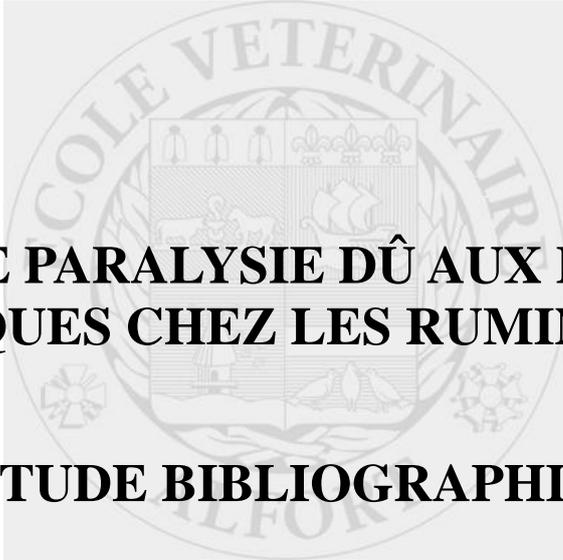


Année 2012



**SYNDROME PARALYSIE DÛ AUX MORSURES DE
TIQUES CHEZ LES RUMINANTS**

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 20/09/2012

par

Karine, Thérèse, Julie DURREY

Née le 16 mai 1987 à Nice ([Alpes Maritimes](#))

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Yves Millemann

Professeur à l'ENVA

Assesseur : René Chermette

Professeur à l'ENVA

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard
 Professeurs honoraires: Mme et MM. : BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard,
 CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHOLON Jean-Louis, ROZIER Jacques

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE CARDIOLOGIE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. AUDIGIE Fabrice, Professeur M. DENOIX Jean-Marie, Professeur Mme DUPAYS Anne-Gaëlle, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE MEDECINE Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel M. BLOT Stéphane, Professeur* Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLIARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences *</p>	<p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. CHERMETTE René, Professeur * M. GUILLOT Jacques, Professeur M. HUBERT Blaise, Professeur contractuel Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences M. POLACK Bruno, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur* M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérandère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)* M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, (rattaché au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme ROUX Françoise, Maître de conférences</p>
--	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- DISCIPLINE : BIostatISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme PRAUD Anne, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. ADJOU Karim, Maître de conférences * M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel, M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. ARNE Pascal, Maître de conférences* M. BOSSE Philippe, Professeur M. COURREAU Jean-François, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p>
--	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*</p> <p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. MAGNE Laurent, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. PERROT Sébastien, Maître de conférences M. TISSIER Renaud, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences M. TIRET Laurent, Maître de conférences*</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *</p> <p>- DISCIPLINE : ETHOLOGIE Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences</p>
--	---

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au **Professeur** de la faculté de Médecine de Créteil, pour l'honneur qu'il nous fait, d'accepter la présidence de ce jury de thèse, hommages respectueux.

À **Monsieur Yves Millemann**, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, qui est à l'origine de ce projet de thèse et l'a dirigé, tous mes remerciements les plus sincères et respectueux pour votre implication, votre travail et votre soutien.

À **Monsieur René Chermette**, Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, et assesseur de cette thèse, pour la grande finesse et perspicacité de vos relectures, mais aussi pour la patience et le dévouement dont vous avez fait preuve, en donnant de votre temps précieux, pour éclaircir mes idées, mes remerciements respectueux.

À mes parents, ma sœur, mon frère, à ma famille,

À Axel,

À mes amis d'Alfort et d'ailleurs,

Merci pour votre amour, votre soutien et pour tous ces moments de bonheur partagés.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE DES TIQUES RESPONSABLES DU SYNDROME PARALYSIE CHEZ LES RUMINANTS	13
1 Les tiques : position systématique, biologie, cycle et anatomie générale et de l'appareil salivaire	13
1.1 Description morphologique et anatomique générale.....	13
1.1.1 Position systématique parmi les Invertébrés.....	13
1.1.2 Systématique des tiques	13
1.1.3 Anatomie générale des Ixodidés, tiques dures (Rodhain et Perez, 1985).....	17
1.2 Cycle et écologie et physiologie des tiques.....	20
1.2.1 Cycle et écologie des tiques	20
1.2.2 Physiologie générale	22
1.3 Fixation des tiques : rôle du capitulum et des glandes salivaires.....	24
1.3.1 Rôle du capitulum dans la fixation de la tique à son hôte.....	24
1.3.2 Anatomie des glandes salivaires et rôle dans la fixation à l'hôte	25
1.3.3 Composition et rôles de la salive des tiques	27
2 Importance médicale et vétérinaire générale	32
2.1 Actions propres aux tiques : rôle pathogène direct	32
2.2 Transmission de pathogènes : rôle pathogène indirect.....	32
2.2.1 Protozooses transmises par les tiques	33
2.2.2 Bactérioses transmises par les tiques	33
2.2.3 Viroses transmises par les tiques.....	34
3 La tique paralysante australienne : <i>Ixodes holocyclus</i> , Neumann, la plus virulente	35
3.1 Description	35
3.2 Distribution géographique et saisonnalité.....	36
3.2.1 Distribution géographique.....	36
3.2.2 Saisonnalité de la tique <i>Ixodes holocyclus</i>	38
3.3 Les différents hôtes d' <i>Ixodes holocyclus</i>	38
3.4 Cycle d' <i>Ixodes holocyclus</i>	38
4 Amérique du Nord et Canada : prépondérance du genre <i>Dermacentor</i>	40
4.1 <i>Dermacentor andersoni</i>	40
4.1.1 Description.....	40
4.1.2 Distribution géographique.....	41
4.1.3 Cycle biologique	41
4.1.4 Importance médicale et vétérinaire	42
4.2 <i>Dermacentor variabilis</i>	43
4.2.1 Description.....	43
4.2.2 Distribution géographique.....	43
4.2.3 Saisonnalité	44
4.2.4 Cycle biologique	44
4.2.5 Importance médicale et vétérinaire	45
5 Au sud de l'Afrique, prévalence des espèces <i>Ixodes rubicundus</i> , <i>Rhipicephalus evertsi</i> <i>evertsi</i> et <i>Argas walkerae</i>	46
5.1 <i>Ixodes rubicundus</i>	46

5.1.1	Description	46
5.1.2	Distribution géographique.....	46
5.1.3	Hôtes biologiques.....	47
5.1.4	Cycle biologique et saisonnalité	47
5.1.5	Importance médicale et vétérinaire	48
5.2	<i>Rhipicephalus evertsi evertsi</i>	48
5.2.1	Description	48
5.2.2	Distribution géographique.....	48
5.2.3	Cycle biologique et saisonnalité	49
5.2.4	Importance médicale et vétérinaire	49
5.3	<i>Argas walkerae</i>	50
5.3.1	Description	50
5.3.2	Distribution géographique.....	51
5.3.3	Cycle biologique	52
5.3.4	Importance médicale et vétérinaire	52
	CONCLUSION de la Première Partie	53
	DEUXIÈME PARTIE : LE SYNDROME PARALYSIE DÛ AUX MORSURES DE TIQUES CHEZ LES RUMINANTS, ÉTUDE CLINIQUE	55
1	Épidémiologie.....	55
2	Symptomatologie.....	56
2.1	Définition	56
2.2	Symptômes généraux	56
2.3	Symptômes neurologiques	57
2.4	Évolution naturelle sans traitement.....	58
2.5	Modifications hématologiques et biochimiques.....	58
3	Méthodes de diagnostic	59
3.1	Diagnostic épidémiologique.....	59
3.2	Diagnostic par la découverte des tiques	59
3.3	Diagnostic clinique.....	59
4	Diagnostic différentiel	59
5	Critères de gravité de l'affection	64
5.1	Évaluation clinique par l'examen neurologique de l'animal	64
5.1.1	Méthode d'examen neurologique chez les bovins	64
5.1.2	Évaluation de l'atteinte neurologique générale.....	70
5.2	Pronostic.....	70
6	Traitements disponibles	71
6.1	Retrait de la tique : étiquage manuel.....	71
6.2	Sérothérapie avec du sérum hyper-immun canin	71
6.3	Traitement par des acaricides si l'infestation est trop importante.....	72
6.4	Traitement symptomatique et hygiénique	74
7	Prophylaxie.....	74
8	Étude de la gestion d'un cas suspect de paralysie en élevage bovin français (avril 2010)	76
	TROISIÈME PARTIE : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR CE SYNDROME.....	79
1	Historique	79
1.1	Découverte de la paralysie à tiques	79
1.2	Mise en évidence d'une substance toxique paralysante chez <i>I. holocyclus</i>	80
2	Origine, description et propriétés des neurotoxines	81
2.1	Les cellules sécrétrices de la neurotoxine d' <i>I. holocyclus</i> : cellules granulaires type « b » des glandes salivaires.....	81

2.2	Les neurotoxines, propriétés chimiques	89
2.3	Pathogénie du syndrome	91
2.3.1	Quelques rappels de physiologie de la synapse neuromusculaire.....	91
2.3.2	Mode d'action de la toxine d' <i>Ixodes holocyclus</i>	94
2.3.2.1	Action de l'holocyclotoxine sur la jonction neuromusculaire : blocage de la libération d'acétylcholine.....	94
2.3.2.2	Autres effets potentiels de la toxine d' <i>I. holocyclus</i>	96
2.3.2.3	L'holocyclotoxine d' <i>I. holocyclus</i> : une action température-dépendante sur la libération d'acétylcholine par la terminaison axonale	96
2.3.2.4	L'action de l'holocyclotoxine a des conséquences différentes sur les fibres musculaires rouges et blanches.....	99
2.3.2.5	Comment expliquer ce caractère température-dépendant de l'effet de l'holocyclotoxine?	100
2.3.2.6	Comparaison de l'action de l'holocyclotoxine de la tique à celles d'autres neurotoxines.....	101
2.3.3	Effets cardiovasculaires des extraits d' <i>Ixodes holocyclus</i>	102
2.3.4	Étude du mode d'action de la toxine paralysante de <i>Dermacentor andersoni</i>	103
2.3.5	Étude de la physiopathologie de la paralysie due à <i>Rhipicephalus evertsi evertsi</i>	105
2.3.6	Cas d' <i>Argas walkerae</i>	105
3	Capacité à produire une paralysie : un caractère héréditaire chez <i>D. andersoni</i>	105
4	Facteurs influençant la toxicité des extraits de glandes salivaires des tiques.....	106
5	Développement d'une immunité naturelle possible	108
5.1	Cas d' <i>Ixodes holocyclus</i> chez les bovins	108
5.2	Cas de <i>Dermacentor andersoni</i> chez les bovins	108
	Le développement d'une immunité active est possible	108
5.3	Cas de <i>Dermacentor andersoni</i> chez les ovins : immunité passive et active possibles	111
5.4	Cas de <i>Rhipicephalus evertsi evertsi</i> chez les ovins	111
6	Pistes thérapeutiques et prophylactiques pour une meilleure gestion de la paralysie à tiques dans l'avenir	113
6.1	Combattre la cause : utilisation d'antiparasitaires externes efficaces et lutte contre l'apparition de résistances à ces molécules	113
6.1.1	Recommandations pour l'analyse de l'efficacité des acaricides	113
6.1.2	Limites des acaricides : apparition de résistances et pollution de l'environnement	114
6.1.3	Potentialisation des acaricides par les phéromones de tiques	115
6.2	Développement de la sérothérapie	115
6.2.1	Sérothérapie avec sérums hyper-immuns de chiens	115
6.2.2	Sérothérapie avec des sérums hyper-immuns de lapin	116
6.2.3	Production d'antisérum <i>in vitro</i> : une alternative moins coûteuse.....	116
6.3	Développement de la vaccination	117
6.3.1	Vaccins contre la toxine paralysante ?	117
6.3.2	Vaccins contre les tiques ?	118
6.4	Des solutions dans la conduite d'élevage.....	118
6.5	Génétique et sélection d'individus résistants.....	119
6.5.1	Intérêt de la sélection génétique sur le critère de la résistance aux tiques	119
6.5.2	Limites de la sélection génétique sur ce caractère	119
6.6	L'« hypothermie contrôlée » : une piste thérapeutique controversée.....	121
7	Hypothèses concernant l'origine du caractère paralysant	123
	ANNEXE : Les vaccins anti-tiques	125
	CONCLUSION.....	129
	BIBLIOGRAPHIE	131

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Systématique des tiques (Camicas <i>et al.</i> , 1998)	14
Figure 2 : Distribution phylogénique des tiques paralysantes.	15
Figure 3 : Morphologie générale schématique d'une tique dure femelle,	18
Figure 4 : Morphologie générale schématique d'une tique dure mâle,	18
Figure 5 : Morphologie schématique des différents types de capitulum chez les tiques Ixodidés, ...	19
Figure 6 : Schéma des parties buccales d'une tique dure en vue dorsale,	20
Figure 7 : Schéma simplifié du cycle biologique triphasique d'une tique dure,	21
Figure 8 : Fixation de la tique sur la peau, coupe longitudinale et anatomie interne du capitulum, d'après Steen <i>et al.</i> (2006).	25
Figure 9 : Disposition des différents types d'acini ainsi que les sources d'innervation des glandes salivaires, adapté de Kaufman (1989).....	26
Figure 10 : Osmorégulation de la tique lors du repas sanguin,.....	28
Figure 11 : Photographies d' <i>I. holocyclus</i> femelle avant et après gorgement	35
Figure 12 : Anatomie générale d' <i>I. holocyclus</i> femelle, vue en face ventrale,.....	36
Figure 13 : Répartition de la tique paralysante australienne : <i>Ixodes holocyclus</i> ,	37
Figure 14 : Répartition présumée d' <i>Ixodes holocyclus</i> et <i>Ixodes cornuatus</i> ,	37
Figure 15 : Cycle d' <i>Ixodes holocyclus</i>	39
Figure 16 : Photographies comparative de <i>D. andersoni</i> mâle et femelle.....	40
Figure 17: Carte de la répartition géographique de <i>D. andersoni</i> aux États-Unis	41
Figure 18 : Cycle de <i>Dermacentor andersoni</i>	42
Figure 19 : Carte de la répartition géographique de <i>Dermacentor variabilis</i> aux États Unis.....	43
Figure 20 : Représentation des différents stades de <i>Dermacentor variabilis</i> ,	44
Figure 21 : Cycle de <i>Dermacentor variabilis</i>	45
Figure 22 : Carte simplifiée de la répartition d' <i>Ixodes rubicundus</i> en Afrique	47
Figure 23 : Carte de la localisation géographique de <i>Rhipicephalus evertsi evertsi</i> ,.....	49
Figure 24 : Schéma d'une tique <i>Argas walkerae</i> adulte femelle, face dorsale,	50
Figure 25 : Schéma d'une tique <i>Argas walkerae</i> adulte femelle, face ventrale,.....	51
Figure 26: Répartition géographique d' <i>A. walkerae</i> , issue de Walker <i>et al.</i> (2007 a)	51
Figure 27 : Cycle simplifié des Argasidés, adapté de Chermette <i>et al.</i> (2010).....	52
Figure 28: Répartition mondiale du syndrome paralysie à tiques, selon les espèces,.....	55
Figure 29 : Acinus II de tique femelle à jeun	86
Figure 30 : Acinus II après 48 h de gorgement	86
Figure 31 : Acini II après 72 h de gorgement.....	86
Figure 32 : Acini II après 120 h de gorgement.....	86
Figure 33 : Acini III de tique femelle à jeun	87
Figure 34 : Acini III après 12 h de gorgement	87
Figure 35 : Acini III après 72 h de gorgement	87
Figure 36 : Acini III après 120 h de gorgement	87
Figure 37 : Évolution de la densité des granules et de la taille des cellules, ainsi que de la toxicité, avec le stade de gorgement de la tique, issue de Binnington et Stone (1981)	88
Figure 38 : Séquence d'HT-1, selon Mans <i>et al.</i> (2004).....	90
Figure 39 : Schéma du fonctionnement de la synapse neuromusculaire	92
Figure 40 : Schéma du PPM sur lequel se greffe un PA musculaire	93
Figure 41: Potentiels d'action musculaires du muscle inter-osseux de chiens,.....	95
Figure 42 : Variation de la réponse musculaire en fonction de la température, pour une stimulation directe ou indirecte du muscle, chez les individus paralysés et témoins, issue de Cooper (1976)	97

Figure 43 : Ultrastructure d'une fibre musculaire blanche d'une souris normale, issue de Cooper (1976)	99
Figure 44 : Ultrastructure d'une fibre musculaire blanche de souris paralysée : absence de gouttelettes lipidiques, pas d'élément pathologique visible, issue de Cooper (1976).	99
Figure 45 : Ultrastructure d'une fibre musculaire rouge d'une souris normale. Les mitochondries sont plus nombreuses et plus larges que dans les fibres blanches, issue de Cooper (1976).	100
Figure 46 : Ultrastructure d'une fibre musculaire rouge de souris paralysée : les gouttelettes lipidiques sont nettement visibles, issue de Cooper (1976).	100
Figure 47 : Western blot comparatif de sera prélevés sur un même animal, après et avant exposition à des antigènes salivaires de tiques paralysantes ou non, issue de Lysyk <i>et al.</i> (2009 a)	109
Figure 48 : Probabilité de paralysie en fonction du nombre d'antigènes salivaires reconnus chez les individus non exposés, et exposés, issue de Lysyk <i>et al.</i> (2009 a)	110
Figure 49 : Quantité de tiques tombées quotidiennement de bovins vaccinés, pour chaque type de vaccin, issue d'Opdebeeck <i>et al.</i> (1988)	126
Figure 50 : Poids moyen des tiques normales retrouvées sur les bovins vaccinés, en fonction de chaque type de vaccin, issue d'Opdebeeck <i>et al.</i> (1988)	126
Figure 51 : Poids des œufs produits quotidiennement par les tiques sur les bovins, en fonction des vaccins reçus, issue d'Opdebeeck <i>et al.</i> (1988)	127
Figure 52 : Dosage des anticorps des bovins (absorbance des sérums), en fonction des vaccins reçus, issue d'Opdebeeck <i>et al.</i> (1988)	127

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des espèces de tiques impliquées dans des paralysie.	16
Tableau 2 : Les molécules salivaires des tiques et leurs rôles	31
Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la paralysie à tiques	60
Tableau 4 : Effets sur la démarche, le comportement, la posture et les réflexes médullaires des principales affections des principales régions neuro-anatomiques (traduit de Constable, 2004)	65
Tableau 5: Les nerfs crâniens, réflexes normaux et anomalies pouvant être dues à une morsure de tique paralysante, adapté de Constable (2004) et Schelcher <i>et al.</i> (2003).	66
Tableau 6 : Les réflexes médullaires et leur interprétation, adapté de Constable (2004)	69
Tableau 7 : Échelle d'atteinte neurologique des souris auxquelles ont été injectés des extraits de glande salivaires d' <i>I. holocyclus</i> , Goodrich et Murray (1978)	70
Tableau 8 : Acaricides utilisables, adapté de Chermette <i>et al.</i> (2010), et DMV 2011	73
Tableau 9 : Colorations histologiques utilisées par Binnington et Stone (1981),	81
Tableau 10 : Modifications histologiques des différents types cellulaires et de leur coloration.....	83

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ach : acétylcholine
ADN : acide désoxyribonucléique
ASAT : Aspartate amino transférase
Ca²⁺ : ion calcium
CPK : créatinine phosphokinase
DE : dose efficace
DL : dose létale
d-TC : d-tubocurarine
EAP : Ehrlichiose à *A. phagocytophilum*
ECG : électrocardiogramme
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
h : heure
HT : holocyclotoxine
IFI : immunofluorescence indirecte
Ig : immunoglobuline
IM : intra-musculaire
IP : intra-péritonéale
IV : intra-veineuse
K⁺ : ion potassium
kg : kilogramme
km : kilomètre
m : mètre
mg : milligramme
Mg²⁺ : ion magnésium
ml : millilitre
mm : millimètre
mPPM : mini potentiels de plaque motrice
MNC : motoneurone central
MNP : motoneurone périphérique
Na⁺ : ion sodium
PA : potentiel d'action
PAS : acide périodique de Schiff
PCR : réaction en chaîne par polymérase
PPM : potentiel de plaque motrice
RFC : réaction de fixation au complément
SAU : surface agricole utile
SC : sous-cutanée
SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor
SPM : Système du Phagocyte Mononucléé
VLHP : vache laitière haute productrice
µg : microgramme
°C : degré Celsius

INTRODUCTION

Les tiques sont des parasites hématophages obligatoires de la sous-classe des Acariens. Elles sont connues pour leur rôle de vecteur de nombreux agents bactériens, viraux et parasitaires. Les tiques sont aussi des agents de toxicoses, affections provoquées par l'action sur l'organisme d'une substance toxique, ou poison. La paralysie à tiques est la première forme de toxicose à tiques décrite, depuis la fin du XIX^{ème} siècle (Cooper, 1976), et la plus importante.

La deuxième grande toxicose à tiques est la dyshidrose tropicale, « Sweating sickness », due à *Hyalomma truncatum* qui affecte les artiodactyles. Elle sévit dans le centre, l'est et le sud de l'Afrique, et se manifeste principalement par un eczéma humide et une hyperhémie cutanée, mais aussi par une hyperthermie, une hyperhémie des muqueuses, du jetage, de l'épistaxis, du ptyalisme, et une inflammation des épithéliums de l'appareil digestif et reproducteur sont aussi observés. Les symptômes apparaissent après 5 à 7 jours de gorgement de la tique. La présence de rickettsies dans les souches pathogènes de *H. truncatum*, et leur absence dans les souches non pathogènes, suggère une association entre la toxicose et les rickettsies plutôt qu'avec les tiques, mais ceci n'a pas été prouvé à ce jour. Nous verrons ce qu'il en est des paralysies à tiques.

Les premiers cas décrits de paralysie à tiques touchent des ovins et des bovins, entre 1824 et 1829, dans le district d'Illawarra en Australie. En 1898, les premiers cas humains répertoriés font état du décès de deux enfants, en Australie, suite à des morsures de tiques, avec développement d'une paralysie flasque ascendante. Les individus les plus touchés semblent être les enfants, plus particulièrement les filles, dont la longue chevelure (lieu privilégié d'attachement des tiques), serait un facteur de risque. Chez les adultes, les hommes seraient, de part leur activité professionnelle plus exposante, les plus touchés. À la fin du XIX^{ème} siècle, la plupart des cas connus sont situés sur une zone large d'environ 20 km le long du littoral Est australien. Neumann découvre et décrit la tique responsable de ces cas australiens, en 1899 : *Ixodes holocyclus* Neumann. Depuis, des cas humains et animaux sont décrits à travers le monde, avec prépondérance géographique pour l'Australie, l'Afrique australe, les États-Unis et le Canada. Ils sont associés à diverses espèces de tiques.

De nombreuses espèces de Mammifères à sang chaud sont susceptibles d'être paralysées : chiens, chats, cervidés, ovins, cochons, bovins, poules, chevaux et de nombreux oiseaux. La paralysie a aussi été reproduite chez des animaux de laboratoire, comme les souris, les rats et les cochons d'Inde. À ce jour, environ soixante-dix espèces de tiques paralysantes sont connues. Les genres *Ixodes*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, et *Argas* sont de loin les plus importants par le nombre de cas répertoriés, ainsi que le nombre d'études scientifiques dont ils ont fait l'objet. Leur caractère paralysant est démontré scientifiquement.

