I. ricinus* et son application à l'étude des taux de mortalité
5. La preuve de concept pour une méthode innovante pour déterminer l'âge des tiques, par l'analyse quantitative de la composition des triglycérides en chromatographie liquide associée à une spectrométrie de masse à haute résolution.

## Sorties opérationnelles pour décideurs, applications éventuelles :

Merial a développé depuis plusieurs années un modèle d'activité des tiques dont les sorties sont représentées sur le site FleaTickRisk ([www.fleatickrisk.com](http://www.fleatickrisk.com)). Or ces modèles n'étaient basés jusqu'à présent que sur des données bibliographiques et non sur des observations de terrain. Le modèle statistique développé dans le cadre du projet CC-EID permettra d'améliorer la qualité et la précision des prédictions d'activité.

## 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 interactions dépendent fortement de la configuration du paysage. Le projet OSCAR avait 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



© Inra

Les cinq laboratoires impliqués<sup>3</sup> ont collecté des informations sur le terrain dans deux zones d'études : la Zone Atelier Armorique et les Vallons et Coteaux de Gascogne qui correspondent à des niveaux différents de fragmentation forestière et d'usage des sols. Trois types d'habitats ont été ciblés dans chacune de ces zones car ils sont connus pour être les plus favorables aux tiques : les cœurs de forêts, les lisières de forêts et de bois, et les lisières de prairies bordées de haies. Pour estimer leur densité, 7900 récoltes de tiques ont été réalisées. L'abondance des hôtes des tiques a aussi été estimée : le bétail, les micromammifères (capturés à l'aide de pièges à bascule avec boîte dortoir), les chevreuils (localisés grâce à des colliers GPS). Enfin, des variables environnementales pertinentes pour estimer les capacités d'accueil de ces milieux - pour les tiques (humidité, température, végétation...) - ont été étudiées. Au laboratoire, des extraits d'ADN des tiques (4500 sur 12500 récoltées) et des prélèvements sanguins réalisés sur les mammifères capturés ont permis de rechercher trois agents pathogènes (*Anaplasma spp.*, *Borrelia spp.* et *Babesia spp.*) afin d'apprécier leur fréquence.

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

L'analyse des densités de tiques sur la végétation a permis de mettre en évidence de fortes variations à l'échelle du paysage et entre les saisons étudiées de 2012 à 2014. Par exemple, les tiques sont plus présentes en bordure de pâtures lorsque les haies sont abondantes et un bois est à proximité. L'étude montre aussi

<sup>3</sup>BioEpAR (Inra-Oniris à Nantes), le CEFS (Inra Occitanie-Toulouse), EcoBio (CNRS, Univ. Rennes1), EPIA (Inra-VetAgro Sup à Clermont-Ferrand), MIVEGEC (CNRS, Univ.Montpellier, IRD)

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 chevreuils en revanche sont très infectés par *Anaplasma phagocytophilum* mais leur rôle de réservoir n'est pas démontré.

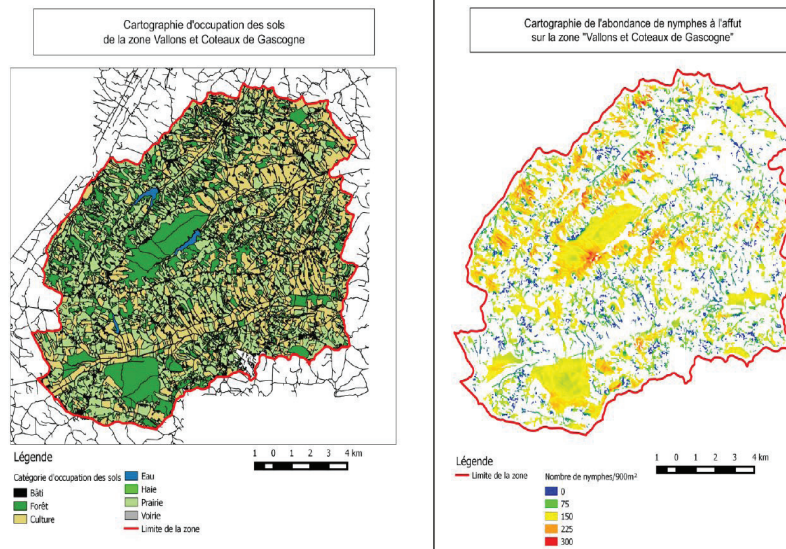
Les recherches en laboratoire ont aussi révélé que les trois agents pathogènes étudiés ne sont présents que dans 2 à 5 % des tiques récoltées.

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...

**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 prototype de logiciel utilisant ce modèle pour représenter, à partir d'un paysage existant, et dans des conditions météorologiques choisies par l'utilisateur, une cartographie de l'abondance de tiques en quête d'hôtes estimée sur les trois types d'habitats étudiés.
- Un deuxième logiciel est en cours de développement pour générer des paysages sur lesquels la cartographie



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

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

#### **En savoir plus :**

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

#### **Références :**

Perez, G., Bastian, S., Agoulon, A., Bouju, A., Durand, A., Faille, F., Lebert, I., Rantier, Y., Plantard, O., & Butet, A. (2016). **Effect of landscape features on the relationship between Ixodes ricinus ticks and their small mammal hosts.** *Parasit Vectors*, 9, 20.

Chastagner, A., Dugat, T., Vourc'h, G., Verheyden, H., Legrand, L., Bachy, V., Chabanne, L., Joncour, G., Maillard, R., Boulouis, H.-J., Haddad, N., Bailly, X., & Leblond, A. (2014). **Multilocus sequence analysis of Anaplasma phagocytophilum reveals three distinct lineages with different host ranges in clinically ill French cattle.** *Veterinary Research*, 45, 114.