Les paralysies à tiques étant des affections potentiellement mortelles qui peuvent toucher l'homme, les animaux de compagnie et de rente, l'enjeu médical, social et économique, notamment dans les pays à forte incidence, est important. Il est donc nécessaire de comprendre l'étiologie et la physiopathologie de ce syndrome, afin d'améliorer le traitement et la lutte.

Notre étude sera menée en trois parties. En premier lieu, nous classerons et nous décrirons au sein de la classification systématique des êtres vivants, les principales tiques paralysantes, leur cycle biologique, leur anatomie et leur importance médicale et vétérinaire. Nous nous limiterons aux principales espèces de tiques paralysantes. Puis, nous décrirons le syndrome paralysie à tiques : épidémiologie, symptomatologie, méthodes diagnostiques, traitements et prophylaxie disponibles chez les Ruminants. Enfin, nous tenterons d'expliquer et synthétiser les études scientifiques et les avancées réalisées à ce jour dans la connaissance de ce syndrome, afin de donner des perspectives d'amélioration dans la lutte contre les paralysies à tiques.

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE DES TIQUES RESPONSABLES DU SYNDROME PARALYSIE CHEZ LES RUMINANTS

1 Les tiques : position systématique, biologie, cycle et anatomie générale et de l'appareil salivaire

1.1 Description morphologique et anatomique générale

1.1.1 Position systématique parmi les Invertébrés

Les tiques possèdent un exosquelette, ce sont des Invertébrés. Ce sont des métazoaires à symétrie bilatérale, qui possèdent des appendices articulés ; leur exosquelette est dur et formé de chitine, ce qui les positionne dans l'embranchement des Arthropodes. Les tiques possèdent une paire de chélicères, mais sont dépourvues d'antennes et de mandibules : ce sont des Chélicérates. Les chélicères sont des appendices proches de la bouche qui permettent la préhension. Les tiques possèdent aussi une paire de pédipalpes. Le corps est divisé en deux parties : un podosoma ou céphalothorax, qui porte quatre paires de pattes chez les adultes et les nymphes, et trois paires chez les larves, et un opisthosoma ou abdomen, ce qui les classe chez les Arachnides ; la respiration est aérienne. Leur corps est globuleux, podosoma et opisthosoma non segmenté sont fusionnés : ce sont des Acariens. Les tiques (ordre des *Ixodida*) sont les plus grands des acariens, leur taille variant de 2 à 10 mm, ou plus pour les femelles gorgées. Elles possèdent une paire de stigmates localisées au niveau des hanches IV. Leurs pattes sont regroupées et dépourvues d'épimères. Leur rostre, ou capitulum, est adapté à la perforation de tissus, avec une paire de chélicères et un hypostome qui porte plusieurs rangées de denticules rétrogrades.

1.1.2 Systématique des tiques

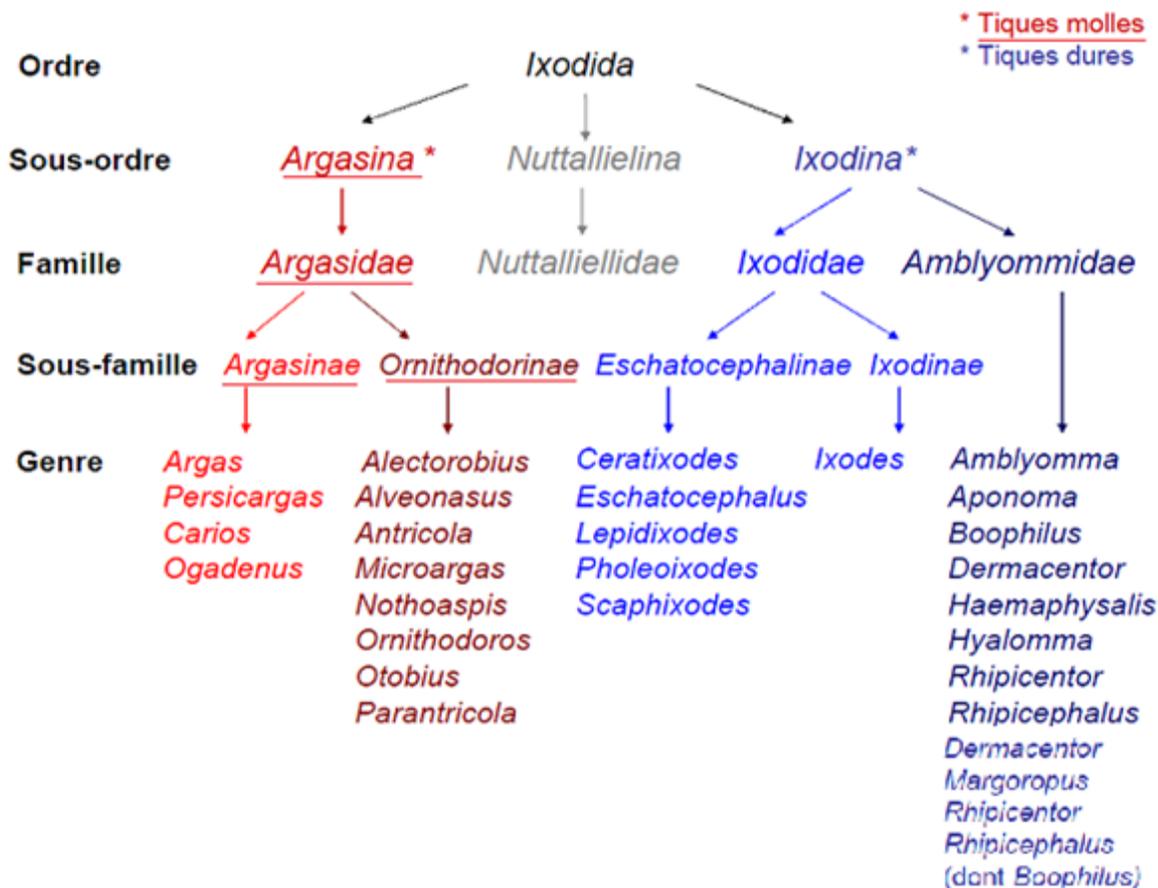
Les nouvelles classifications systématiques des tiques (Perez-Eid, 2007), divisent l'ordre des *Ixodida* en trois sous-ordres : le sous-ordre des tiques molles, les *Argasina*, le sous-ordre des tiques dures, les *Ixodina* et le sous-ordre des *Nuttalliellina* qui ne contient que la famille des Nuttalliellidés, intermédiaire entre les tiques dures et les tiques molles.

Nous nous intéresserons principalement aux *Ixodina*, ou tiques dures, car ce sont elles qui sont majoritairement responsables des paralysies à tiques. Les deux familles des Ixodidés et des Amblyommidés contiennent la plupart des genres paralysants : *Ixodes*, *Dermacentor* et *Rhipicephalus*. Chez les tiques molles, ou *Argasina*, *Argas walkerae* de la famille des Argasidés, sous-famille des Argasinés et du genre *Argas*, est la principale espèce paralysante.

Remarquons pour mieux comprendre, que le genre *Boophilus*, qui ne nous intéresse pas ici, a récemment été intégré, par la plupart des auteurs, dans le genre *Rhipicephalus*, car cela traduit leur proximité phylogénique et évolutive (Perez-Eid, 2007), comme c'est le cas de la classification de

Camicas *et al.* (1998), présentée ci-dessous en figure 1. Cependant, la plupart s'accordent pour garder le nom de genre (ou sous-genre) de *Boophilus*, ces tiques étant très connues et étudiées dans le monde entier, afin de ne pas créer de confusions (Perez-Eid, 2007).

Figure 1 : Systématique des tiques (Camicas *et al.*, 1998)



À ce jour, environ 869 espèces de tiques sont connues. Elles peuvent être à l'origine de toxicoses, c'est-à-dire de pathologies dues à une toxine transmise par la tique à l'hôte lors du repas sanguin. La paralysie à tiques est la toxicose la plus connue ; elle a été décrite pour 55 espèces de tiques dures et 14 espèces de tiques molles (Mans *et al.*, 2004). Parmi les autres formes de toxicoses, la plus connue est la dyshidrose tropicale, due à *Hyalomma truncatum*. L'arbre de distribution phylogénique joint en figure 2 ci-après, issu des mêmes auteurs, décrit cette répartition.

Figure 2 : Distribution phylogénique des tiques paralysantes.

Est indiqué le nombre d'espèces responsables respectivement de paralysies et de toxicoses par rapport au nombre d'espèces présentes dans chaque genre. D'après Mans *et al.* (2004).

Genres	Syndromes engendrés	
	<u>Paralysies</u>	<u>Toxicoses non paralysantes</u>
Ixodes	18/234	1/234
Aponomma	0/24	0/24
Haemaphysalis	9/150	0/150
Amblyomma	7/102	0/102
Dermacentor	11/32	0/32
Hyalomma	3/24	1/25
Rhipicephalus	11/81	2/81
Argas	10/61	1/61
Otobius	0/2	1/2
Ornithodoros	1/103	8/103
Carios	0/15	0/15

Il s'agit ici uniquement de cas répertoriés, c'est-à-dire de cas pour lesquels un syndrome paralysie a été associé à la présence de ces espèces de tiques, mais dont le caractère paralysant des espèces identifiées n'a pas forcément été démontré. Le tableau 1 ci-après fait l'inventaire des tiques dont le caractère paralysant a été démontré expérimentalement, c'est-à-dire des espèces pour lesquelles la paralysie a été reproduite expérimentalement sur des hôtes, ou pour lesquelles de nombreux cas provenant de différentes sources ont été décrits, ou de cas pour lesquels la rémission des hôtes a été totale suite à l'étiquage. Le tableau indique, pour chaque espèce, la localisation géographique et les principaux hôtes sujets aux paralysies.

Tableau 1 : Liste des espèces de tiques impliquées dans des paralysies, adapté de Mans *et al.* (2004).

Tique paralysante	Localisation géographique	Hôtes principaux paralysés
<i>Argas</i> <i>A. africanus</i> , <i>A. arboreus</i> <i>A. miniatus</i> <i>A. persicus</i> <i>A. radius</i> , <i>A. sanchezi</i> <i>A. walkerae</i>	Afrique, Amérique du Sud Afrique du Sud USA Afrique australe	Poulet, Oiseaux Poulet, Oiseaux Oiseaux Oiseaux, Bovins
<i>Ornithodoros</i> <i>O. lahorensis</i> <i>O. savignyi</i>	Eurasie Afrique	Ovins, Bovins
<i>Ixodes</i> <i>I. brunneus</i> <i>I. gibbosus</i> <i>I. holocyclus</i> <i>I. rubicundus</i>	USA Europe Est de l'Australie Afrique australe	Oiseaux Ovins, Veaux, Chevaux, Caprins Chien, Chat, Ruminants, Homme Ovins, Bovins, Homme
<i>Amblyomma</i> <i>A. cajannense</i> <i>A. maculatum</i> <i>A. ovale</i> <i>A. testudinis</i>	Amérique du Sud USA, Amérique du Sud Amérique du Sud Argentine, Pérou	Bovins, Ovins, Caprins Homme, Chien Homme Reptiles
<i>Dermacentor</i> <i>D. andersoni</i> <i>D. occidentalis</i> <i>D. rhinoceros</i> <i>D. variabilis</i>	USA Côte Ouest États-Unis Afrique USA	Homme, Ovins, Chevaux Bovins, Chevaux Lapins Homme, Chiens
<i>Haemaphysalis</i> <i>H. kutchensis</i> <i>H. punctata</i>	Inde, Pakistan Europe, Japon	Lapins, Caprins, Ovins, Poulet
<i>Hyalomma</i> <i>H. truncatum</i>	Afrique	Bovins, Ovins, Porc, Chien
<i>Rhipicephalus</i> <i>R. evertsi evertsi</i> <i>R. evertsi mimeticus</i> <i>R. exophthalmos</i> <i>R. warburtoni</i>	Afrique australe Afrique Afrique du Sud Afrique du Sud	Ovins Ovins Lapins Caprins, Ovins

Au bilan, il apparaît que la grande majorité des cas de paralysie causés par des morsures de tiques et publiés chez les Ruminants sont dus à *I. holocyclus*, *I. rubicundus*, *D. andersoni*, *D. variabilis*, ***R. evertsi evertsi*** et ***A. walkerae*** (en gras dans le tableau). Ce sont donc ces espèces que nous allons étudier plus en détail.

1.1.3 Anatomie générale des Ixodidés, tiques dures (Rodhain et Perez, 1985)

Les tiques dures possèdent un corps globuleux et non segmenté, même si l'on peut macroscopiquement distinguer :

- à l'avant le gnathosoma formé des pièces buccales regroupées en un rostre particulier aux tiques (le capitulum) et qui comprend deux chélicères dorsales terminées par un doigt articulé, un hypostome ventral, deux pédipalpes non perforants latéraux ; le tout porté par le basis capituli ;
- à l'arrière l'idiosoma, ou corps, sacculaire et indivisible, qui porte les pattes. Les adultes mâles et femelles, ainsi que les nymphes, ont quatre paires de pattes et une paire de stigmates en arrière de cette 4^{ème} paire. Les larves ont trois paires de pattes.

La taille varie de 7 à 15 mm selon les espèces. Selon la description de Perez-Eid (2007), le tégument est composé d'une cuticule, ou squelette externe et d'un épiderme à une seule couche cellulaire qui sécrète la cuticule. La cuticule est elle-même formée d'une épicuticule externe et fine (1 à 4 µm d'épaisseur) composée de ciment, de cire et de cuticuline, et d'une procuticule, interne et plus épaisse (de 1 à 2 µm et jusqu'à plus de 100 µm d'épaisseur). La procuticule est composée de glycoprotéines de hauts poids moléculaires formant l'exocuticule très sclérifiée et dure, la mésocuticule très souple et élastique, et l'endocuticule composée de protéines peu tannées. Le tégument de l'idiosome diffère selon le type de tique : dure ou molle. Les tiques dures possèdent un tégument dont une partie est sclérifiée, ce qui fait sa rigidité, alors que le tégument des tiques molles est souple sur toute sa surface. La cuticule et l'épiderme reposent sur l'hypoderme. Toutes ces couches sont traversées par des pores qui permettent la respiration. Chez les larves, la cuticule est transparente car elle ne contient que l'épicuticule. Ainsi, les larves sont plus sensibles à la déshydratation et respirent directement à travers la cuticule. Le derme contient des cellules glandulaires qui sécrètent la cuticule.

Le dimorphisme sexuel est important. Chez les mâles, l'idiosome est recouvert totalement sur sa face dorsale par un écusson sclérifié, le scutum. Des plaques sclérifiées sont aussi parfois présentes en face ventrale. Chez les femelles, cet écusson n'occupe que la partie antérieure de l'idiosome. Le reste de l'idiosome n'est recouvert que d'un tégument souple et extensible, qui permet une augmentation considérable du volume de la tique avec le repas sanguin. Ainsi, les mâles sont de taille inférieure aux femelles de la même espèce, car leur volume est peu modifiable, ils ne se gorgent jamais et réalisent de petits repas sanguins.

Comme les femelles, larves et nymphes ont un écusson dorsal sclérifié qui ne recouvre que la partie antérieure de l'idiosome.

Les figures 3 et 4 page suivante schématisent la morphologie respective des tiques dures femelles et mâles. Les deux types Metastricata et Prostricata sont possibles pour les mâles et les femelles : Prostricata représentant les tiques pour lesquelles l'uropore (ou anus) est contourné par le sillon anal crânialement ; Metastricata représentant les tiques pour lesquelles ce sillon passe caudalement à l'anus.

Figure 3 : Morphologie générale schématique d'une tique dure femelle, cas d'une Prostriata, d'après Chermette *et al.* (2010)

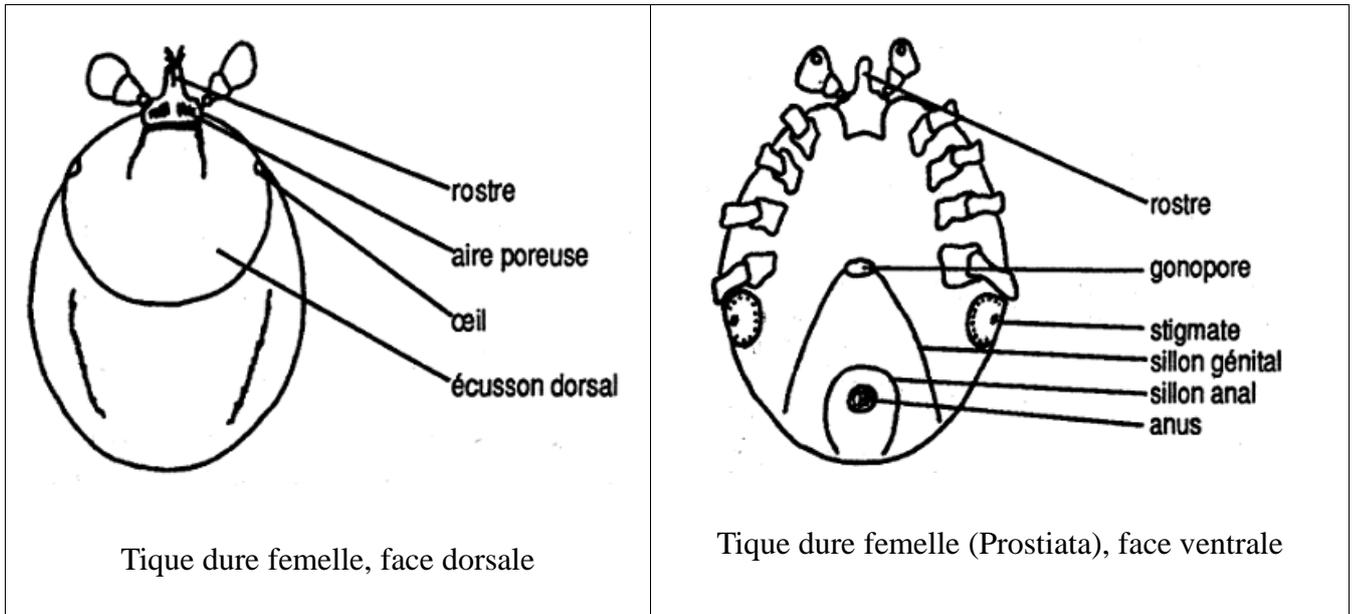
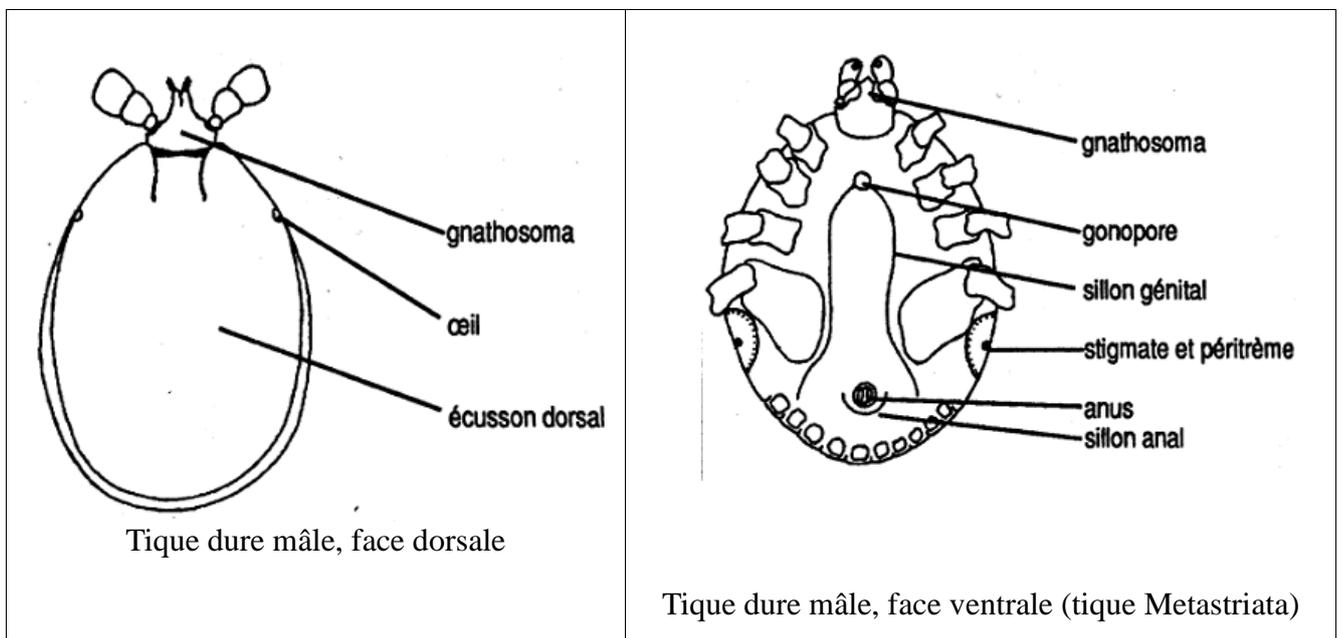
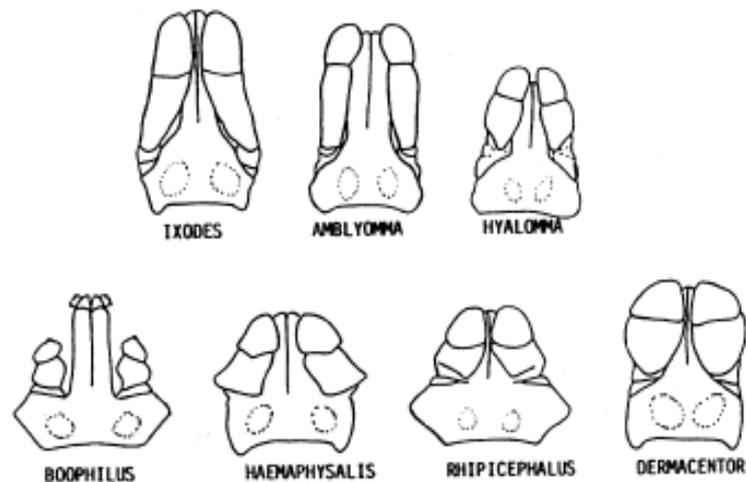


Figure 4 : Morphologie générale schématique d'une tique dure mâle, cas d'une tique Metastricata, d'après Chermette *et al.* (2010)



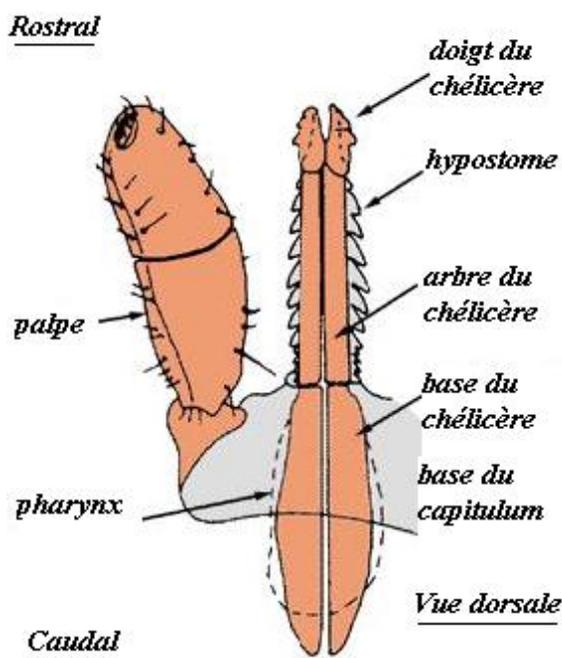
Le capitulum est aussi un élément de diagnose important. Voici en figure 5 ci-dessous, la schématisation des différents types de capitulum, notamment ceux des trois genres de tiques dures qui nous intéressent dans le syndrome paralysie.