#### **Annexes :**

- > OSCAR – projet ANR Agrobiosphère
- > La plaquette "Le paysage agricole et les maladies zoonotiques émergentes"

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



© Inra

### 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. En collaboration avec le Muséum National d'Histoire Naturel, les chercheurs de l'Inra ont mené des travaux depuis 2005. Ils 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. Les chercheurs ont voulu savoir comment ce nouvel hôte participait au risque de transmission de la maladie de Lyme par rapport aux campagnols, les hôtes réservoirs natifs. Les résultats indiquent qu'il est infesté par plus de tiques que le campagnol. Il est aussi infecté par une diversité de *Borrelia* plus importante. Il devient donc un réservoir important dans les endroits où il est abondant. La solution envisagée est d'arrêter la vente de cet écureuil ce qui mettra fin par la même occasion à son abandon par des acheteurs lassés. En partie grâce à ces travaux, le tamia de Sibérie figure parmi les 37 espèces (végétales et animales) établies le 4 décembre 2015 pour lesquelles il a été demandé à l'Union européenne d'intervenir.

Dans une étude menée en 2011, les scientifiques ont échantillonné 19 500 nymphes à travers cette même 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 10m<sup>2</sup> était de 5,6, la prévalence moyenne de *Borrelia* dans les nymphes était de 10% et le nombre moyen de nymphes infectées par 10m<sup>2</sup> 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 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. Les chercheurs ont ensuite étudié finement la variation génétique des *Borrelia* trouvés dans les tiques et ceux trouvés chez les hôtes. En comparant les profils génétique et grâce à la modélisation des cycles de transmission, ils ont mis en évidence que deux cycles étaient 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.



**Références :**

- Vourc'h, G., A. Abrial, S. Bord, M. Jacquot, S. Masségli, V. Poux, B. Pisanu, X. Bailly, and J. L. Chapuis. 2016. **Mapping human risk of infection with *Borrelia burgdorferi sensu lato*, the agent of Lyme borreliosis, in a periurban forest in France.** *Ticks and Tick-Borne Diseases* 7:644-652.
- Jacquot, M., D. Abrial, P. Gasqui, S. Bord, M. Marsot, S. Masségli, A. Pion, V. Poux, L. Zilliox, J.-L. Chapuis, G. Vourc'h, and X. Bailly. 2016. **Multiple independent transmission cycles of a tick-borne pathogen within a local host community.** *Scientific Reports* 6:31273.
- Bonnet, S., Choumet, V., Masségli, S., Cote, M., Ferquel, E., Liliin, T., Marsot, M., Chapuis, J.-L., & Vourc'h, G. (2015). **Infection of Siberian chipmunks (*Tamias sibiricus barberi*) with *Borrelia* sp. reveals a low reservoir competence under experimental conditions.** *Ticks and tick-borne diseases*, 6, 393-400.
- Jacquot, M., Bisseux, M., Abrial, D., Marsot, M., Ferquel, E., Chapuis, J.-L., Vourc'h, G., & Bailly, X. (2014). **High-throughput sequence typing reveals genetic differentiation and host specialization among populations of the *Borrelia burgdorferi* species complex that infect rodents.** *PLoS ONE*, 9, e88581.
- Marsot, M., Chapuis, J.-L., Gasqui, P., Dozières, A., Masségli, S., Pisanu, B., Ferquel, E., & Vourc'h, G. (2013). **Introduced Siberian chipmunks (*Tamias sibiricus barberi*) contribute more to Lyme disease risk than native reservoir rodents.** *PLoS ONE*, 8, e55377.
- Marsot, M., Sigaud, M., Chapuis, J.-L., Ferquel, E., Cornet, M., & Vourc'h, G. (2011). **Introduced Siberian chipmunks (*Tamias sibiricus barberi*) harbour more diverse *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies than native bank voles (*Myodes glareolus*).** *Appl Environ Microbiol*, 77, 5716-5721.
- Pisanu, B., Marsot, M., Marmet, J., Chapuis, J.-L., Réale, D., & Vourc'h, G. (2010). **Introduced Siberian chipmunks are more infested by Ixodid ticks than are the native bank voles.** *Int J Parasitol*, 40, 1277-1283.



## Lutter contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent

### La piste du vaccin

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

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

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

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

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

Jusqu'à présent, la lutte contre les tiques repose principalement sur l'utilisation d'acaricides chimiques. Ces molécules peuvent avoir des effets négatifs sur l'homme, les animaux de rente (toxicose, changements comportementaux) et les écosystèmes (par exemple sur des organismes non-cibles comme les insectes coprophages). De plus, des résistances aux acaricides ont d'ores et déjà été observées chez des tiques dans différentes régions du monde. L'émergence de résistance chez les tiques favorise l'utilisation de doses plus

importantes d'acaricides et aggrave les problèmes liés aux effets non-intentionnels des acaricides. Il y a donc un besoin de développer de nouveaux acaricides qui vont cibler très spécifiquement les tiques et ainsi limiter leurs effets négatifs non-intentionnels.

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

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

Partenaires : ce projet, financé par l'appel à projet 2016 de l'Institut Carnot "France Futur Elevage, est porté par l'UMR BIOEPAR et a démarré en 2017 pour une durée de 30 mois. L'UMR ISP (centre Inra Val de Loire) est l'autre partenaire de ce projet, qui implique aussi l'USC LBLGC (Laboratoire de Biologie des Ligneux et des Grandes Cultures, centre Inra Val de Loire)