Figure 5 : Morphologie schématique des différents types de capitulum chez les tiques Ixodidés, d'après Rodhain et Perez (1985)



Le capitulum est composé de palpes symétriques situés latéralement à la base, d'un hypostome axialement et ventralement, et de chélicères dorsalement à l'hypostome (voir la figure 6 ci-après). Les palpes ont un rôle uniquement sensoriel par les soies qu'ils portent et sont formés de quatre articles immobiles entre-eux chez les tiques dures. Les 1^{er} et 3^e articles sont de tailles réduites et mobiles entre eux chez les tiques dures et de tailles égales chez les tiques molles. Les chélicères sont composés d'un corps et de doigts griffus rétractables dans une gaine protectrice (Perez-Eid, 2007). L'hypostome est un organe d'ancrage dans la peau. Chez les nymphes et adultes des tiques molles, le capitulum a migré en face ventrale de l'idiosome et se loge dans une cavité : le camérostome. La forme du rostre et du capitulum est un élément de diagnose : lorsqu'ils s'insèrent dans un carré, les tiques sont dites brévirostres ; lorsqu'ils s'insèrent dans un rectangle, elles sont dites longirostres. Nous verrons plus tard que l'anatomie du capitulum est adaptée à la fixation de la tique à l'hôte ainsi qu'à son décrochement. La longueur du rostre détermine la quantité de ciment produit et donc la durée de fixation à l'hôte et celle du repas sanguin.

Figure 6 : Schéma des parties buccales d'une tique dure en vue dorsale, issu de Fischer (2002)



1.2 Cycle et écologie et physiologie des tiques

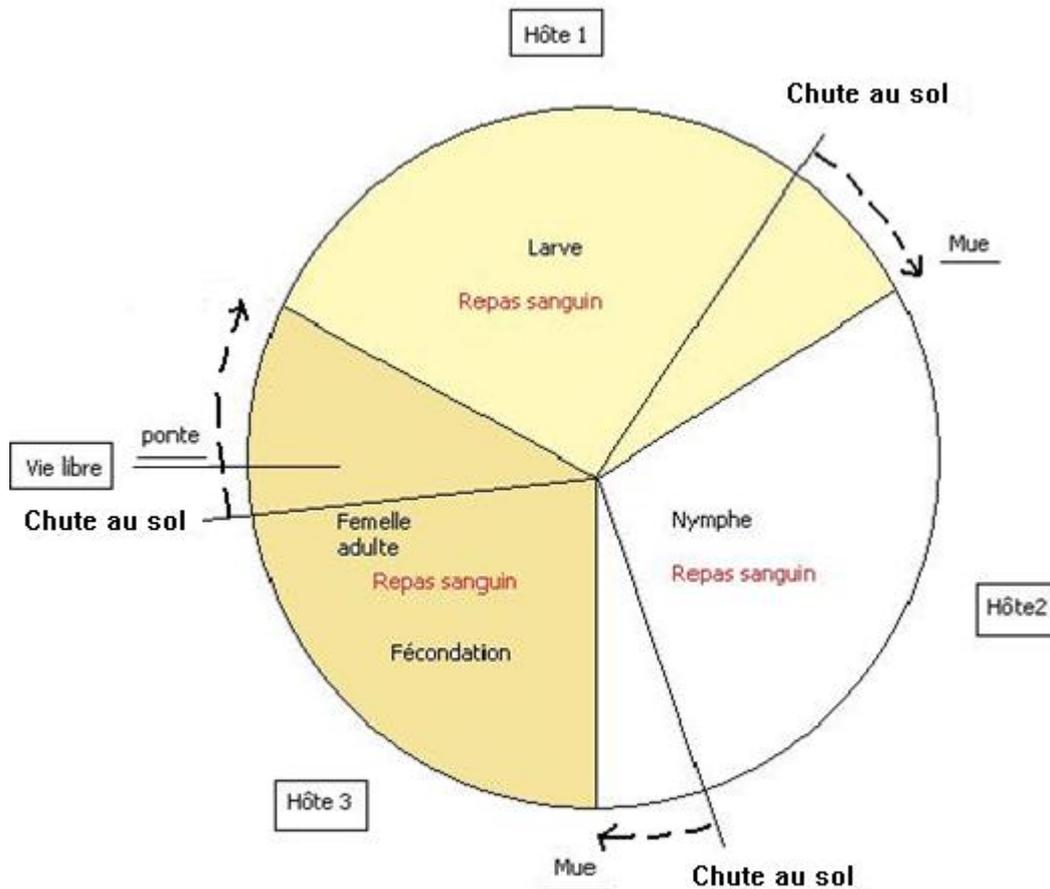
1.2.1 Cycle et écologie des tiques

Les tiques sont des parasites temporaires et obligatoires. Ce sont des arthropodes hématophages. Leur cycle, décrit par Perez-Eid (2007), comporte une alternance de phases parasitaires sur les hôtes, souvent de courtes durées par rapport à la totalité du cycle (quelques minutes pour les plus courtes à environ une semaine), et de phases libres au sol, dont la durée est de l'ordre de quelques semaines à plusieurs mois selon les conditions climatiques. La plupart des tiques dures ont un cycle triphasique. C'est le cas, pour celles qui nous intéressent ici, d'*I. holocyclus*, de *D. andersoni* et *D. variabilis* et d'*I. rubicundus*. Chaque stade (larvaire, nymphal et adulte femelle) ne réalise qu'un long et volumineux repas sanguin. Entre chacun de ces repas se produit une mue en milieu libre au sol. Les mâles ne se gorgent jamais et réalisent un repas peu abondant. La durée totale du cycle est très variable selon les espèces, l'abondance des hôtes, ainsi que les conditions climatiques. La figure 7 ci-après résume le cycle triphasique simplifié des tiques dures. Notons qu'il existe d'autres types de cycles :

- les cycles polyphasiques avec de multiples phases parasitaires et de multiples repas sanguins aux stades nymphaux et adultes, c'est le cas des *Argasina*,
- les cycles diphasiques comportant deux phases parasitaires : les larves et les nymphes se nourrissant souvent sur le même hôte. C'est le cas de certaines tiques des genres *Hyalomma* et *Rhipicephalus*, notamment *R. evertsi evertsi* qui est responsable de paralysies,

- et enfin les cycles monophasiques avec une unique phase parasitaire, les repas des trois stades ayant lieu sur le même hôte, c'est le cas de certaines tiques du genre *Boophilus*.

Figure 7 : Schéma simplifié du cycle biologique triphasique d'une tique dure, adapté de Perez-Eid (2007)



Les flèches en pointillé illustrent le fait que les phases de vie libre sont plus ou moins longues en fonction des espèces de tiques, des conditions environnementales, de l'abondance des hôtes.

Les œufs sont pondus par la femelle adulte dans un abri au sol. L'incubation dure de 20 à 50 jours selon les conditions climatiques et l'espèce. Elle est suspendue en hiver dans les régions tempérées. La larve éclot 2 à 4 semaines après la ponte, se déplace sur de courtes distances pour se fixer à un hôte et prendre son repas sanguin durant 3 à 5 jours. Après gorgement, son poids représente 100 à 200 fois le poids initial. Une fois le repas terminé, la larve se laisse tomber au sol et commence sa mue en nymphe 2 à 8 semaines plus tard. La nymphe a un comportement similaire à la larve ; elle se déplace et grimpe sur des végétations en croissance, pour se fixer à un hôte. Après le repas sanguin, qui dure entre 3 et 4 à 8 jours selon les espèces, son poids est multiplié par 20 à 80 (Perez-Eid, 2007) ; la mue se produit aussi au sol, plusieurs mois après le repas. La nymphe devient alors adulte et, de la même manière, parasite un hôte pour se gorger. Le repas de la femelle adulte a lieu après la fécondation, qui se déroule soit sur l'hôte soit au sol. Chez certaines tiques dures, le mâle ne se fixe pas à l'hôte, certains se nourrissent de sang mais sans jamais se gorger. Le repas sanguin de la femelle dure environ 6 à 12 jours (Perez-Eid, 2007). Après gorgement complet, la femelle fécondée se laisse tomber au sol. La ponte débute environ quatre semaines plus tard. Pour

certaines espèces, la femelle peut pondre jusqu'à 20 000 œufs qui demeurent adhérents en une seule grappe (Rodhain et Perez, 1985), sur une période de 10 à 30 jours. La femelle meurt une fois la ponte terminée.

Les tiques n'ont pas toutes les mêmes préférences d'hôtes : elles présentent des tropismes différents (Perez-Eid, 2007). Il existe des tiques télotropes, dont le tropisme d'hôte diffère pour chaque phase du cycle, ce qui favorise les rencontres des différents stades avec leur hôte. On peut citer l'exemple de la famille des Ixodidés, et des genres *Amblyomma* et *Haemophysalis*. Chez les tiques ditropes, les stades larvaires et nymphaux vivent dans les abris de leurs hôtes qui sont des petits Mammifères, des oiseaux, des reptiles : elles sont endophiles, et les adultes vivent dans les biotopes ouverts de grande dimension, leurs hôtes étaient plutôt de grands Mammifères. C'est le cas des genres *Dermacentor*, *Rhipicephalus* et *Hyalomma* qui sont considérés plus récents dans l'évolution. Les tiques monotropes présentent une affinité pour un unique groupe d'hôtes pour tous les stades : c'est le mode évolutif le moins exposé au hasard, les tiques sont endophiles totalement ou exophiles si la densité des hôtes est importante.

1.2.2 Physiologie générale

La physiologie des principaux organes de la tique est décrite par Perez-Eid (2007). L'appareil digestif de la tique est adapté à l'hématophagie. Dans sa partie antérieure, la cavité buccale précède le pharynx, court et puissant qui permet l'alternance des phases de succion sanguine et d'émissions salivaires. L'œsophage est court et se termine par une valvule anti-reflux. Les glandes salivaires sont détaillées plus loin. L'appareil digestif moyen est très développé, il occupe toute la cavité cœlomique. L'estomac est central et présente des diverticules ou caecae latéraux ramifiés. La digestion du sang permet la dégradation de l'hémoglobine et l'hydrolyse des protéines, l'assimilation et la destruction des fragments tissulaires. L'intestin est court, il s'abouche au sac rectal qui mène au rectum et à l'anus.

L'appareil excréteur est constitué d'une paire de très longs tubes de Malpighi qui évacuent les déchets nitrogénés vers le sac rectal. Cela correspond à un petit volume. L'excès d'eau du sang est évacué par les glandes salivaires, comme nous le verrons plus loin.

L'appareil génital de la femelle est un ovaire unique en forme de chapelet avec deux oviductes qui se réunissent en un oviducte commun vers le vagin dont une partie est tubulaire et se termine sur l'orifice génital externe. Des glandes accessoires débouchent sur le vagin. L'appareil génital mâle est composé de deux testicules tubulaires qui diffèrent selon les espèces de tiques. Ils sont totalement individualisés chez les Amblyommidés, et partiellement fusionnés chez les Ixodidés et les Argasidés. Lors de l'accouplement, le mâle introduit ses pièces buccales dans les voies génitales de la femelle avant d'y insérer un spermatophore. Chez les tiques dures, un seul accouplement a lieu dans le cycle ; chez les tiques molles, il y a accouplement avant chaque repas. La ponte peut générer jusqu'à 200 œufs par repas chez les *Argasina*, et de quelques centaines à plus de 20 000 œufs chez les *Ixodina* en fonction des espèces de tiques.

L'appareil respiratoire présente un système trachéolaire très ramifié chez les nymphes et les adultes, avec des trachéoles au contact des organes, poursuivies par des trachées de diamètres croissants vers les stigmates, par lesquelles ont lieu les échanges. Chez les larves, la respiration se fait directement à travers la cuticule.

Le système nerveux central est composé d'une masse ganglionnaire située légèrement en arrière de l'ouverture génitale, et traversée par l'œsophage. La partie pré-oesophagienne comporte les ganglions paires reliés aux chélicères, aux palpes, aux glandes salivaires et aux yeux lorsqu'ils sont présents. Cette masse ganglionnaire est à l'origine des nerfs : un nerf œsophagien unique, un nerf stomacal, et des nerfs allant à l'organe de Haller, dont la fonction sera décrite plus loin. La partie post-œsophagienne correspond aux ganglions des quatre paires de pattes, avec un cordon nerveux droit et un gauche vers l'arrière qui innervent les muscles et les organes sensoriels, et des cellules neuro-sécrétrices. Les organes sensoriels périphériques sont divers : des soies tactiles sont présentes sur l'ensemble du corps, ainsi que des sensilles qui ont des propriétés mécanoproprioceptives (détection du contact, des vibrations, des mouvements d'air, des changements de pression...) et chimioréceptives (olfaction, goût...). Les yeux, présents uniquement chez les Amblyommidés, présentent un corps cristallin à cuticule transparente. L'organe de Haller est situé sur le tarse de la première patte P1 en face dorsale. C'est un organe sensoriel qui permet la localisation des hôtes, l'analyse de leur odeur et la détection des phéromones.

Les tiques sont pourvues de médiateurs chimiques du comportement : les phéromones, les allomones et les kairomones (Sonenshine, 2004). Ces composés sont excrétés par les tiques dans l'environnement. Les phéromones sont les outils de la communication intra-spécifique : reproduction, rassemblement, et attraction-agrégation-fixation des tiques entre-elles. Les phéromones de rassemblement sont sécrétées lorsque la tique entre en contact avec les excréments d'une autre. Elles entraînent la cessation de l'activité kinétique des tiques environnantes, ce qui diminue la distance entre les individus qui perçoivent le stimulus. Les Ixodidés comme les Argasidés sont capables de les synthétiser, cela est prouvé dans le cas d'*I. holocyclus* mais pas pour *D. andersoni* et *D. variabilis*. Le rapprochement des tiques favorise la reproduction et l'infestation des hôtes. Ces phéromones sont composées en majorité de purines et sont concentrées dans les fèces.

Les phéromones d'attraction-agrégation-attachement (notées AAA) favorisent l'attraction des tiques en recherche d'un repas sanguin vers les hôtes déjà infestés et les amènent à se fixer les unes aux autres en un point d'attache commun pour former un ancrage très solide sur l'hôte. Ce mélange de composés organiques volatiles n'est sécrété que par les mâles en gorgement, mais il attire autant les mâles que les femelles. Les mâles jouent ainsi un rôle prépondérant dans l'efficacité de l'infestation massive. Lorsque ces phéromones sont synthétisées en très grande quantité, elles ont un rayon d'efficacité de 3 m, leur fonctionnement nécessite l'interaction avec le dioxygène expiré par l'hôte. Elles donnent aux tiques cibles des informations directives pour localiser l'hôte. Elles sont composées d'ortho-nitrophénol, de méthylsalicylate et d'acide nonanoïque. C'est la proportion de chacun des composés qui distingue les phéromones de chaque espèce.

Les phéromones sexuelles régissent le processus d'accouplement qui est complexe. Les phéromones d'attachement sexuel (« attachment sex pheromones » ou ASP) sont synthétisées par les femelles et activent l'excitation des mâles, qui se détachent alors de l'hôte pour le parcourir à la recherche des femelles. Les « mounting sex pheromones » (MSP) sont les phéromones du contact sexuel ; elles sont synthétisées par les femelles prêtes à l'accouplement et reconnues des mâles. Le caractère indispensable à la reproduction de ces phéromones a été démontré chez *D. variabilis*. Les phéromones sexuelles génitales (« genital sex pheromones » (GSP)) existent de manière avérée chez *D. andersoni* et *D. variabilis* ; elles stimulent la synthèse et l'évacuation du spermatophore par le mâle et donc l'insémination de la femelle.

1.3 Fixation des tiques : rôle du capitulum et des glandes salivaires

Le site de fixation sur l'hôte dépend des tiques. Chez l'homme, il s'agit préférentiellement de la tête, du cou, des aisselles et de l'arrière des genoux. Chez les ongulés, les tiques à rostre long, comme *I. holocyclus* se fixent plutôt sur les fanons, la poitrine, les ars et la région génito-anale, tandis que les tiques à rostre court comme *Dermacentor* et *Rhipicephalus*, se fixent sur les conques auriculaires, le chignon, la nuque et le cou (Perez-Eid, 2007).

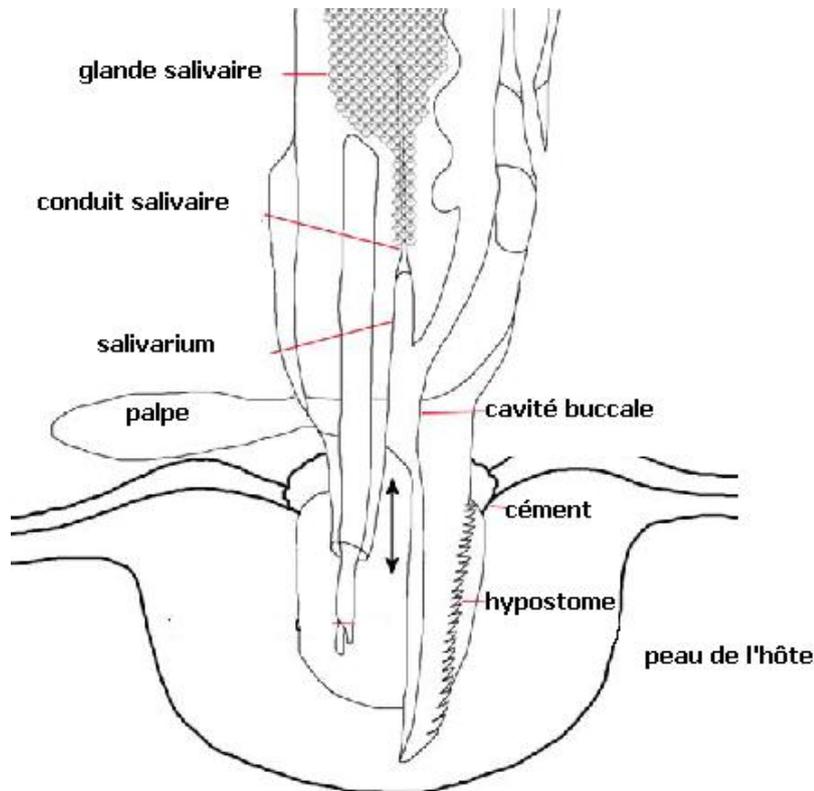
1.3.1 Rôle du capitulum dans la fixation de la tique à son hôte

Grattan-Smith *et al.* (1997) décrivent l'attachement de la tique à son hôte. Après avoir choisi un site pour son repas sanguin, la tique commence par lacérer les couches de l'épiderme superficiel en coupant et dilacérant les tissus par un mouvement horizontal des chélicères. L'hypostome est alors inséré dans la peau. Les dents rétrogrades assurent l'ancrage de la tique dans les tissus, ainsi que la formation, à partir des glandes salivaires, du ciment, substance protéique qui est injectée dans la plaie autour des pièces buccales de la tique et se durcit rapidement, figeant celles-ci dans la peau de l'hôte. Une coupe longitudinale du capitulum avec description de son anatomie interne en figure 8 ci-après permet de mieux comprendre la fixation de la tique dans le derme de son hôte. Si le site de fixation n'est pas optimal, la tique est capable de se détacher et de rechercher une autre zone plus favorable au repas sanguin.

Une fois la tique fermement fixée, le sang coule dans la plaie et le repas débute. La cavité buccale devient alors un passage obligé pour les entrants : les fluides tissulaires puis sanguins de l'hôte, et pour les sortants : la salive, comme schématisé sur la figure 8 par la double flèche. Il y a alternance de phases d'absorption de sang et d'émission de salive. La durée du repas sanguin diffère selon les espèces, les stades et les conditions (hôtes, climat), et dure plusieurs jours (6 à 12 jours chez la plupart des tiques dures adultes femelles). Lors du gorgement, la cuticule grandit, ce qui est permis par l'accroissement rapide et important de la taille de la tique à mesure qu'elle ingère du sang. Chez les larves et les nymphes, la vitesse d'absorption est constante durant toute la durée du repas. Chez les femelles adultes, le gorgement est composé de deux phases : une première phase de gorgement lent, qui dure environ deux jours, puis une phase de gorgement rapide qui commence au 3^e jour de fixation environ, et dure trois à quatre jours. Une très grande quantité de sang est alors ingérée et la taille du corps de la tique peut être multipliée par dix par rapport à sa taille initiale. Pour concentrer ce très grand volume sanguin, la tique utilise périodiquement ses glandes salivaires pour ré-excréter l'excès d'eau vers l'hôte. Ainsi, elle peut consommer un volume sanguin correspondant à deux à trois fois son poids de gorgement maximal. Lors d'intoxication par les tiques, cette phase de gorgement rapide correspond au pic de production des toxines. C'est uniquement une fois la réplétion atteinte, que la tique gorgée se dégage de son hôte. Dans les conditions physiologiques normales, c'est-à-dire lorsque la tique n'est ni arrachée ni traitée aux acaricides, le gorgement atteint toujours un seuil permettant soit la continuité du développement soit la pose d'une petite ponte chez la femelle. Pour se détacher de son hôte, la tique diminue la pression osmotique dans les chélicères, ainsi leur volume diminue, ce qui libère de la place dans la plaie pour les retirer (Perez-Eid, 2007).

Chez les tiques molles, la vitesse d'absorption du sang est constante, et chaque repas est de courte durée, de l'ordre de quelques minutes à 1 ou 2 heures.

Figure 8 : Fixation de la tique sur la peau, coupe longitudinale et anatomie interne du capitulum, d'après Steen *et al.* (2006).



1.3.2 Anatomie des glandes salivaires et rôle dans la fixation à l'hôte

Les glandes salivaires, ou acini, occupent deux tiers de la longueur du corps. Elles ont un premier rôle dans la fixation de la tique à son hôte, car elles sont formées de grappes d'acini qui produisent des sécrétions hygrosopiques libérées autour des pièces buccales qui permettent à la tique d'absorber l'humidité ambiante du tissu, et ainsi de rigidifier le site de fixation. Elles sécrètent aussi un ciment, facteur de cohésion qui parfait la fixation du rostre dans la peau. Certaines tiques longirostres ne sécrètent pas de ciment (c'est le cas d'*I. holocyclus*) ; l'enfoncement des chélicères et de l'hypostome est alors profond. Chez les tiques brévirostres, l'enfoncement des chélicères et de l'hypostome est superficiel et la sécrétion de ciment est très importante, ce qui permet une meilleure fixation.

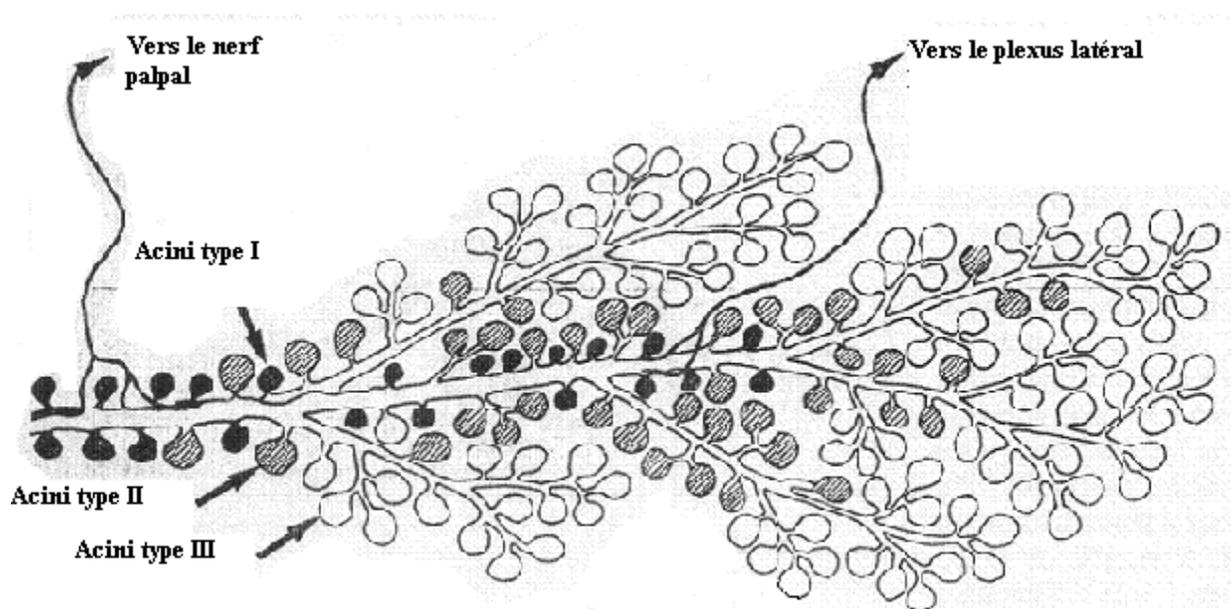
Les glandes salivaires possèdent aussi des récepteurs des hormones de mues (ecdystéroïdes), et ont un rôle de transfert du spermatophore du mâle vers la femelle. Leur anatomie a une importance fondamentale dans l'attachement de la tique à son hôte, sa fixation et le bon déroulement du repas sanguin.

La paire de glandes salivaires est positionnée latéralement dans la tique. Chaque glande comprend un conduit salivaire principal. Ils se rejoignent tous deux crânialement pour former le salivarium, sac de stockage de la salive. Le salivarium est en communication avec le pharynx de la tique pour former la cavité buccale, où transite en sens opposé la salive et le repas sanguin. Cet échange a lieu au niveau de la cavité buccale, délimitée ventralement par l'hypostome et

dorsalement par les chélicères.

La région antérieure des glandes salivaires est constituée d'acini ; cellules à peu près sphériques arrangées autour d'un pore central. Les acini sont directement reliés au conduit salivaire principal. Plus caudalement, les acini sont arrangés en lobules connectés au conduit principal par des conduits intra et inter lobulaires. Le plus souvent, les acini de la région antérieure sont formés de cellules agranulaires et jouent un rôle dans l'osmorégulation, et les acini les plus caudaux sont formés de cellules granulaires et sécrètent les substances bioactives de la salive. La figure 9 ci-dessous illustre l'ultrastructure des glandes salivaires avec la disposition de chaque type d'acini.

Figure 9 : Disposition des différents types d'acini ainsi que les sources d'innervation des glandes salivaires, adapté de Kaufman (1989).



L'ultrastructure des glandes salivaires des tiques dures, décrite par Bowman et Sauer (2004), présente trois types d'acini chez la femelle (types I, II et III), le type IV est particulier aux mâles de la famille des tiques dures. En outre, les tiques molles sont dépourvues d'acini type III.

Les acini type I sont présents chez toutes les tiques, et composés de cellules agranulaires qui produisent une solution hygroscopique qui permet de capter la vapeur d'eau de l'air durant les longues périodes de vie libre (« off host ») entre les repas sanguin, et assure ainsi l'hydratation de la tique lors de la vie libre au sol.

Les acini type II possèdent trois types de cellules granulaires : a, b et c, et les acini type III possèdent des cellules granulaires type d et e. Les cellules granulaires des acini II et III synthétisent et sécrètent les facteurs protéiques et lipidiques de la salive. Ce sont aussi les sites de réplcation des pathogènes dont la tique est vecteur. Nous verrons plus en détail le rôle de chaque type cellulaire dans la dernière partie de cette étude.

Les acini type III contiennent des cellules agranulaires adluminales, ou « water cells », cellules « f », dont le volume cytoplasmique augmente considérablement avec le repas sanguin. Elles ont un rôle dans la régulation de l'homéostasie, en permettant la concentration du sang. Chez les mâles, ces cellules « f » ne sont pas développées, ce qui explique leur faible capacité de réplétion. La cellule adluminale des acini II et III fonctionne comme une cellule myoépithéliale, elle

permet l'accumulation du fluide dans les acini en expansion et sa contraction déclenche l'expulsion du fluide dans l'hôte.

Les glandes salivaires sont sous contrôle neuro-hormonal ; la dopamine semble être le neurotransmetteur qui active une cascade de phosphorylations de protéines AMPc dépendantes. L'origine de la stimulation nerveuse n'est pas encore bien connue selon Bowman et Sauer (2004). Les auteurs pensent que les prostaglandines PGE2 auraient un effet autocrine ou paracrine indirect *via* la mobilisation de calcium intracellulaire qui stimulerait la production salivaire. Cette régulation permet d'accroître la production avec la durée d'engorgement. Lorsque la tique se prépare à insérer son hypostome dans la peau de son hôte, il y a contraction des glandes salivaires ce qui provoque la libération d'une petite quantité de salive le long de la cavité buccale, ainsi de la salive est injectée dans la plaie de morsure avant même que du sang ne soit consommé. Ensuite la tique effectue des cycles alternatifs de salivation et de consommation.

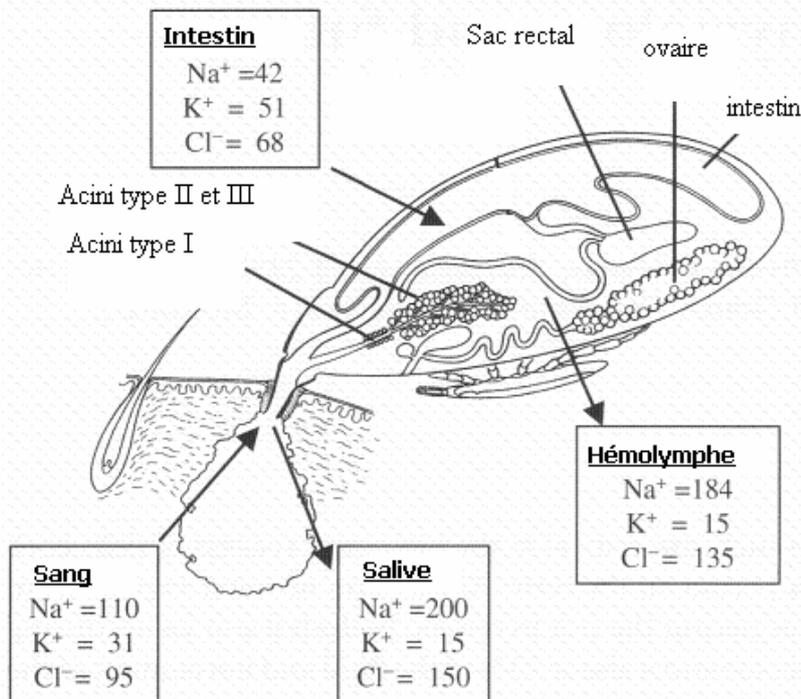
A l'issue du repas, les glandes salivaires peuvent atteindre vingt-cinq fois leur volume initial, et dégèrent par un processus d'apoptose. Les acini II et III subissent des modifications morphologiques importantes durant le repas. Au bout de 7 à 14 jours de gorgement, la plupart du matériel granulaire n'est plus visible, les acini type III deviennent un tissu dont les caractéristiques rappellent celles d'un épithélium transporteur de fluides. Les glandes salivaires dégèrent et prennent l'apparence de verticilles autophagiques. Le processus n'est ni nécrotique ni pathologique, mais physiologique et serait déclenché par un facteur protéique mâle présent dans le spermatophore et inséré par le mâle dans l'appareil génital de la femelle lors de l'accouplement.

Chez les Argasidés, il n'y a que deux types d'acini : I et II, les acini I ont les mêmes caractéristiques que ceux des Ixodidés, et les acini II sont granulaires. Les glandes salivaires contiennent des cellules interstitielles et une membrane épithéliale. Les tiques molles possèdent des glandes coxales absentes chez les tiques dures, qui ont un rôle d'osmorégulation en évacuant rapidement l'eau provenant du repas sanguin (Perez-Eid, 2007).

1.3.3 Composition et rôles de la salive des tiques

Les tiques excrètent une très faible quantité de déchets nitrogenés par l'anus, pourtant lors du gorgement elles sont capables d'ingérer de très grandes quantités de sang, bien supérieures au gain de volume attribué à leur idiosome. Ce sont les glandes salivaires qui concentrent le volume sanguin en réexcrétant 70% de l'eau et des ions inutiles à la nutrition de la tique, dans la plaie. La salive des tiques est, pour ce point, indispensable à leur survie car elle leur permet d'absorber assez de nutriments dans un volume réduit. La figure 10 ci-après illustre la concentration du sang dans l'appareil salivaire de la tique. Les ions Na^+ et Cl^- sont rejetés dans le sang, tandis que les ions K^+ sont absorbés, ce qui permet, par osmolarité, une excrétion de l'eau en excès dans l'hôte. Ainsi, dans l'intestin le liquide est concentré en ions K^+ et peu concentré en ions Na^+ et Cl^- , à l'inverse de la salive (issue de l'hémolymphe) rejetée dans l'hôte.

Figure 10 : Osmorégulation de la tique lors du repas sanguin, d'après Bowman et Sauer (2004)



La salive des Ixodidés contient de nombreuses molécules. Selon Steen *et al.* (2006), la salive est composée d'enzymes, d'inhibiteurs d'enzymes, d'homologues des protéines de l'hôte, des protéines de liaison aux immunoglobulines, de lipocalines de liaison aux amines, de récepteurs agonistes et antagonistes, de composants se liant au calcium, ou à des cytokines, de modulateurs de l'expression des cytokines, de composants bioactifs d'origine non protéique, ainsi que de facteurs cardiotoxiques ou neurotoxiques.

Certaines enzymes sécrétées seraient des peroxydases qui joueraient un rôle dans la modulation de la réaction immunitaire de l'hôte, *via* la plaie de morsure, et la défense de l'appareil digestif après ingestion du sang. Valenzuela (2004) évoque aussi la présence d'anti-inflammatoires salivaires ; ainsi que des antihistaminiques protéiques, les lipocalines, qui inhiberaient les facteurs pro-inflammatoires de l'hôte et empêcheraient l'apparition de l'œdème et de l'érythème. Ces antihistaminiques seraient donc un moyen primitif de lutte contre la réaction allergique de l'hôte, réaction immunitaire innée néfaste à l'attachement de la tique. Ils agiraient aussi sur les interférons de l'hôte et favoriseraient ainsi la contamination par les virus notamment (Nuttall et Labuda, 2004). Des modulateurs de l'expression des cytokines par la transcription se fixant à la membrane cellulaire des leucocytes auraient aussi un effet modulateur sur la réponse immunitaire de l'hôte. Les tiques sécrèteraient de même des protéines inhibitrices du complément, ce qui inhiberait la lyse des parties buccales de la tique dans l'hôte.

Certaines espèces de tiques sécrètent des protéines fixatrices du calcium ce qui leur permet de réguler l'homéostasie du calcium, sa fonction de signal inter-cellulaire, mais aussi le bon fonctionnement des protéines « chaperonnes », les interactions entre protéines ou entre protéines et glycoprotéines, l'agrégation plaquettaire et la voie du complément.

Une découverte intrigante est celle de protéines salivaires homologues aux protéines de l'hôte.

Ce sont le plus souvent des homologues des modulateurs de la réponse immunitaire et de la réponse inflammatoire, ce qui permet à la tique d'échapper efficacement à la réponse immunitaire de l'hôte. Certains sont des facteurs inhibant la migration des macrophages, d'autres des facteurs de relargage d'histamines IgE-dépendantes. Les protéines de liaison aux immunoglobulines permettraient aux tiques de résister aux anticorps de l'hôte qu'elles ingèrent. Les protéines fixant les amines permettraient de contrer l'inflammation et les amines vasoactives provenant de l'hôte.

La présence d'inhibiteurs des enzymes de la coagulation témoigne de la cohabitation de longue date des tiques avec leurs hôtes et de la fine adaptation évolutive de celles-ci depuis au moins 120 millions d'années (Valenzuela, 2004). Il existerait aussi des antagonistes des récepteurs au fibrinogène plaquettaire et des agonistes des désagrégants plaquettaires, qui auraient un effet anticoagulant, ainsi que des dérivés lipidiques vasodilatateurs et des prostaglandines. Des protéines antiplaquettaires bloquent les récepteurs qui activent la liaison des plaquettes au fibrinogène, ce qui inhibe la formation du clou plaquettaire. Des aspirases bloquent l'ADP indispensable à l'agrégation de ces plaquettes. L'ixolaris, une toxine de la tique inhibe la réaction de cascade de coagulation. La salive est donc un élément indispensable à l'hématophagie et à la survie du parasite sur son hôte.

Rappelons que la salive de la plupart des tiques connues contient des protéines qui forment un ciment autour des cavités buccales, ce qui protège les parties buccales à l'intérieur de la peau, fortifie la fixation de la tique et diminue les fuites de liquides lors du repas sanguin. Aucun effet directement pathogène de ces protéines n'a été montré, mais elles sont très immunogènes, ce qui font d'elles des molécules intéressantes dans l'élaboration de vaccins anti-tiques.

Des facteurs cardiotoxiques purifiés chez certaines espèces de tiques provoqueraient des arythmies et, sur l'ECG des animaux atteints, un allongement de l'intervalle Q-T, ce qui suggère un effet sur les canaux calciques et potassiques des cardiomyocytes. Ces effets sont visibles sur les ECG des chiens mordus par *Ixodes holocyclus*, mais pour cette tique, les facteurs cardiotoxiques n'ont pas été extraits.

Les facteurs neurotoxiques responsables de paralysie, notamment l'holocyclotoxine produite par *I. holocyclus*, sont particulièrement difficiles à extraire. Il n'y a qu'une séquence qui a été publiée malgré le fait que plusieurs espèces de tiques soient impliquées dans le syndrome paralysie. L'approche protéomique serait compliquée par le fait que ces neurotoxines seraient issues de la formation de complexes de petits peptides individuellement non toxiques.

Il ne faut pas oublier que tous ces composants de la salive des tiques profitent aussi, par des mécanismes complexes, aux pathogènes transportés par les tiques dans l'infection de l'hôte.

BILAN :

Les tiques paralysantes : position systématique, biologie, cycle et anatomie

- Les tiques paralysantes appartiennent majoritairement aux tiques dures ou *Ixodina*, notamment les genres *Ixodes*, *Dermacentor* et *Rhipicephalus*.
- Parmi les tiques molles ou *Argasina*, *Argas* est le seul genre dont le caractère paralysant est démontré expérimentalement.
- Les tiques dures ont un corps composé d'un capitulum et d'un idiosome avec un scutum dorsal. Les adultes et les nymphes présentent quatre paires de pattes, tandis que les larves n'en ont que trois. Le tégument est composé d'une cuticule extensible chez la femelle mais pas chez le mâle.
- Les tiques dures présentent un dimorphisme sexuel important : à la différence des mâles, les femelles prennent un abondant repas sanguin avec augmentation considérable de leur volume corporel.
- Les tiques sont des parasites hématophages, temporaires et obligatoires.
- Le cycle de la plupart des tiques paralysantes étudiées ici est triphasique. Il y a alternance des trois phases parasitaires, plutôt courtes par rapport à la durée totale du cycle, qui se déroulent sur l'hôte et permettent la prise des repas sanguins, et des trois phases de vie libre au sol, plus longues, durant lesquelles les stades muent. La femelle pond ses œufs au sol, puis meurt.
- La durée du cycle dépend des espèces de tiques, de l'abondance des hôtes et des conditions climatiques.
- Les tiques présentent une physiologie adaptée à la vie parasitaire hématophage obligatoire et temporaire : des glandes salivaires spécialisées, un appareil digestif adapté à l'hématophagie, un appareil respiratoire trachéal chez les adultes et les nymphes et cuticulaire chez les larves, un système nerveux développé avec des organes sensoriels périphériques. La reproduction est réalisée par insertion par le mâle, d'un spermatophore dans les voies génitales de la femelle. Celui-ci est produit par deux testicules tubulaires. La semence rejoint alors, via l'appareil génital femelle, l'ovule produit par l'ovaire unique.
- Les tiques synthétisent des phéromones. Ce sont des médiateurs chimiques du comportement intra-spécifique. Elles ont un rôle sexuel, mais aussi de rassemblement des tiques, et d'attraction-agrégation-fixation, ce qui facilite la reproduction et l'infestation.
- La tique se fixe à son hôte après avoir choisi son lieu de fixation : elle dilacère la peau avec ses chélicères, insère son hypostome dans la plaie, et s'ancre fermement grâce aux dents rétrogrades et, pour de nombreuses espèces de tiques, à la synthèse du ciment d'origine salivaire.

La salive des tiques joue un rôle incontournable dans l'osmorégulation et l'équilibre ionique lors du repas sanguin, ainsi que dans la résistance à la réponse immunitaire de l'hôte. Les molécules bioactives ainsi que leurs rôles respectifs sont répertoriés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Les molécules salivaires des tiques et leurs rôles
Adapté de Steen et al. (2006), et Valenzuela (2004)

Molécules salivaires	Rôles connus
Péroxydases	Modulation de la réaction immunitaire de l'hôte Défense de l'appareil digestif de la tique après ingestion du sang
Inhibiteurs des enzymes de la coagulation	Inhibition de la coagulation au niveau de la plaie de morsure
Antihistaminiques protéiques	Compétiteurs de l'histamine sur les récepteurs spécifiques, ce qui empêcherait l'apparition de l'œdème et de l'érythème qui participent au détachement de la tique
Antagonistes des récepteurs au fibrinogène plaquettaire et des désagrégants plaquettaires	Anti-coagulant
Protéines inhibitrices du complément	Blocage de la voie du complément
Protéines homologues des modulateurs de la réaction immunitaire et inflammatoire de l'hôte	Échappement efficace à la réponse immunitaire de l'hôte
Facteurs inhibant la migration des macrophages	
Facteurs inhibant les facteurs de relargage des histamines IgE-dépendants	
Protéines de liaisons aux immunoglobulines	Résistance aux anticorps de l'hôte qui sont ingérés avec le repas sanguin
Protéines fixant les amines	Lutte contre l'inflammation et les amines vasoactives de l'hôte
Protéines fixatrices du calcium	Régulation de l'homéostasie du calcium : signal inter-cellulaire, fonctionnement des protéines chaperonnes, interactions protéiques ou protéoglycoprotéiques, voie du complément
Protéines du ciment	Protection des parties buccales dans la peau Fixation solide de la tique à son hôte Limite les pertes de liquides lors du repas sanguin
Modulateurs de l'expression des cytokines	Modulation de la transcription des cytokines par les leucocytes.
Prostaglandines	Tonicité et perméabilité vasculaire, réaction inflammatoire
Facteurs cardiotoxiques	Arythmies, élongation de l'intervalle Q-T de l'ECG
Facteurs neurotoxiques	Paralysies

2 Importance médicale et vétérinaire générale

2.1 Actions propres aux tiques : rôle pathogène direct

Les tiques ont une importance médicale et vétérinaire (Chermette *et al.*, 2010). Elles ont un rôle pathogène direct, lors de la pénétration du rostre dans la peau, qui génère une inflammation locale, parfois prurigineuse et douloureuse. Cette action mécanique et irritative est aggravée par l'action de certaines toxines de la salive (décrit précédemment). Le gorgement des tiques entraîne une spoliation sanguine si elles sont en nombre important, car cela représente un prélèvement sanguin non négligeable et peut entraîner une anémie chez l'hôte. La morsure de tique provoque une plaie qui favorise les infections et les infestations secondaires, comme des surinfections bactériennes parfois pyogènes, des myiases ou une dermatophilose. L'action toxique de la salive engendre une réaction inflammatoire locale, nécrosante, anticoagulante, une dilatation capillaire et donc un œdème. La zone de réaction inflammatoire présente un foyer nécrotique issu de la lyse des cellules au point de fixation, une congestion œdémateuse avec dégranulation de basophiles et une infiltration lymphocytaire, macrophagique, fibroblastique à la périphérie (Perez-Eid, 2007). Lors d'infestations successives, l'animal peut développer une hypersensibilité de type I (parfois de type IV), qui se manifeste par des réactions cutanées violentes au point de fixation, ce qui diminue les possibilités d'infestations futures et représente une immunité acquise. Cependant, dans le cas des animaux de rente comme les bovins, cela abîme le cuir, et diminue sa valeur économique (Jongejan et Uilenberg, 2004). Ce rôle pathogène direct dépend, selon ces auteurs, des circonstances de l'infestation, de l'espèce de tique en cause, des conditions climatiques locales et de la sensibilité des animaux infestés.

Les paralysies à tiques font aussi partie du rôle pathogène direct.

2.2 Transmission de pathogènes : rôle pathogène indirect

Certains germes peuvent être transmis par certaines tiques. Les tiques jouent alors un rôle de pathogène indirect, une espèce de tique pouvant être le vecteur de germes spécifiques : virus, bactéries, de protozoaires et même d'helminthes. Ce rôle pathogène indirect est de loin le plus important. Le caractère de vecteur est défini par Jongejan et Uilenberg (2004) : la tique doit se nourrir sur un hôte vertébré infecté, être capable de capter ce pathogène lors du gorgement, de le maintenir à travers un ou plusieurs stades du cycle et de l'inoculer à d'autres hôtes lorsqu'elle se nourrit à nouveau. Des protozooses comme les babésioses ou les theilérioses, des rickettsioses comme l'ehrlichiose bovine ou l'anaplasmose bovine, ou des zoonoses comme la fièvre Q, la fièvre boutonneuse ou la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, des spirochètoses comme la maladie de Lyme peuvent être transmises par morsure de tique. Les tiques peuvent aussi transmettre la tularémie et des salmonelloses. Elles sont aussi vectrices de virus comme ceux du Louping ill du mouton, de l'encéphalite à tiques, des fièvres hémorragiques.

2.2.1 Protozooses transmises par les tiques

Elles sont énumérées dans les publications de Chermette *et al.* (2010) et Barré et Uilenberg (2010).

Les babésioses sont causées par des protozoaires du nom de *Babesia*, qui se développent dans les hématies des animaux réceptifs (chiens, cheval et bovins surtout), ce qui provoque principalement un syndrome hémolytique. Ces maladies sont enzootiques dans les régions où les tiques sont en grand nombre. L'animal touché présente, après 2 à 3 semaines d'incubation, une hyperthermie avec signes d'hémolyse, une anémie, une hémoglobinurie pour les formes aiguës, et parfois un ictère. Certaines manifestations atypiques peuvent apparaître comme des symptômes nerveux, respiratoires, digestifs, cutanéomuqueux ou une kératite. Les complications sont hépato-rénales, et peuvent mener à la mort.

Les theilérioses sont provoquées par la présence, dans les cellules lymphoïdes et sanguines, de *Theileria*. Elles provoquent une anémie, une hyperthermie, et parfois de volumineuses adénites, un épaississement et durcissement de la peau formant des ulcères.

La trypanosomose bovine à *Trypanosoma theileri* (qui n'est pas toujours pathogène), provoque parfois une anémie ou une mortalité néonatale.

2.2.2 Bactérioses transmises par les tiques

La liste des bactérioses pouvant être transmises par les tiques a été réalisée par Boulouis (2007-2008) et Barré et Uilenberg (2010), mais d'autres modes de transmission de ces bactéries sont possibles.

Les rickettsioses sont des infections bactériennes à bactéries gram négatif intracellulaires obligatoires, du genre *Ehrlichia*, qui se développent dans les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, les cellules du SPM (Système du Phagocyte Mononucléé) et du foie, de la rate, et des nœuds lymphatiques. L'infection la plus connue est l'ehrlichiose canine (*E. canis*), qui provoque une phase aiguë de dépression avec anorexie, léthargie, fièvre, perte de poids, splénomégalie et adénomégalie. Elle aboutit parfois à une phase subclinique asymptomatique mais marquée par une thrombocytopenie et une hyper-gamma-globulinémie ou une phase chronique avec signes hémorragiques, lymphadénopathies, splénomégalie et pâleur des muqueuses. L'ehrlichiose bovine à *E. ruminantium* provoque un hydropéricarde, et des diarrhées, sa localisation se cantonne à l'Afrique.

L'anaplasmose ou EAP (Ehrlichiose à *Anaplasma phagocytophilum*) est due à *Anaplasma phagocytophilum* qui se localise dans les granulocytes. Les principaux symptômes initiaux sont une fièvre élevée, avec anorexie, perte de poids et chute de production lactée. En Afrique et Amérique du Sud, il s'agit surtout d'*Anaplasma bovis* chez les bovins.

La fièvre Q est provoquée par *Coxiella burnetii*, l'infection est, dans la plupart des cas asymptomatique, ou à l'origine d'avortements, d'infertilités et de métrites.

La fièvre pourprée des montagnes rocheuses est due à *Rickettsia rickettsi*, elle provoque en premier lieu fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, douleurs musculaires, baisse d'appétit, puis des pétéchies, des macules, une douleur abdominale et articulaire. L'homme y est sensible et la maladie est mortelle.

La maladie de Lyme, ou érythème chronique migrant, est due à une bactérie du genre *Borrelia*, principalement *Borrelia burgdorferi*, qui se multiplie dans le sang des bovins, cervidés, carnivores sauvages et domestiques, mais aussi de l'homme. C'est une zoonose. Les symptômes sont

polymorphes, cependant l'érythème cutané migrant est pathognomonique de la maladie. Il y a une atteinte cardiaque, neurologique, et articulaire.

2.2.3 Viroses transmises par les tiques

Le Louping ill ou encéphalomyélite ovine (infection par le virus Louping ill, un *Flavivirus*), provoque une fièvre biphasique, une dépression, ataxie, incoordination, paralysie des postérieurs, un coma et la mort.

Le virus de l'encéphalite à tique (*Flavivirus*) provoque chez l'homme une « grippe estivale » puis certaines complications peuvent apparaître comme des troubles de l'équilibre, une altération de la conscience, et des capacités intellectuelles ou psychiques, une méningite avec des séquelles neurologiques parfois très graves.

Nous avons présenté la classification phylogénétique des tiques, leur anatomie générale, leur biologie, leurs cycles parasitaires, et leur importance médicale et vétérinaire ; décrivons maintenant plus en détail les principales tiques paralysantes.

Les auteurs s'accordent à dire, comme Jongejan et Uilenberg (2004), que les tiques principalement responsables du syndrome paralysie sont *Ixodes holocyclus* en Australie, *Dermacentor andersoni* et *D. variabilis* en Amérique du Nord, *Rhipicephalus evertsi evertsi*, *Ixodes rubicundus* et *Argas walkerae* en Afrique australe. Ce sont elles que nous allons étudier en détail.

3 La tique paralysante australienne : *Ixodes holocyclus*, Neumann, la plus virulente

La tique australienne *Ixodes holocyclus* a une grande importance en Australie, puisque l'on considère qu'elle paralyse chaque année environ 20 000 animaux domestiques dont 10 000 animaux de compagnie présentés chez leur vétérinaire, selon Stone (1997). Elle causerait la mort de 10 000 veaux par an dans la région de Nouvelle Galles du Sud (Grattan-Smith *et al.* 1997). Cette tique est aussi plus dangereuse que les autres car la paralysie évolue de manière plus rapide et souvent irréversible. Les juvéniles sont les plus touchés mais des infestations plus massives peuvent aussi provoquer des paralysies chez les adultes. Ces nombreux cas représentent des pertes économiques importantes, c'est pourquoi la tique *Ixodes holocyclus* est très étudiée en Australie. Elle a été identifiée scientifiquement pour la première fois en 1899 par Neumann.

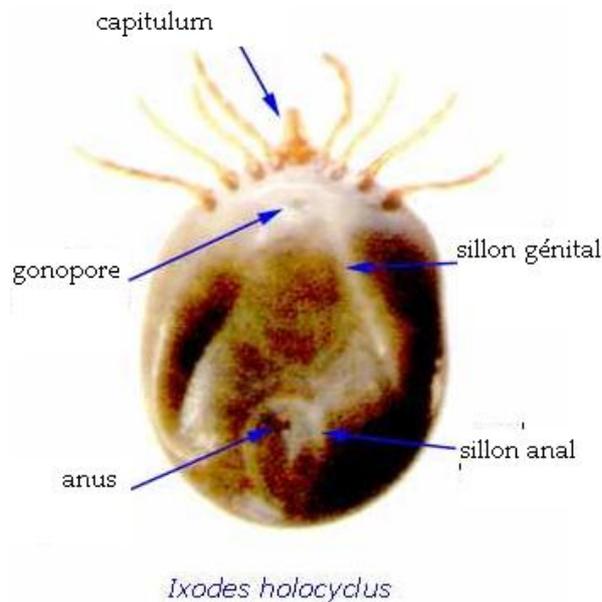
3.1 Description

I. holocyclus est une tique dure, elle possède un scutum entièrement sclérifié qui est petit chez la femelle à jeun, et recouvre la totalité dorsale de la cuticule du mâle. Elle possède l'anatomie générale typique des tiques dures, comme décrit plus tôt dans cet exposé. C'est une tique prostriata longirostre, elle ne sécrète pas de ciment lors de sa fixation à l'hôte. La femelle est gris-bleu et sa couleur varie avec le gorgement; le mâle est brunâtre. Il n'y a pas de dimorphisme sexuel chez les larves et les nymphes. Les larves n'ont que trois paires de pattes, les nymphes et les adultes en ont quatre. Le mâle d'*Ixodes holocyclus* a un corps ovale, de taille allant de 1.9 x 1.6 mm à 3.2 x 2.3 mm. Il ne provoque pas de paralysie, car il ne sécrète pas assez de toxine dans sa salive (Roberts, 1960). La femelle, quant à elle, est très fortement paralysante. Elle mesure environ 3 mm de long et 2 mm de large à jeun, et jusqu'à 13 mm de long et 10 mm de large après gorgement (Grattan-Smith *et al.*, 1997). Ces deux aspects sont illustrés par les figures 11 et 12 ci-dessous, photographies agrandies d'*I. holocyclus*

Figure 11 : Photographies d'*I. holocyclus* femelle avant et après gorgement issues de Roberts (1960)



Figure 12 : Anatomie générale d'*I. holocyclus* femelle, vue en face ventrale, issue de Roberts (1960)



3.2 Distribution géographique et saisonnalité

La distribution géographique et l'apparition saisonnière sont déterminées par les besoins biologiques de la tique, ainsi que la présence ou l'absence de son hôte principal : le bandicoot (*Isodon macrourus* ou *Perameles nasuta*) selon Cooper (1976). Les bandicoots sont des petits Mammifères de l'ordre des Marsupiaux, pesant de quelques centaines de grammes à deux kilogrammes

3.2.1 Distribution géographique

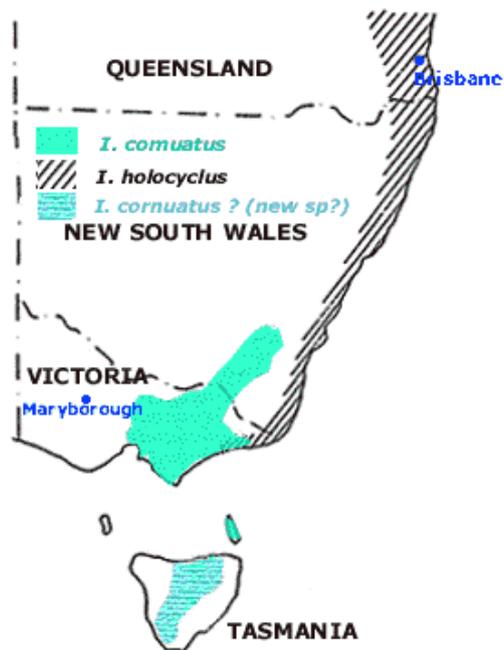
La distribution précise d'*Ixodes holocyclus* n'est pas totalement connue ; elle serait présente non seulement en Australie, mais aussi en Indonésie, Papouasie, Nouvelle Guinée et Inde. Aucun cas de paralysie n'a cependant été décrit en Nouvelle Guinée et en Indonésie.

En Australie, *Ixodes holocyclus* semble confinée aux littoraux où règnent une température moyenne et une forte humidité, le long des côtes du nord et est de la Nouvelle Galles du Sud et du Queensland. Cependant, au sud du Queensland et au nord de la Nouvelle Galles, elle a été trouvée jusqu'à 15 km du littoral, et des cas ont été répertoriés plus loin dans les terres. En Victoria (extrême sud-est), elle est présente jusqu'à Lakes Entrance. En Tasmanie (île du sud de l'Australie), elle serait présente sur les côtes Est jusqu'à Hobart (voir la carte de la répartition, figure 13 page suivante), mais *Ixodes holocyclus* n'a pas formellement été reconnue : il s'agit peut-être d'*Ixodes cornuatus*. Ces deux tiques seraient des variants de la même espèce, selon Fischer (2002), ce qui suggère que le risque de paralysie due aux morsures de tiques devrait être étendu aux zones attribuées à *Ixodes cornuatus* ou d'autres variants de la même espèce, comme le décrit la figure 14 ci-après.

Figure 13 : Répartition de la tique paralysante australienne : *Ixodes holocyclus*, d'après Masina et Broady (1999).



Figure 14 : Répartition présumée d'*Ixodes holocyclus* et *Ixodes cornuatus*, carte issue de Fischer (2002)



3.2.2 Saisonnalité de la tique *Ixodes holocyclus*

I. holocyclus est présente dans ces régions géographiques tout au long de l'année. La femelle adulte est présente en grand nombre au printemps et au début de l'été, les nymphes en automne et hiver et les larves en été et automne. C'est donc durant le printemps et le début de l'été que la plupart des cas de paralysie apparaissent. Seuls des cas sporadiques sont recensés durant le reste de l'année, dus aux femelles adultes et occasionnellement aux nymphes.

3.3 Les différents hôtes d'*Ixodes holocyclus*

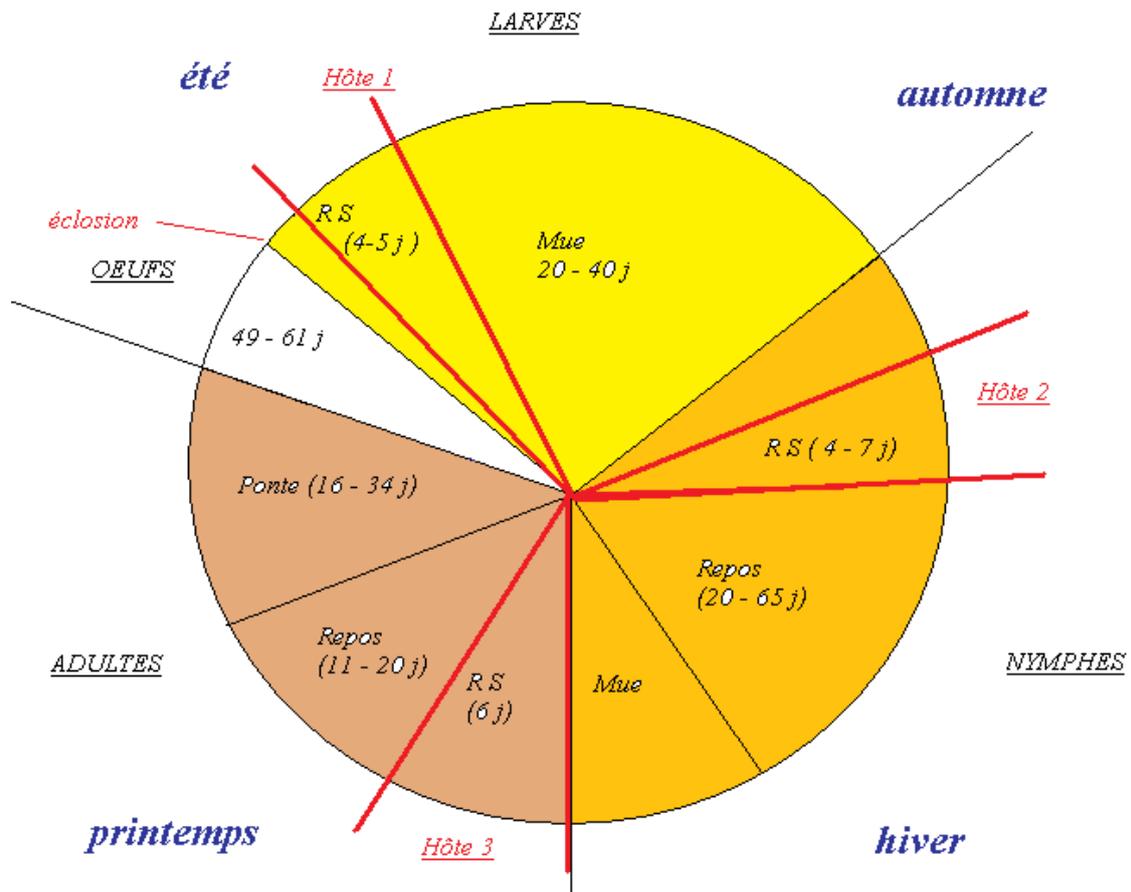
Ixodes holocyclus semble être capable de parasiter toutes les espèces à sang chaud. Les cas répertoriés de paralysie les plus nombreux sont chez les chiens et les chats, mais des décès ont été rapportés chez les humains, et la plupart des espèces domestiques dont les ruminants, en particulier les jeunes veaux, agneaux, chevreaux, mais aussi les porcelets et poulains. Le cheval, le poulet, et les rongeurs de laboratoires peuvent aussi être paralysés. Des cas chez les gros mammifères adultes sont possibles avec des infestations massives, mais ceux-ci semblent plus résistants. Les larves et les nymphes ont été retrouvées sur des rongeurs (Jackson *et al.*, 2007), mais aussi chez des veaux (Cooper, 1976), ce qui suggère qu'elles sont aussi capables de parasiter de gros mammifères. Dans des conditions expérimentales, les larves peuvent se nourrir sur des cobayes, et les nymphes sur des marsupiaux.

La faune sauvage australienne, en particulier les bandicoots et les opossums, contient les hôtes naturels de la tique qui sont largement infestés. La plupart du temps ils sont résistants à la paralysie, selon Cooper (1976).

3.4 Cycle d'*Ixodes holocyclus*

Comme décrit précédemment, le cycle d'*I. holocyclus* est triphasique télotrope : chaque stade se nourrissant d'un repas sanguin sur un hôte différent (Cooper, 1976). La femelle se laisse tomber au sol après le repas sanguin et commence à pondre 11 à 20 jours après, et pendant 16 à 34 jours. Ensuite elle meurt. Les œufs éclosent après 49 à 61 jours et les larves émergent et deviennent actives en une semaine, s'attachant à l'hôte. Elles se nourrissent pendant 4 à 5 jours, puis se détachent et tombent au sol. Après 20 à 40 jours, les nymphes émergent et s'attachent à leur hôte 6 à 8 jours plus tard. Elles se nourrissent pendant 4 à 7 jours. Après une période de repos allant de 20 à 65 jours, les nymphes muent en adultes. Les femelles adultes infestent leur hôte après une semaine et se nourrissent pendant environ 6 jours. Les mâles s'attachent rarement à un hôte, mais ils parasitent les femelles en gorgement, en perçant leur cuticule ventralement et se nourrissent leur hémolymphes. Le cycle d'*I. holocyclus* est schématisé en figure 15 ci-après.

Figure 15 : Cycle d'*Ixodes holocyclus*



Légende : RS = Repas Sanguin

4 Amérique du Nord et Canada : prépondérance du genre *Dermacentor*

C'est le genre *Dermacentor* qui est le plus représenté dans le syndrome paralysie aux États-Unis. On y trouve principalement *Dermacentor variabilis* (aussi nommée « American dog tick »), et *D. andersoni* (« Rocky Mountain Wood Tick » : la tique des bois des Montagnes Rocheuses).

4.1 *Dermacentor andersoni*

D. andersoni (Stiles) est le principal genre responsable de paralysies chez les animaux de rente dans le Nord Ouest des États-Unis et au Canada, selon Williams (2010). C'est aussi un vecteur d'*Anaplasma marginale*, agent de l'anaplasmose bovine, de *Rickettsia rickettsii*, agent de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. *D. andersoni* se gorge principalement autour de la tête, le cou, les épaules ou le groin de son hôte.

4.1.1 Description

Ce sont des tiques de couleur marron avec un ornement gris argenté sur le scutum dorsal, les faces dorsales des pattes et la base du capitulum. Les femelles adultes mesurent entre 2,8 et 5,4 mm de long lorsqu'elles ne sont pas gorgées, et jusqu'à 13,8 à 16,5 mm de long lorsqu'elles sont gorgées. La partie dorsale du scutum couvre la moitié antérieure de l'idiosoma, la moitié inférieure de l'idiosoma est de couleur marron.

Dermacentor andersoni est une tique metastriata brévirostre capable de sécréter du ciment pour sa fixation à l'hôte.

Voir la figure 16 ci-dessous pour la comparaison mâle-femelle.

Figure 16 : Photographies comparative de *D. andersoni* mâle et femelle
<http://www.tickinfo.com/rockymtnwoodtick.htm>



Les mâles adultes mesurent 2,1 à 6,1 mm de long. Le scutum couvre toute la surface dorsale de l'idiosoma. Le scutum de la femelle est blanc argenté.

4.1.2 Distribution géographique

La tique *D. andersoni* se trouve dans le Nord-Ouest de l'Amérique du Nord, depuis la Colombie britannique du Sud en passant par le Nord du Dakota, jusqu'au Nord du Nouveau Mexique, de l'Arizona et de la Californie. La carte de répartition géographique principale de la tique est représentée en figure 17 ci-dessous.

Selon Williams (2010), ces tiques sont plus présentes dans les zones de végétations basses et buissonneuses qui offrent une bonne protection pour les petits mammifères hôtes des formes immatures et qui présentent assez de fourrage pour attirer les plus gros animaux, hôtes des formes adultes. *D. andersoni* Stiles ou “Rocky Mountain wood tick” vit dans les forêts montagneuses et les prairies.

Figure 17: Carte de la répartition géographique de *D. andersoni* aux États-Unis
CDC Centers for Disease Control and Prevention

http://www.cdc.gov/ticks/geographic_distribution.html

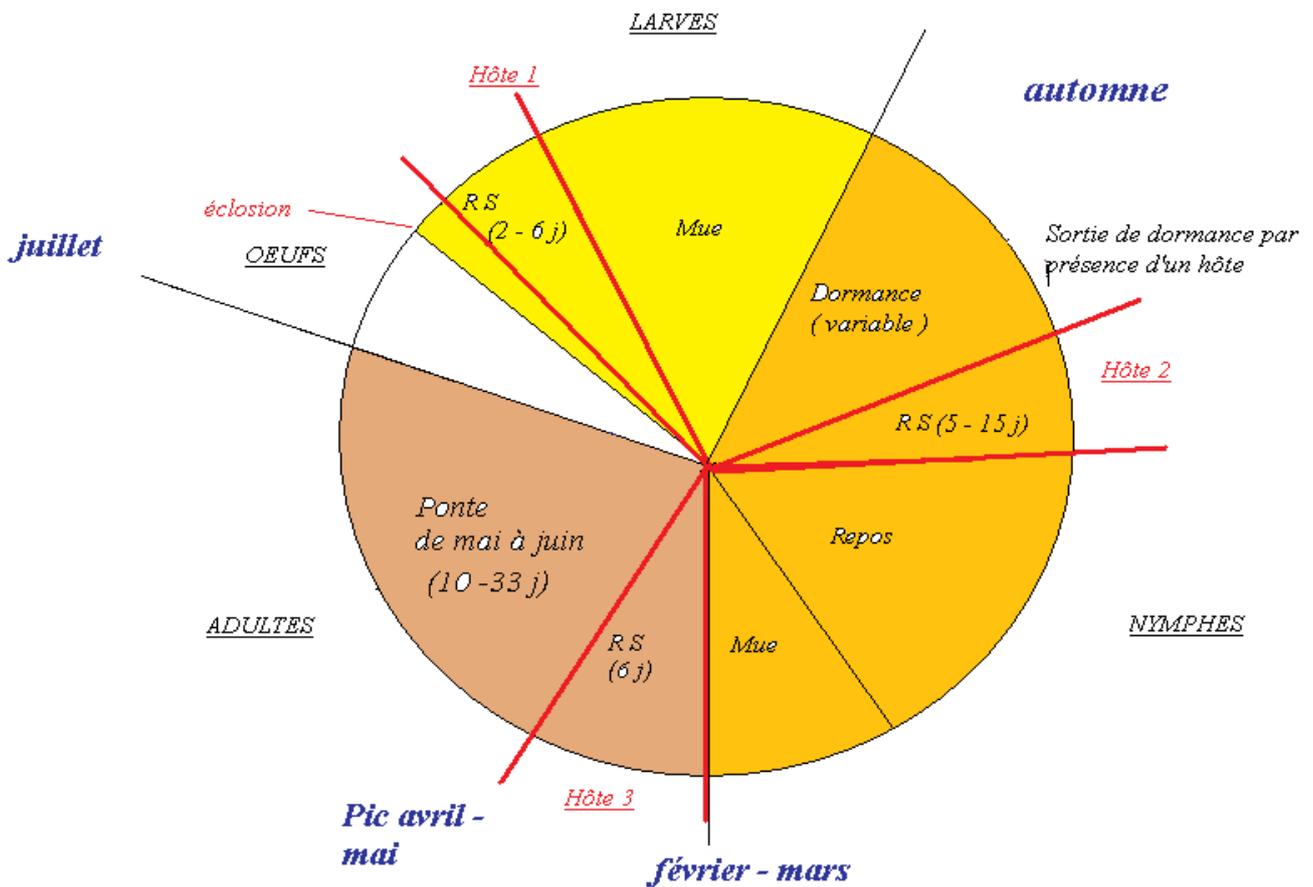


4.1.3 Cycle biologique

Le cycle est composé de trois hôtes, et d'un repas sanguin par stade. La durée du cycle varie et est influencée par des facteurs comme la température, l'humidité, l'abondance des nutriments, et la disponibilité des hôtes. Dans des conditions de laboratoire idéales, le cycle dure 68 jours, mais il est plus long dans la nature. De mai à juin, les œufs sont pondus sur des végétations humides après que la femelle tombe de son hôte. Une femelle pond environ 2 500 à 4 000 œufs (et jusqu'à 6 500 selon les auteurs) sur 10 à 33 jours. Les larves de tiques éclosent au début de l'été et restent souvent en quiescence. Elles se nourrissent sur leur hôte pendant environ 2 à 6 jours. Après l'engorgement, les larves tombent de leur hôte et muent en nymphes qui restent en dormance jusqu'à stimulation par la présence d'un hôte. Elles peuvent rester en dormance pendant de longues périodes. Elles se nourrissent sur l'hôte pendant 5 à 15 jours. Les stades immatures parasitent préférentiellement les petits mammifères comme les mustélidés, les lapins, les souris, les écureuils. De leur côté, les mâles se nourrissent pendant des périodes plus courtes et copulent avec plusieurs femelles partiellement nourries sur les hôtes. Les adultes préfèrent les gros mammifères comme les humains, les chiens, le bétail, et les gros animaux sauvages. L'accouplement se fait sur femelle

attachée et en gorgement. Les deux sexes meurent rapidement après la reproduction. Le cycle est donc triphasique ditrope et dure généralement un à trois ans. L'activité principale des tiques adultes commence en février-mars, avec un pic en avril et mai et diminue en juillet.

Figure 18 : Cycle de *Dermacentor andersoni*



Légende : RS = Repas Sanguin

4.1.4 Importance médicale et vétérinaire

D. andersoni transmet les agents responsables de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, de la fièvre à tiques du Colorado, de la tularémie, de la fièvre Q, mais aussi de l'anaplasmose, et une rickettsiose des bovins (Alarcon-Chaidez *et al.*, 2007). Elle peut aussi paralyser son hôte.

4.2 *Dermacentor variabilis*

Son cycle est composé de trois hôtes (Chan et Kaufman, 2008), les larves et les nymphes parasitant préférentiellement les petits animaux, tandis que les adultes parasitent préférentiellement les gros animaux. Même si elle est le plus souvent retrouvée sur les chiens, elle peut attaquer les plus gros mammifères comme le bétail, les chevaux ou les hommes. L'adulte est un vecteur de la fièvre des montagnes rocheuses et de la tularémie.

4.2.1 Description

Les adultes mâles et femelles sont typiquement de couleur marron à marron-rouge avec des marques gris-argentées sur le scutum. La femelle présente une taille variable en fonction du repas sanguin. Lorsqu'elles ne sont pas nourries, elles mesurent environ 5 mm de long et sont légèrement plus grosses que les mâles, qui mesurent en moyenne 3,6 mm de long. Les femelles sont reconnaissables par un scutum dorsal court, situé juste derrière les parties buccales, alors que les mâles possèdent un scutum qui occupe la majeure partie dorsale de leur corps. Les femelles gorgées peuvent mesurer jusqu'à 15 mm de long et 10 mm de large. Les mâles ne changent pas sensiblement de taille lors de leur gorgement, leur repas sanguin est beaucoup moins important.

4.2.2 Distribution géographique

D. variabilis aussi connue sous le nom de “Dog tick” (tique des chiens) ou “Wood tick” (tique des bois), se trouve majoritairement aux États-Unis, à l'est des Montagnes rocheuses, mais on peut aussi la trouver dans certaines régions du Canada, du Mexique ou du Sud-Ouest des États-Unis. La distribution géographique est présentée en figure 19 ci-dessous.

Figure 19: Carte de la répartition géographique de *Dermacentor variabilis* aux États Unis
CDC Centers for Disease Control and Prevention

http://www.cdc.gov/ticks/geographic_distribution.html



4.2.3 Saisonnalité

Les tiques adultes sont les plus actives entre mi-avril et début septembre. Les larves sont actives de mars à juillet et les nymphes principalement de juin à début septembre. Le pic d'activité se trouve en mai et juin dans les régions du nord comme le Massachusetts et Nova Scotia, alors que dans les régions plus centrales comme la Virginie. Il y a deux pics d'activité des adultes : en mai et en juillet. Dans l'Ohio, les pics d'activité se trouvent en mai-juin et en août-septembre.

4.2.4 Cycle biologique

Le cycle de *D. variabilis* est du même type que celui des tiques *Ixodes*. Il nécessite trois hôtes différents et dure au moins 54 jours, mais il peut se prolonger jusqu'à deux ans, en fonction de la disponibilité des hôtes, de leur localisation et de la température.

Après 5 à 14 jours de gorgement, la femelle adulte ayant terminé son repas sanguin se laisse tomber de son hôte, digère son repas et pond ses œufs, en moyenne 4 000 à 6 500. Environ 26 à 40 jours plus tard, les œufs se transforment en larves. Les larves restent au sol ou montent au sommet de végétations où elles attendent pour parasiter de petits mammifères comme des souris ou autres rongeurs. Dans des conditions environnementales favorables les larves peuvent survivre jusqu'à 11 mois sans se nourrir. Après s'être attachée à son hôte, la larve a besoin de 2 à 14 jours pour réaliser son repas sanguin, puis elle se détache et tombe à terre, digère son repas et mue en nymphe. Les nymphes peuvent survivre six mois sans repas sanguin. Elles se fixent sur un hôte légèrement plus lourd que celui des larves, comme des opossums par exemple, et se nourrissent de son sang pendant une période de trois à dix jours. Après le gorgement, elles tombent au sol, digèrent le repas, et muent en adultes. Les adultes peuvent survivre deux ans sans se nourrir et meurent après la ponte. Les différents stades de la tique sont représentés en figure 20 ci-dessous, la figure 21 représente son cycle biologique.

Figure 20 : Représentation des différents stades de *Dermacentor variabilis*, issue de Chan et Kaufman (2008)

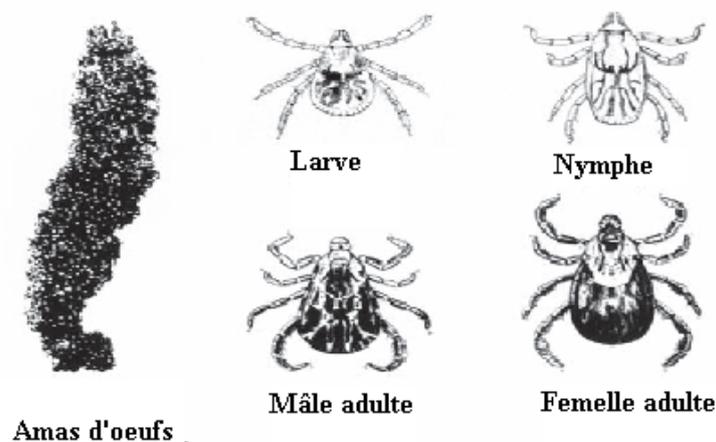
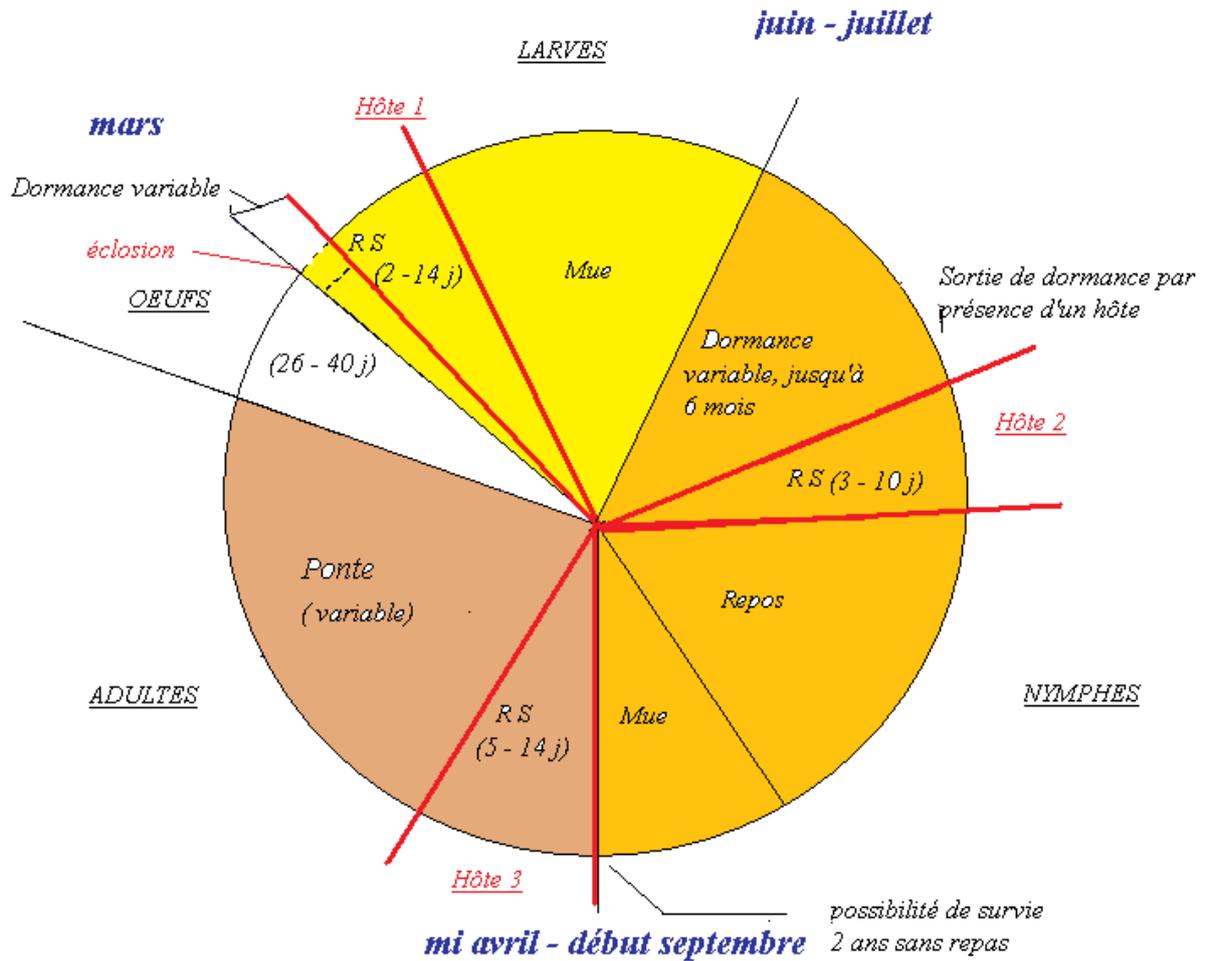


Figure 21 : Cycle de *Dermacentor variabilis*



Légende : RS = Repas Sanguin

4.2.5 Importance médicale et vétérinaire

Il s'agit du vecteur de pathogènes responsables de la pourpree des Montagnes Rocheuses, mais cette tique est aussi connue pour transmettre l'agent de la tularémie et peut aussi provoquer une paralysie. Cette tique ne transmet ni la maladie de Lyme ni l'ehrlichiose granulocytaire.

5 Au sud de l'Afrique, prévalence des espèces *Ixodes rubicundus*, *Rhipicephalus evertsi evertsi* et *Argas walkerae*

En Afrique, plusieurs genres de tiques sont reconnus responsables de paralysies : principalement *Ixodes rubicundus* (la tique dite du Karoo) et *Rhipicephalus punctatus* en Afrique australe ; *R. evertsi evertsi* présente en Afrique sub-Saharienne, ainsi que *Argas walkerae* ; et *R. evertsi mimeticus* en Namibie.

Les principaux cas ont été décrits en Afrique australe et sont dus à *I. rubicundus*, *R. evertsi evertsi* ou *Argas walkerae*.

5.1 *Ixodes rubicundus*

Ixodes rubicundus est connue sous le nom de tique du Karoo. Elle a été reconnue paralysante, notamment chez le mouton en Afrique australe (Walker *et al.*, 2007 b).

5.1.1 Description

La morphologie des femelles est bien connue (les mâles ne sont pas fréquemment collectés à partir des hôtes). Les femelles d'*I. rubicundus* sont de couleur blanche éclatante, par la présence, de larges plages blanches dispersées sur la partie non sclérifiée de la face dorsale. Leur scutum dorsal présente une forme sinueuse caudalement. Elles présentent de petits auricules sur la face ventrale de la base de leur capitulum, le sillon anal s'étend postérieurement jusqu'à la partie la plus caudale du corps en deux lignes longues et parallèles : c'est une prostriata.

Ces caractéristiques permettent de distinguer *I. rubicundus* d'*I. pilosus* qui n'est pas paralysante. Celle-ci présente des taches blanches plus larges et rangées en colonnes sur la partie molle de la face dorsale, son scutum dorsal est moins sinueux caudalement, ses auricules sont beaucoup plus larges, et son sillon anal forme des lignes convergentes et courtes.

5.1.2 Distribution géographique

Ixodes rubicundus est présente dans les zones de steppe, mais aussi à climat méditerranéen le long du littoral sud de l'Afrique australe.

La figure 22 ci-après représente la répartition simplifiée de la tique, elle est en accord avec l'enquête réalisée en 1988 par Spickett et Heyne et la répartition publiée par Howell *et al.* (1978).

Figure 22 : Carte simplifiée de la répartition d'*Ixodes rubicundus* en Afrique
Issue de Walker *et al.* (2007 b)



5.1.3 Hôtes biologiques

L'hôte naturel de la tique du Karoo adulte est le lynx de Perse, il est très adapté à la tique et ne semble pas paralysé. Elle peut aussi infester les antilopes, les moutons et les chèvres, qui eux sont sensibles à la paralysie. Les stades immatures préfèrent les musaraignes, les lapins et les lièvres ; elles ont aussi été retrouvées sur des lynx (Walker *et al.*, 2007b).

5.1.4 Cycle biologique et saisonnalité

Le cycle est triphasique télotrope et dure deux ans environ. Les adultes parasitent leurs hôtes entre l'automne et le printemps de la première année, la durée du repas sanguin est d'environ sept jours. A la réplétion, les femelles se laissent tomber au sol et réalisent la ponte à l'automne suivant. Les larves sont retrouvées sur les hôtes entre l'été et l'hiver de la deuxième année et les nymphes entre l'hiver et le printemps. Elles passent l'été cachées dans la végétation puis muent en adultes à la fin de l'été et au début de l'automne de la deuxième année.

L'incidence de la parasitose à *I. rubicundus* et donc de la paralysie est la plus importante en mars et s'étend entre les mois de février et d'octobre, avec un pic en avril-mai. Le passage du printemps à l'hiver (nous sommes dans l'hémisphère Sud), et l'automne sont les saisons les plus dangereuses, car elles offrent aux tiques adultes les meilleures conditions climatiques : apparition soudaine du froid et des gelées, neige et humidité. Il est recommandé aux éleveurs de réaliser les bains anti tiques en février et de les refaire un mois après.

5.1.5 Importance médicale et vétérinaire

La paralysie à *I. rubicundus* touche principalement les ovins, mais aussi les caprins, quelques bovins et la faune sauvage, avec un pic de paralysies en avril-mai, associé à une chute de température et un climat humide. La perte économique est évaluée entre 25 000 et 36 000 moutons par an. Entre les années 1983 et 1986, c'est la troisième maladie des élevages de la zone après la maladie du rein pulpeux et les parasitoses internes (Spickett et Heyne, 1988).

5.2 *Rhipicephalus evertsi evertsi*

R. evertsi evertsi est décrite par Walker *et al.* (2007 c). Elle est aussi connue comme « la tique aux pattes rouges ». Elle est largement distribuée sur toute l'Afrique sub-saharienne.

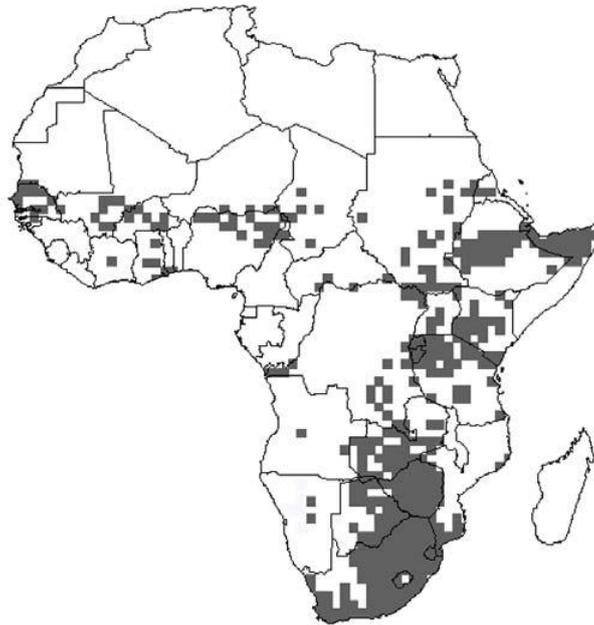
5.2.1 Description

Il s'agit de la plus grande espèce du genre *Rhipicephalus*. Les yeux sont convexes et le scutum est couvert de multiples ponctuations. *R. evertsi evertsi* se distingue de *R. evertsi mimeticus* par ses pattes uniformément orangées, tandis que *R. evertsi mimeticus* a des anneaux jaunes sur les pattes. Elles se distinguent des tiques du genre *Hyalomma* par des parties buccales courtes. La couleur de l'écusson est foncée, caudalement il est légèrement sinueux. C'est une tique metastriata, brévirostre.

5.2.2 Distribution géographique

Il s'agit, pour son genre, de la tique la plus largement distribuée sur le continent africain, elle est retrouvée dans de multiples zones du sud du Sahara, dans les régions désertiques, les steppes, la savane et les régions tempérées. Elle a aussi été retrouvée dans les forêts pluvieuses de la République Démocratique du Congo, en Namibie et en Angola. La figure 23 ci-après représente la carte de la répartition géographique de *R. evertsi evertsi*.

Figure 23 : Carte de la localisation géographique de *Rhipicephalus evertsi evertsi*,
Issue de Walker *et al.* (2007 c)



5.2.3 Cycle biologique et saisonnalité

Le cycle est diphasique télétrope. Les hôtes des femelles adultes sont principalement les chevaux, les ânes, les bovins et les ovins. Les larves et les nymphes infestent les mêmes hôtes que les adultes, mais aussi les lièvres, les petites antilopes et une grande variété d'ongulés sauvages. La femelle gorgée pond entre 5 000 et 7 000 œufs après sa chute de l'hôte, puis meurt. Les œufs éclosent, les larves grimpent sur la végétation puis sur leur même hôte que les adultes, sur lequel elles muent en nymphes en une semaine environ. Les nymphes se gorgent pendant une semaine puis se détachent de l'hôte pour muer en adulte au sol. Les adultes infestent le second et dernier hôte pendant 6 à 12 jours. Plus d'un cycle peut être complété en une année.

Les cas de paralysie à *R. evertsi evertsi* sont principalement retrouvés en été, mais peuvent apparaître toute l'année dans les régions chaudes. En Afrique australe, la plupart des cas provoqués par les stades immatures sont décrits de novembre à juin, et ceux provoqués par les adultes de janvier à mai, tandis que dans les provinces plus au nord, les stades immatures sévissent plutôt aux mois d'avril à septembre, et les adultes de septembre à mars.

5.2.4 Importance médicale et vétérinaire

Cette tique est capable de transmettre la piroplasmose équine, car elle est vecteur de *Babesia caballi* et *Babesia equi*, mais aussi l'anaplasmose bovine due à *Anaplasma marginale*.

Elle synthétise aussi une toxine paralysante, responsable notamment de la paralysie des agneaux au printemps.

5.3 *Argas walkerae*

Le genre *Argas* appartient aux tiques molles Argasidés. Ce sont les larves qui provoquent la paralysie.

5.3.1 Description

Argas walkerae appartient à la famille des Argasidés. Les tiques molles sont caractérisées par l'absence d'écusson chitinisé, et d'un dimorphisme sexuel peu marqué (Chermette *et al.*, 2010). Il existe deux sous-familles : la sous-famille des Argasinés à laquelle appartient *A. walkerae* et qui nous intéresse ici, et la famille des *Ornithodorinae* (Camicas *et al.*, 1998). Les figures 24 et 25 ci-après illustrent la morphologie d'*A. walkerae* adulte femelle.

Figure 24 : Schéma d'une tique *Argas walkerae* adulte femelle, face dorsale, Issue de Walker *et al.* (2007 a)

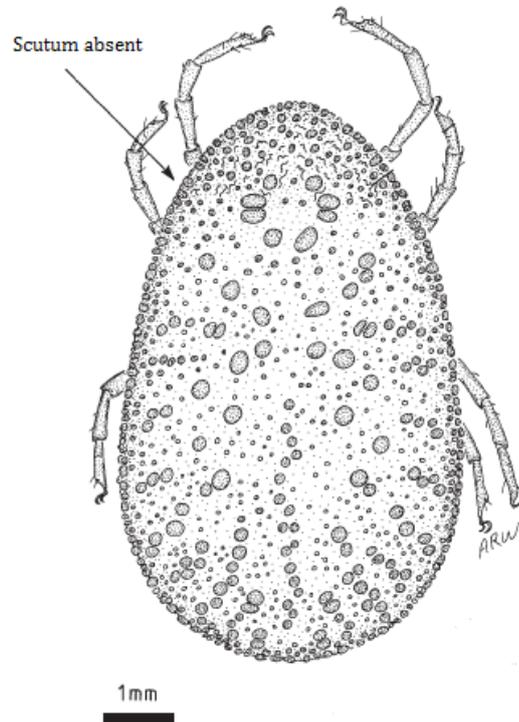
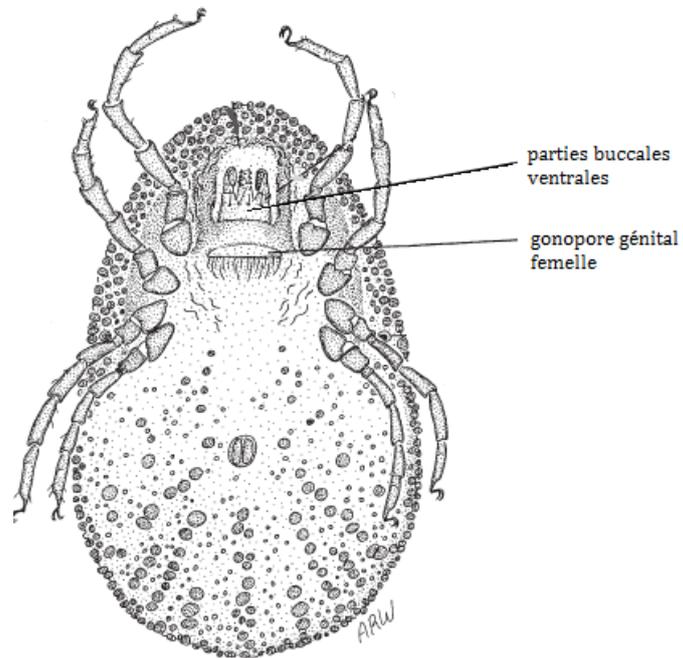


Figure 25 : Schéma d'une tique *Argas walkerae* adulte femelle, face ventrale, Issue de Walker *et al.* (2007 a)



5.3.2 Distribution géographique

Cette tique est retrouvée principalement en Afrique australe (Afrique du Sud et Namibie), dans les climats de steppe, voir figure 26 ci-dessous.

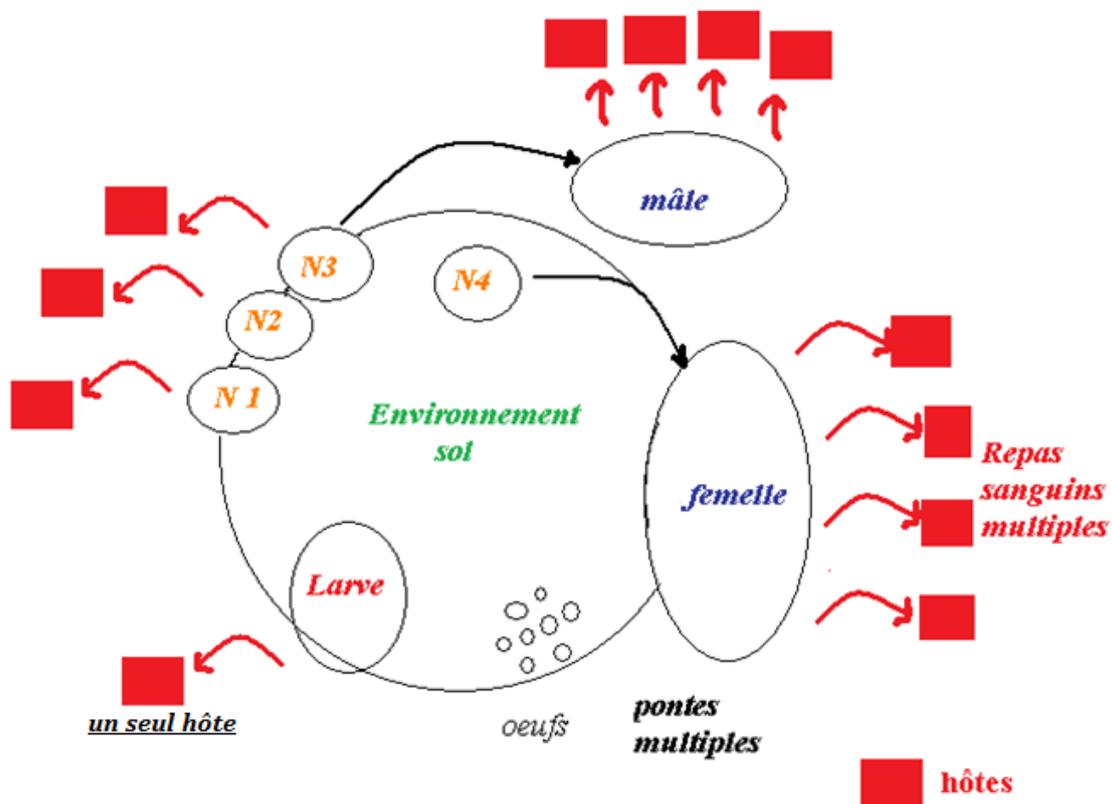
Figure 26: Répartition géographique d'*A. walkerae*, issue de Walker *et al.* (2007 a)



5.3.3 Cycle biologique

Le cycle biologique des Argasidés, décrit par Jongejan et Uilenberg (2004), est un cycle polyphasique avec de multiples stades nymphaux, chaque stade effectuant un repas sanguin. Le stade adulte réalise plusieurs repas sanguins. Les stades larvaires ne réalisent qu'un seul repas. La figure 27 ci-dessous schématise de manière simplifiée le cycle d'*A. walkerae*. Le repas sanguin des stades adultes et nymphaux est de courte durée, de l'ordre de la minute à l'heure. Le repas sanguin de la larve lui est plus long, de l'ordre de la semaine. Il y a accouplement après chaque repas des adultes et donc plusieurs pontes. L'accouplement ne se fait pas sur l'hôte. Les tiques du genre *Argas* vivent toujours proches de leurs hôtes, ce sont des espèces endophiles et nocturnes. Les périodes de jeûne peuvent être très prolongées si la tique ne trouve pas d'hôte approprié.

Figure 27 : Cycle simplifié des Argasidés, adapté de Chermette *et al.* (2010)



5.3.4 Importance médicale et vétérinaire

Argas walkerae est connue pour transmettre l'agent de l'égyptianellose (*Anaplasma pullorum*) ; elle peut provoquer une paralysie chez les mammifères et les oiseaux. Elle est à l'origine d'une perte de production importante dans les élevages de poulet en Afrique du Sud.

Nous avons décrit ici les principales espèces de tiques paralysantes des Ruminants. Notons tout de même, que d'autres cas isolés de paralysies dues à d'autres tiques ont été décrits, notamment au Brésil et en Iran. Au Brésil, Serra-Freire (1983), a observé des moutons, des chèvres et des bovins paralysés naturellement par *Argas cajennense*. Il a expérimentalement reproduit cette paralysie ascendante progressive chez ces trois espèces. En Iran, Sharifi *et al.* (2003), ont découvert un troupeau de moutons développant des symptômes de paralysie mortelle. La tique du genre *Ornithodoros lahorensis* a été retrouvée sur tous les animaux morts, mais les auteurs ne peuvent affirmer avec certitude qu'elle est à l'origine des symptômes. La paralysie n'a dans ce cas pas été reproduite expérimentalement.

CONCLUSION de la Première Partie

- Les tiques paralysantes appartiennent, pour le plus grand nombre, aux tiques dures, mais il existe des tiques molles paralysantes.

- Chez les tiques dures, ce sont les genres *Ixodes*, *Dermacentor*, et *Rhipicephalus* qui sont les plus connus pour être paralysants. Ce sont les tiques adultes qui sont pourvues de ce pouvoir.

Leur cycle biologique a une durée variable selon les espèces, l'abondance des hôtes et les conditions environnementales. La biologie de chaque espèce détermine la période et la zone géographique de plus forte incidence des paralysies à tiques :

Chez *I. holocyclus* il s'agit du printemps et du début de l'été. La biologie de la tique détermine une région géographique d'incidence de la paralysie : littoral Est et Sud-Est australien, mais aussi Papouasie, Nouvelle Guinée et Inde.

Chez *D. andersoni*, il s'agit principalement des mois d'avril et mai, et jusqu'au mois de juillet, dans les zones basses et buissonneuses des Montagnes Rocheuses Américaines.

Chez *D. variabilis*, il s'agit de mi avril à début septembre, sur toute la partie Est des États-Unis (à l'Est des Montagnes Rocheuses), mais aussi au Canada et sur le littoral Sud Ouest des États-Unis.

- Chez les tiques molles, ce caractère n'a été formellement prouvé que pour le genre *Argas*.

A. walkerae possède un cycle polyphasique, chaque stade réalisant de nombreux petits repas sanguins. Les larves, dont le repas sanguin est plus long, provoquent des paralysies en Afrique australe.

- Remarquons qu'il existe plus de tiques paralysantes chez les tiques dures. Selon Mans *et al.* (2004), ce phénomène peut s'expliquer par le fait que la paralysie apparaît systématiquement après une période de gorgement prolongé (4 à 5 jours minimum), ce qui n'est le cas, chez les tiques molles, que des stades larvaires; les adultes réalisant leur repas complet en quelques minutes. Dans les deux cas, la paralysie de l'hôte coïncide avec la phase de gorgement rapide des tiques.

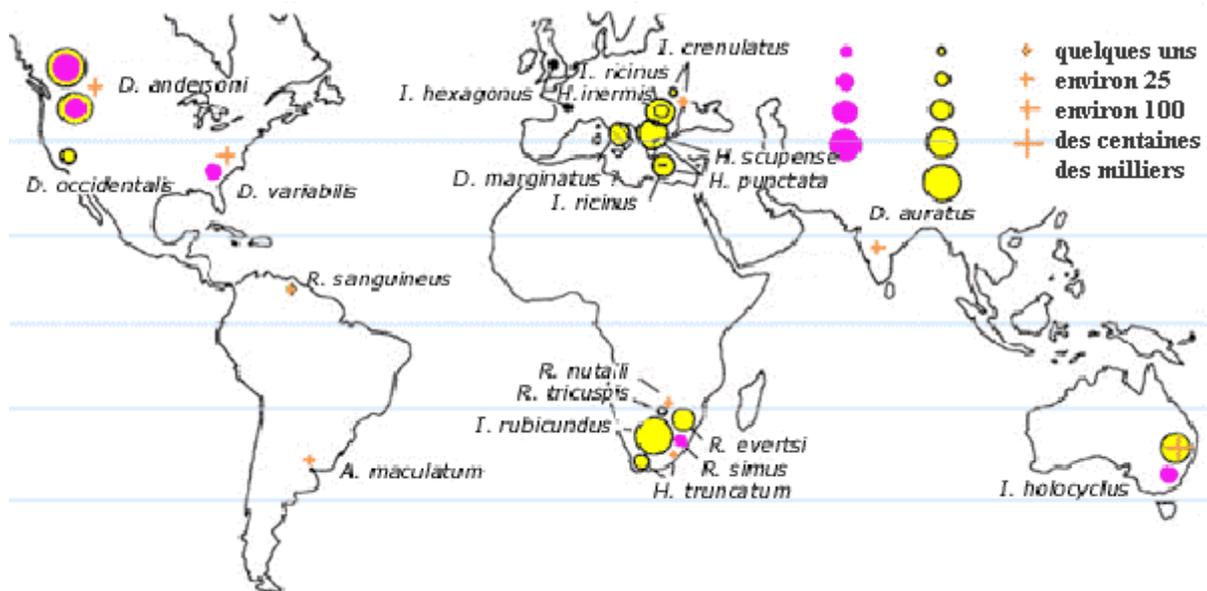
Dans la littérature, on retrouve d'autres tiques molles à l'origine de paralysies, telles que *A. persicus* chez les oiseaux surtout et *O. savignyi* chez les mammifères dont les Ruminants, ainsi que *O. lahorensis* et *A. cajennense*. Cependant, peu de cas sont décrits.

DEUXIÈME PARTIE : LE SYNDROME PARALYSIE DÛ AUX MORSURES DE TIQUES CHEZ LES RUMINANTS, ÉTUDE CLINIQUE

1 Épidémiologie

En 1988, le Ministère de l'Agriculture du Canada a publié une carte de la localisation géographique des cas de paralysie à tiques connus et répertoriés, avec une approximation de leur nombre (figure 28 ci-dessous), elle a probablement besoin d'être mise à jour. Tous ces cas n'ont pas été confirmés, il est donc nécessaire de garder une certaine prudence quant à l'interprétation de cette carte. On retrouve les tiques les plus fréquentes : *I. holocyclus* en Australie, *D. andersoni* en Amérique du Nord et au Canada, et *R. evertsi evertsi* et *I. rubicundus* en Afrique australe. Comme nous l'avons déjà vu, le syndrome paralysie se retrouve préférentiellement au printemps et en été lorsque le climat est chaud et humide, et que les tiques adultes sont en grand nombre. Il s'agit souvent d'infestation dans des forêts ou près de buissons.

Figure 28: Répartition mondiale du syndrome paralysie à tiques, selon les espèces, adaptée de Gregson (1973) et Goddard (1988)



Les ronds roses représentent les cas humains,
Les ronds jaunes les cas chez les animaux de production,
Les croix oranges les cas chez les animaux de compagnie,
La taille des figurés est fonction du nombre de cas répertoriés.

2 Symptomatologie

La paralysie à tique est décrite comme une paralysie d'évolution typique ascendante. Les auteurs sont unanimes sur le fait qu'elle débute toujours à partir du 4^{ème} ou 5^{ème} jour de fixation de la tique *I. holocyclus*, ce qui correspond à la période de gorgement maximal. Seules les femelles adultes, chez les tiques dures, sont capables de déclencher une paralysie. Chez les tiques molles ce sont les nymphes et les larves. Les mâles présentent un gorgement très faible et n'ont pas été associés à des paralysies. Neitz et Gothe (1986) associent la paralysie due à *R. evertsi evertsi* à quelques heures entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour et à un poids des tiques exclusivement compris entre 15 et 21 mg. Il semble que la toxine ne soit efficace qu'à partir de 48 heures après sa sécrétion par la tique, car dans les conditions optimales, la tique commence à sécréter des toxines à partir du troisième jour d'attachement. La raison de ce délai n'est pas connue, mais les expériences de Cooper (1976) montrent que les préparations nerfs-muscles exposées à la toxine pure *in vitro*, ne sont paralysées qu'après plusieurs heures.

La paralysie provoquée peut être graduée en fonction de :

- la durée : la tique nord-américaine *D. andersoni* provoque le plus souvent des paralysies transitoires, alors qu'*I. holocyclus* provoque une paralysie qui peut persister même quelques temps après le retrait de la tique ;
- de l'étendue de la paralysie : localisée à certains muscles proches du point de fixation de la tique, comme c'est souvent le cas chez des chiens infestés à la tête, ou bien générale ;
- ainsi que de la sévérité : elle peut aller d'une fatigue moyenne à une complète atonie musculaire et une cardiotoxicité. Le développement plus tardif d'une maladie transmise par la tique peut aussi faire partie de la graduation.

2.1 Définition

Marx *et al.* (2000) définissent la paralysie flasque aiguë comme un syndrome clinique caractérisé par l'installation rapide d'une faiblesse musculaire, incluant parfois une faiblesse des muscles respiratoires et de la déglutition, et évoluant jusqu'à une sévérité maximale en quelques jours à semaines.

Il est préférable d'utiliser le terme de parésie pour une légère perte de tonus musculaire, et celui de paralysie pour une perte sévère de tonus musculaire.

2.2 Symptômes généraux

D'après White (2011), les symptômes généraux les plus fréquemment observés sont :

- température rectale normale,
- anorexie, déshydratation car la buvée est impossible (vomissements et régurgitations),
- difficultés de préhension et de mastication,
- dysphagie, hypersalivation,
- arythmies cardiaques possibles mais pas toujours présentes (selon Sharifi *et al.* (2003) qui ont réalisé des ECG sur brebis paralysées), avec bradycardie ou tachycardie,
- diminution de la fréquence respiratoire, dyspnée, dépression respiratoire,

- cyanose en fin d'évolution car hypoxie,
 - décubitus sternal puis latéral en fin d'évolution car l'animal est incapable de se tenir debout.
- La mort intervient peu de temps après le début de l'hypoxie par paralysie des muscles respiratoires.

Les signes cliniques ont été les plus observés chez les chiens, l'animal domestique le plus fréquemment paralysé par *I. holocyclus*. Des signes non spécifiques, apparaissant avant le début de la paralysie sont rapportés (Campbell, 2002) : anxiété, dépression, excitation, parfois baisse de l'appétit mais le signe n'est pas constant. Chez le chien, des vomissements et régurgitations sont fréquents. Parfois l'animal présente une toux et certains chiens ont une modification de la voix. Le premier signe de la mise en place de la paralysie est une fatigue ou une incoordination des membres postérieurs qui progresse jusqu'à une paralysie flasque des postérieurs et l'impossibilité pour l'animal de maintenir la position debout. La paralysie progresse alors rapidement vers les membres antérieurs.

2.3 Symptômes neurologiques

D'après White (2011), les symptômes neurologiques les plus souvent observés chez les ruminants sont :

- réflexes anal, périnéal et de la queue diminués ou inexistants,
- réflexes des membres antérieurs et postérieurs anormaux,
- proprioception anormale,
- réaction anormale de la pupille à la lumière, anisochorie, réflexe de clignement à la menace diminué ou absent, enophtalmie, myosis, mydriase,
- absence de réflexes palpébraux et de clignement à la menace dans les cas les plus avancés (Sharifi *et al.*, 2003),
- faiblesse des membres, faiblesse générale, hypotonie musculaire,
- ataxie, para-parésie, tétraparésie,
- paralysie ascendante graduelle.

Les symptômes neurologiques chez les chiens paralysés à *I. holocyclus* sont décrits par Cooper (1976) : les chiens présentent des symptômes de manière constante à partir de cinq jours d'infestation, ce qui correspond à la période de gorgement rapide des tiques. La vitesse de progression de la paralysie varie entre 24 et 48 h pour atteindre une paralysie totale. Le premier signe est une démarche trébuchante des postérieurs. A ce stade les chiens sont vifs et alertes mais s'affaissent parfois des postérieurs et ont du mal à sauter. L'examen neurologique montre des réactions posturales anormales au niveau des postérieurs de manière bilatérale. Les réactions posturales sur les antérieurs, les réflexes spinaux et crâniens alors sont normaux. Ces signes progressent jusqu'à ce que les chiens ne soient plus capables de se tenir sur leurs postérieurs et adoptent une position assise. Les réactions posturales sont de plus en plus dégradées. Cet effet semble être dû à un déficit moteur plutôt que sensitif car les chiens tentent de repositionner leur tarse lorsque l'on teste la proprioception consciente et le réflexe de retrait, caractéristique de l'intégrité de la nociception, est présent. Par contre, le réflexe patellaire est diminué. Certains chiens présentent une dilatation pupillaire. Une dyspnée apparaît alors et est caractérisée par une respiration laborieuse et une augmentation des efforts abdominaux. Les muscles de la face deviennent hypotoniques ce qui laisse penser à une atteinte des nerfs crâniens. Les chiens présentent un ptialisme important, qui proviendrait d'une paralysie des muscles de la déglutition et expliquerait l'anorexie. Une cyanose des muqueuses apparaît avant la mort par insuffisance respiratoire et cardiaque. Ces mêmes symptômes sont retrouvés chez les Ruminants. Par contre, et cela n'est pas le cas chez les ruminants, tous les chiens ont eu des vomissements, qui

sont apparus en début d'évolution et ont persisté jusqu'aux stades avancés.

Selon Sharifi (2003), qui décrit une paralysie à tique chez un troupeau nomade de moutons en Iran, les lèvres inférieures sont pendantes, les animaux sont incapables de préhension et de buvée alors qu'ils ont faim et soif, ils ont une incapacité à lever la tête. Il décrit les brebis comme calmes et conscientes jusqu'au coma juste précédent la mort.

La grande majorité des auteurs s'accordent à dire que la fonction sensorielle et notamment la nociception n'est pas affectée, et ce tout au long de l'évolution de la paralysie. Lorsqu'une perte de nociception semble être observée, elle serait due à la difficulté pour l'animal de répondre à une stimulation douloureuse à cause du dysfonctionnement moteur. De même, Cooper (1976) explique les anomalies dans les réactions posturales des animaux paralysés comme une conséquence de leur déficit moteur plutôt que sensitif. Il rapporte cependant une baisse progressive du réflexe de retrait chez certains chiens.

La cornée s'assèche suite à une paralysie palpébrale, ce qui peut provoquer un ulcère cornéen, une conjonctivite et une kératite. Une protrusion de la membrane nictitante est fréquemment observée. La conscience n'est pas altérée, l'animal reste alerte et réceptif jusqu'aux stades terminaux. La température corporelle n'est généralement pas modifiée, mais il est possible d'avoir une hyperthermie passagère avant l'apparition de la paralysie. Aux stades terminaux, l'inactivité musculaire provoque une baisse de la température qui se trouve alors dans les limites inférieures.

La fonction urinaire est parfois touchée. Une rétention urinaire est observée, mais elle peut s'expliquer par une volonté du chien en décubitus latéral à se retenir. La toxine pourrait cependant affecter le système nerveux autonome de la vessie, parfois même sur plusieurs jours après la guérison.

Les régurgitations et vomissements font penser à une éventuelle atteinte centrale, mais celle-ci n'a pas été démontrée.

2.4 Évolution naturelle sans traitement

En l'absence de traitement, la paralysie évolue rapidement après apparition des premiers symptômes (environ 24 h). La respiration devient laborieuse, les bruits respiratoires à l'expiration augmentent, selon Campbell (2002). Progressivement une paralysie des muscles respiratoires s'installe, ce qui conduit à une dyspnée et à une cyanose des muqueuses par hypoxie générale et au coma. Ce stade très avancé est irréversible. La mort survient alors rapidement.

2.5 Modifications hématologiques et biochimiques

Chez les chiens, des modifications hématologiques et biochimiques ont été rencontrées. Ces modifications ne sont pas documentées chez les ruminants. Une légère augmentation de la protéinémie et de l'hémoglobininémie peuvent être la conséquence d'une déshydratation suite à une baisse de la prise de boisson due à la paralysie, ou suite à une contraction splénique. Une baisse de la kaliémie, une hausse de la bilirubine totale et de l'urémie, avec une augmentation de la cholestérolémie et de la glycémie ont été attribuées à la stimulation sympathique. Au stade terminal, certains chiens présentent une augmentation des phosphates et de la créatine phosphokinase, attribuées à une lyse musculaire (Campbell, 2002).

3 Méthodes de diagnostic

3.1 Diagnostic épidémiologique

Selon la localisation géographique du cas, le climat et la proximité de forêts ou de buissons, par rapport à l'incidence des tiques, le clinicien peut avoir une suspicion plus ou moins forte de paralysie à tique.

3.2 Diagnostic par la découverte des tiques

Le diagnostic repose sur la recherche méticuleuse et méthodique de tiques sur l'ensemble du corps de l'animal, en insistant notamment chez les ruminants sur les replis des aisselles, derrière les oreilles, et entre les onglons. Il faut ensuite identifier chaque type de tique présent sur l'animal, car plusieurs genres et espèces peuvent infester le même hôte, et tous ne sont pas paralysants.

3.3 Diagnostic clinique

Le syndrome paralysie, caractérisé par une paralysie flasque ascendante, décrit précédemment doit faire penser à une morsure de tique et orienter le clinicien vers la recherche de la tique en question.

4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la paralysie à tique se fait avec de nombreuses autres affections neurologiques des Ruminants. Le tableau 3, pages suivantes, classe les affections à prendre en compte dans le diagnostic différentiel, par des probabilités de survenue des affections décroissantes, commençant par les affections les plus ressemblantes aux paralysies à tiques de part leur épidémiologie, leur symptomatologie, et allant vers celles pour lesquelles la confusion est moins probable. Il est notamment inspiré de la publication de Constable (2004).

D'autres affections, moins ressemblantes, peuvent être confondues avec la paralysie à tiques : le syndrome de Guillain Barré (polyradiculo-névrite aiguë inflammatoire auto-immune), la fracture vertébrale suite à un traumatisme, une compression traumatique de la moelle épinière, l'infection par le virus Louping ill, la toxicité des organo-phosphorés, de la lidocaïne. Il existe aussi des paralysies spastiques et des myopathies.

Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la paralysie à tiques

Affections	Épidémiologie	Étiologie	Symptômes communs	Symptômes différents	Examens complémentaires à réaliser
Botulisme (Galey <i>et al.</i> , 2000)	Bovins, caprins, ovins, souvent pathologie de troupeau ayant ingéré un aliment contaminé (spores très résistantes)	Exotoxine type C (ou B ou D) de <i>Clostridium botulinum</i>	Anorexie, ataxie, Paralysie flasque, faiblesse, paralysie de la langue et des muscles respiratoires, décubitus latéral, cyanose, mort rapide	Paralysie non progressive la plupart du temps, diarrhées	Inoculation <i>in vivo</i> à des souris, Recherche de la toxine sur le sang, le sérum ou le contenu intestinal ou la nourriture par ELISA, séroneutralisation <i>in vivo</i> , ou isolement de <i>C. botulinum</i> (PCR)
Tétanos	Bovins, caprins, ovins	Exotoxine de <i>Clostridium tetani</i>	Paralysie ascendante	Paralysie tonique généralisée ou localisée, hyperéflexivité et myoclonies, procidence de la 3 ^{ème} paupière	Diagnostic clinique
Hypocalcémie ou coma vitulaire (Moisan, 1994)	VLHP autour du vêlage, affection métabolique, mauvaise gestion de l'apport en calcium dans la ration pendant la gestation	Carence en calcium le plus souvent liée au part	Apparition brutale, tremblements, anorexie, parésie, décubitus, coma, mort	Hypothermie, stase ruminale, bouses sèches	Analyse sanguine : dosage calcémie, phosphorémie, glycémie, CPK, ASAT
Hypomagnésémie ou tétanie d'herbage (Odette, 2005)	Vaches à la mise à l'herbe jeune, affections métabolique souvent de troupeau	Ingestion d'herbe jeune en croissance, pauvre en magnésium et riche en potassium et protéine	symptômes nerveux, baisse de production, salivation, décubitus et mort	Tremblements musculaires, hyperesthésie, agitation, démarche hésitante, convulsions avec pédalage	Analyse sanguine : dosage magnésémie, urémie, dosage du béta-hydroxybutyrate

Tableau 3 : Suite

Affections	Épidémiologie	Étiologie	Symptômes communs	Symptômes différents	Examens complémentaires à réaliser
Ataxie progressive du bovin charolais (Institut de l'élevage, 2008)	Jeunes Charolais de 1 à 2 ans surtout	affection probablement d'origine génétique (transmission autosomale récessive?)	Ataxie, difficultés au lever	Évolution très longue, sur plusieurs mois à 2 ans, mouvements anormaux de la tête, agressivité, tremblements, symptômes urinaires chez les femelles	Histopathologie pour diagnostic de certitude
Myasthenia gravis congénitale ou acquise (auto-immune) (Thompson, 1998)	Quelques cas uniquement suspects décrit chez les ruminants, rarissime	Dysfonctionnement des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine	Faiblesse musculaire progressive, conscience non altérée	Aggravation des symptômes avec l'effort, mais amélioration avec le repos	Chez le chien : dosage des auto-anticorps anti récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (auto-immune), et réponse positive à l'IV d'edrophonium (congénitale), d'après Shelton (2002)
Toxicité des carbamates	Animaux ayant subi un traitement insecticide récent, ou pâturent sur une zone récemment traitée	Anti-cholinestérasique longue action, accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique, blocage de la transmission	Parésie à paralysie,	Allure raide, trémulations musculaires, fasciculations	
Maladie de Lyme = Borreliose (Massé-Morel, 2006)	Tous les ruminants, partout en Europe, surtout de mai à octobre	<i>Borrelia burgdorferi</i> , transmise par tiques <i>Ixodes</i>	Problèmes locomoteurs, anorexie	Sub-clinique, évolution chronique hyperthermie, asthénie, signes d'arthrites	Sérologie IFI, ELISA

Tableau 3 : Suite

Affections	Épidémiologie	Étiologie	Symptômes communs	Symptômes différents	Examens complémentaires à réaliser
Néosporose (Payot, 2002)	Surtout les chiens	<i>Neospora caninum</i>	Syndrome méningo-encéphalites des nouveau-nés avec ataxie marquée des postérieurs, parfois ascendante	Avortements chez les adultes, entre 3 et 9 mois de gestation, chez les jeunes :	Histologie : observation directe des kystes à bradyzoïtes (SNC), sérologie ELISA
Ehrlichiose bovine	Bovins, Surtout en été	<i>Anaplasma</i> transmise par tiques <i>Ixodes</i>	Problèmes locomoteurs, baisse production, anorexie	Hyperthermie prononcée, toux sèche puis grasse, œdème du pâturon, avortements	Examen direct du sang : inclusions de morula dans leucocytes, PCR, ou sérologie : ELISA ou IFI
Babésiose bovine (Marchal, 2011)	Bovins adultes, surtout au printemps et automne dans les régions tropicales et sub-tropicales	<i>Babesia bovis</i> (piroplasma transmis par les tiques)	baisse de l'appétit, baisse de la production, répugnance au mouvement, dyspnée, troubles nerveux	Diarrhées, hémoglobinurie, dysurie, ictère, avortements, fièvre, grincement de dents, agressivité, hyperesthésie, convulsions	Clinique examen microscopique de frottis sanguin périphérique, IFI ou ELISA, RFC
Toxoplasmose	cosmopolite	Parasite : <i>Toxoplasma gondii</i>	Troubles nerveux possibles en forme chronique, fièvre, méningo-encéphalite	Troubles de la reproduction, broncho-pneumonie, troubles digestifs, oculaires	Recherche d'anticorps spécifiques ou inoculation à des souris
Hypodermose bovine	bovins	Larves d' <i>Hypoderma bovis</i> ou <i>Hypoderma lineatum</i>	Formes graves : troubles locomoteurs, parésie, paraplégies, dysphagies, amaigrissement, mort subite	Symptômes cutanés : nodules pseudo-furunculieux, choc anaphylactiques possibles, perte de croissance	Visualisation des varrons dorso-lombaires de fin mars à fin juillet

Tableau 3 : Suite

Affections	Épidémiologie	Étiologie	Symptômes communs	Symptômes différents	Examens complémentaires à réaliser
Rage bovine	Bovins, ovins, caprins en zone endémique	Genre <i>Lyssavirus</i> , famille <i>Rhabdoviridae</i>	Dysphagie, constipation, paralysie flasque, décubitus, mort	Ptyalisme, hydrophobie	Prélèvement de la tête et envoi à l'institut Pasteur pour immunofluorescence, culture cellulaire, ou test immunoenzymatique à partir des cornes d'Ammon
Myasthénie due à une morsure de serpent	Rare, zones infestées de serpents	Toxine paralysante du serpent	Faiblesse musculaire	Morsure peut être visible	
Polyarthrite	Tous les animaux	Septique ou non	Problèmes locomoteurs, anorexie	Fièvre, douleur localisée, inflammation de plusieurs articulations	Ponction articulaire et analyse du liquide articulaire
Carence en vitamine B12			Anorexie, faiblesse marquée du jeune veau, mort possible	Anémie, stéatose hépatique	

5 Critères de gravité de l'affection

5.1 *Évaluation clinique par l'examen neurologique de l'animal*

5.1.1 Méthode d'examen neurologique chez les bovins

La réussite du diagnostic et du traitement des atteintes neurologiques nécessite un bon recueil de l'anamnèse et des commémoratifs, et un examen neurologique qui permet de localiser précisément les anomalies neurologiques. Un diagnostic différentiel peut ensuite être réalisé. Constable (2004) propose une méthode d'examen neurologique spécifique aux ruminants, les tests neurologiques réalisés sur les petits animaux de compagnie n'étant pas tous réalisables aisément ou en toute sécurité. Cet examen se focalise sur quatre grandes régions anatomiques du système nerveux : (1) le cerveau, (2) le cervelet, (3) le tronc cérébral et les nerfs crâniens, (4) la moelle épinière et les nerfs périphériques.

Une partie de l'examen neurologique devrait être réalisée en routine dans l'examen clinique général : l'observation de l'animal au repos et en mouvement. Si cela est possible, laisser évoluer l'animal dans un enclos en liberté qui permette les mouvements spontanés pour la détection d'une ataxie, et ajouter des obstacles pour l'évaluation des placements conscients des membres.

Une échelle de notation pour graduer l'atteinte de la démarche a été réalisée chez les chevaux et est transposable chez les ruminants :

- grade 0 : pas de déficit, démarche normale,
- grade 1 : déficits détectables uniquement par un clinicien expérimenté et en manipulant l'animal,
- grade 2 : déficits apparents pour un clinicien non expérimenté, et exagérés en marche arrière, en cercle serré, ou en élevant la tête,
- grade 3 : déficits apparents pour l'éleveur et visibles lors de la marche, tendance à la chute ou à trébucher en marche arrière, cercle serré, ou en élevant la tête,
- grade 4 : trébuche, bouleture du boulet et chute,
- grade 5 : décubitus latéral et incapacité à se lever.

L'observation de la posture devrait être réalisée après l'évaluation de la démarche, en considérant séparément la tête, le corps et les membres. La posture normale est assurée par la tension et la pression sur les récepteurs des membres et du corps, par le système vestibulaire et les afférences visuelles, qui sont acheminées par le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau. Une posture anormale de la tête exprimée comme un mouvement continu de la tête qui résiste à la stabilisation indique une atteinte du système vestibulaire central ou périphérique. Une posture anormale du tronc peut être congénitale ou acquise et se manifeste comme une scoliose (déviations latérale), une lordose (déviations ventrale) ou une cyphose (déviations dorsale). La position anormale des membres inclut une position inappropriée, une faiblesse, une bouleture, et une attitude basse qui peuvent résulter d'un syndrome du motoneurone central (MNC) ou du motoneurone périphérique (MNP). Une augmentation du tonus des extenseurs résulte toujours d'une maladie du MNC.

Il y a six types d'atteinte de la posture : (1) l'excitation, l'hyperesthésie, (2) les convulsions, (3) la dépression, (4) le tourner en cercle sans but, la stupeur, le coma, (5) les vocalisations anormales, ou (6) la cécité. Une atteinte de la conscience est facilement identifiable en répondant à la question : est-ce que l'animal réagit normalement aux stimulations de l'environnement?

Si l'anamnèse suggère une atteinte neurologique, ou qu'une anomalie de la démarche, de la posture ou du comportement est détectée lors de l'examen général, alors il est nécessaire de réaliser un examen neurologique complet, selon cet ordre Constable (2004) :

1. Évaluation des nerfs crâniens,
2. Évaluation de la réponse à la menace, du réflexe de dilatation pupillaire, du réflexe palpébral, et du réflexe cornéen,
3. Examen à l'ophtalmoscope et tests avec obstacles pour les animaux présentant une altération de la conscience ou de la vision,
4. Réactions posturales sur les petits ruminants ou les veaux,
5. Évaluation de quatre réflexes spinaux : panniculaire, périnéal, patellaire et réflexe de retrait chez les ruminants présentant une anomalie de la démarche ou de la posture,
6. Palpation de régions qui présentent localement une transpiration, une douleur ou une atrophie.

L'interprétation d'un examen neurologique nécessite une bonne connaissance de la fonction de chaque nerf testé. Un rappel est donc le bienvenu.

Les ruminants possèdent 12 nerfs crâniens, mais le nerf olfactif (I) et le nerf accessoire (XI) ne peuvent être évalués de manière fiable, c'est pourquoi leur évaluation clinique n'est pas décrite par Constable (2004).

Il est important de réaliser une première localisation de la ou des lésions neurologiques, pour savoir si la maladie atteint le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et les nerfs crâniens, ou la moelle épinière et les nerfs périphériques. Pour cela, le clinicien doit attentivement examiner la démarche de l'animal, son comportement, sa posture et ses réponses aux réflexes spinaux. La localisation de la lésion dans une des grandes régions neuro-anatomiques est alors possible, en s'aidant du tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Effets sur la démarche, le comportement, la posture et les réflexes médullaires des principales affections des principales régions neuro-anatomiques (traduit de Constable, 2004)

Localisation neuro-anatomique	Démarche	Comportement	Posture	Réflexes médullaires
Cerveau	Normal	Anormal	Normal	Normal
Cervelet	Anormal	Normal	Anormal	Anormal ou normal
Tronc cérébral et nerfs crâniens	Anormal ou normal	Anormal ou normal	Anormal ou normal	Anormal ou normal
Moelle épinière et nerfs périphériques	Anormal	Normal	Anormal	Anormal ou normal

Ensuite, le clinicien doit réaliser un examen complet des nerfs crâniens. Pour cela, il devrait procéder dans cet ordre :

- évaluation de la vision : tests des structures oculaires, nerfs II, et cortex visuel,
- position symétrique des yeux : tests des nerfs III, IV, et VI, et nerfs sympathiques,
- le clignement à la menace,
- le réflexe pupillaire à la lumière,
- les réflexes palpébraux et cornéens,

- l'horizontalité des yeux : nerf VIII,
 - la symétrie de la face : nerf V et VII,
 - la réponse à l'insertion d'un doigt ou d'une paille dans le conduit nasal ou auditif : nerfs V et VII,
 - le réflexe de déglutition : nerf IX, X et XII,
 - le tonus lingual : nerf XII,
 - le changement de position des yeux lorsque la tête est bougée latéralement : nerfs III, IV, VI, VIII.
- Il est important de savoir si les déficits sont unilatéraux ou bilatéraux, ou multifocaux.

L'évaluation de l'intégrité des nerfs crâniens : tests à réaliser et interprétation, est décrite dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5: Les nerfs crâniens, réflexes normaux et anomalies pouvant être dues à une morsure de tique paralysante, adapté de Constable (2004) et Schelcher *et al.* (2003).

Réflexe	Nerfs crâniens testés	Réflexe normal	Anomalies
Clignement à la menace	Nerfs II et VII	Clignement normal, une rétraction oculaire et une aversion de la tête en réponse au rapprochement rapide d'un doigt vers l'œil, sans le toucher. L'utilisation de la main entière produit un mouvement d'air qui peut produire la même réponse chez un animal aveugle, il est donc important de réaliser ce test avec un seul doigt.	Absent chez les animaux aveugles, à la néonatalité, et chez certains animaux avec une maladie cérébelleuse diffuse et avancée car le cervelet contient des voies visuelles.
Le réflexe pupillaire à la lumière	Nerfs II et III	Constriction réflexe de la pupille en réponse à l'arrivée d'un faisceau lumineux intense directement dans l'œil. La lumière doit être claire et les pupilles préalablement dilatées. Ce réflexe est plus lent chez les ruminants que chez les autres animaux domestiques.	Atteinte des nerfs II et/ou III
Réflexe palpébral	Nerfs V et VII	Toucher avec un doigt, de la peau péri-oculaire, sans que l'animal ne voie l'approche du doigt. Le réflexe normal est une fermeture des paupières, une rétraction oculaire, et une aversion de la tête.	Difficile à évaluer chez les animaux déprimés ou atteinte du nerf VII.
Réflexe cornéen	Nerfs V et VII	Toucher cornéen (avancée lente du doigt vers l'œil). Le réflexe normal est une fermeture des paupières, une rétraction oculaire, et une aversion de la tête. Le toucher de la cornée près du canthus médian évalue la branche ophtalmique du nerf V, alors que le toucher de la cornée près du canthus latéral évalue la branche maxillaire du nerf V.	Difficile à évaluer sur des animaux déprimés ou avec une lésion du nerf VII.

La stimulation des réflexes de clignement à la menace et pupillaire permet le diagnostic différentiel de la cécité et de l'amaurose (Schelcher *et al.*, 2003). La cécité est la perte de la fonction visuelle avec atteinte de l'œil ou du nerf optique. L'amaurose est la perte de la fonction visuelle sans lésion oculaire associée : la lésion est centrale. En cas de cécité, l'animal présente un clignement à la menace ainsi qu'un réflexe pupillaire négatif. En cas d'amaurose, seul le clignement à la menace est absent, le réflexe pupillaire est conservé.

Le clinicien réalise ensuite un examen ophtalmologique :

Examen ophtalmologique :

L'examen à l'ophtalmoscope permet de détecter la présence d'une hypertension intracrânienne, d'une vasculite du système nerveux central ou une méningite. Il est indiqué chez tous les ruminants présentant des signes de maladie cérébrale. Cet examen doit être réalisé avec une bonne contention de la tête de l'animal et la main du clinicien posée sur la tête de l'animal. L'augmentation de la pression intracrânienne résulte en un œdème papillaire (protrusion du disque optique) : bord flouté du disque et augmentation de la tortuosité des vaisseaux rétiniens à leur entrée dans le disque optique. Un œdème de la papille peut être présent chez les ruminants atteints de polioencephalomalacie répondant à la thiamine, de polioencephalomalacie associée aux sulfures, et de sévère carence en vitamine A. La présence d'hémorragie rétinienne est considérée comme pathognomonique de méningoencephalomyélites thrombo-emboliques (METEI Méningo-Encéphalite Thrombo-Embolique Infectieuse) chez les bovins. La vasculite induite par *Histophilus somni* résulte d'une maladie cérébrale diffuse et d'hémorragies rétiniennes. Les méningites néonatales des ruminants résultant la plupart du temps de septicémies, la détection d'une uvéite lors de la néonatalité est un élément fort de suspicion de la présence d'une méningite.

Test de l'obstacle :

Ce test nécessite de placer l'animal dans un environnement inconnu qui contient des obstacles. Certains ruminants qui ont des déficits visuels peuvent distinguer l'ombre de la lumière mais ne distinguent pas les objets à faible contraste. Ce test est la meilleure méthode d'évaluation de la vision chez les ruminants.

Les réactions posturales :

Les réactions posturales sont à évaluer sur un animal immobile, si possible attaché à une barrière. Elles sont difficiles à évaluer sur des ruminants adultes du fait de leur poids mais plus faciles chez les veaux, les ovins et les caprins :

- la brouette : élévation des deux membres inférieurs et avancée de l'animal vers l'avant,
- le sautellement : élévation de trois des membres et avancée de l'animal vers l'avant,
- l'hémi « standing » : élévation des deux membres ipsilatéraux,
- l'hémilocomotion : élévation des deux membres ipsilatéraux et avancée de l'animal vers l'avant,
- le placer visuel : avancée de l'animal et faire toucher son membre avec le rebord d'une table pour tester son habilité à détecter le « manque de poids » sur la surface dorsale distale de son membre,
- la proprioception consciente : retourner la partie distale du membre sur le sol pour évaluer le temps requis pour détecter et corriger la position anormale du membre. C'est l'unique réaction posturale qui peut être évaluée chez les ruminants adultes. Selon Timsit *et al.* (2010), il faut réaliser la proprioception consciente sur chaque onglon : placer les onglons un par un en face dorsale sur le sol et évaluer la réponse de l'animal.

Les réflexes médullaires :

Il y a quatre réflexes spinaux qui devraient être évalués en routine chez les jeunes ou petits ruminants : le réflexe panniculaire, patellaire, périnéal, et le réflexe de flexion sur les membres antérieurs et postérieurs. Timsit *et al.* (2010), conseillent la réalisation de ces réflexes dans cet ordre pour assurer la coopération de l'animal tout au long de l'examen. Il semblerait que l'évaluation des réflexes tricipitaux, bicipitaux, tibial crânial et gastrocnémiens soit peu fiable. Les ruminants devraient idéalement être détendus lors de la réalisation des quatre réflexes médullaires. Le tableau 6 ci-dessous décrit la réalisation de ses réflexes, ainsi que l'interprétation des résultats obtenus.

Tableau 6 : Les réflexes médullaires et leur interprétation, adapté de Constable (2004)

Réflexe	Segments nerveux mis en jeu	Réalisation	Anomalie
Panniculaire ou « cutané du tronc »	Nerf périphérique qui innerve le dermatome stimulé Arc réflexe : nerf thoracique latéral, segments C8 à T1 de la moelle épinière (parfois T2) Muscle : cutané du tronc	A réaliser en décubitus latéral : Stimulation de la peau de l'abdomen latéral avec la pointe d'un stylo à bille, en commençant derrière la scapula et en progressant caudalement.	Normalement absent chez les ruminants sur le dermatome caudal à L3.
Patellaire	Segments spinaux L4 et L5 et nerf fémoral	A réaliser en décubitus latéral : Une main sous le fémur distal et le membre porté légèrement fléchi, réalisation d'une légère tape avec un objet métallique lourd sur le tendon patellaire. La réponse normale est une extension du genou, claire et répétable.	- Exagéré lors de lésion du nerf sciatique par manque d'innervation du groupe musculaire antagoniste ou dans le cas d'une maladie du MNC plus rarement, - Diminué lors de nécrose musculaire (maladie du muscle blanc ou décubitus prolongé), - Diminué à absent chez les veaux avec paralysie ou parésie du nerf fémoral associé à un incident lors de la parturition.
Réflexe périnéal	Segment spinal S2 à S4 Nerf honteux (pudendal) et nerf rectal caudal	Stimulation de la région périnéale à l'aide d'un thermomètre ou d'une pince hémostatique : la réponse normale est une contraction du sphincter anal et une ventroflexion de la queue contre le périnée.	- Diminué chez les veaux nouveau-nés, - Absent après une anesthésie épidurale réussie (lidocaïne) ou chez les bovins avec une queue cassée ou un lymphosarcome spinal (diminution du tonus de la queue et anal).
Réflexe de flexion ou de retrait	- Membres antérieurs : nerfs C6 à T2 et nerf radial - Membres postérieurs : nerfs L5 à S1 et nerf sciatique	- Animal debout : appuyer fermement avec une mine de stylo à bille sur le haut de la couronne, - Animal en décubitus latéral : exercer une pression croissante en serrant fermement la peau interdigitée avec les doigts. L'animal doit retirer son membre et montrer une réaction cérébrale à la douleur en regardant vers le site de la pression, il peut vocaliser. - On peut aussi observer un réflexe croisé des extenseurs du membre opposé, surtout sur les nouveau-nés.	- Chez les adultes stoïques, ce test peut nécessiter l'application d'une décharge avec une pile.

Le tonus musculaire est évalué par manipulation passive de chaque membre : absent, hypotonique, ou hypertonique. Une hypertonicité musculaire (spasticité) indique la présence d'une maladie de type MNC. La plupart du temps le membre a un tonus augmenté jusqu'à un soudain lâcher prise qui permet une flexion totale avec un minimum de résistance. La palpation de zones de transpiration excessive, de douleur ou d'atrophie est importante. Le clinicien devrait toujours palper entièrement la colonne du ruminant puis simultanément chaque côté de l'encolure et les régions du tronc en commençant par la tête. Il faut rechercher une asymétrie, une chaleur, une sueur, une atrophie ou une douleur.

5.1.2 Évaluation de l'atteinte neurologique générale

Il est possible de graduer l'atteinte neurologique avec des critères objectifs, quantifiables et précis. Goodrich et Murray (1978), ont évalué les troubles médicaux de souris auxquelles ils avaient injecté des extraits de glande salivaire d'*I. holocyclus* à l'aide d'une échelle arbitraire de symptômes (voir tableau 7 ci-dessous). L'échelle s'étend de 0 à 7, l'évaluation de l'atteinte neurologique d'un ruminant peut s'en inspirer, puisque l'ordre d'apparition des symptômes est similaire chez les deux espèces.

Tableau 7 : Échelle d'atteinte neurologique des souris auxquelles ont été injectés des extraits de glande salivaires d'*I. holocyclus*, Goodrich et Murray (1978)

Score	Signes cliniques observés
1	légèrement malade, (poil piqué, non décrit chez les ruminants)
2	malade, décubitus
3	premières indications de difficultés respiratoires
4	premiers signes d'incapacité à supporter le poids du corps sur les postérieurs
5	difficultés respiratoires, paralysie ascendante, désintérêt pour l'environnement extérieur
6	difficultés respiratoires extrêmes, incapacité de mouvement
7	Mort

5.2 Pronostic

L'évolution, une fois la paralysie à un stade avancé, est rapide. La paralysie des muscles respiratoires plonge l'animal dans un coma profond, car ses cellules sont en hypoxie. La mort arrive alors rapidement.

La gravité dépend aussi du type de tique paralysante : les tiques *I. holocyclus* sont connues pour être plus gravement paralysantes que les tiques du genre *Dermacentor*, pour lequel le retrait de la ou des tiques peut permettre une guérison rapide et totale en 12 à 24 heures lorsque le diagnostic est précoce et que les symptômes ne sont pas trop avancés. Par contre, dans le cas d'une paralysie à *I. holocyclus*, le pronostic est mauvais.

6 Traitements disponibles

6.1 Retrait de la tique : étiquage manuel

Pour la plupart des tiques paralysantes, comme c'est le cas de *D. andersoni*, le retrait de la tique, avant un stade avancé d'insuffisance respiratoire, permet un rétablissement complet et rapide des fonctions nerveuses du sujet atteint. Cependant, des décès ont été décrits lorsque le retrait de la tique était trop tardif ou dû à la tique *I. holocyclus*. Il doit, dans tous les cas, être réalisé méthodiquement en tirant doucement et avec une force constante, par exemple avec un crochet à tiques, pour assurer le retrait complet de la tête et des pièces buccales insérées dans la peau. La réalisation lente de ce geste permettrait d'éviter l'apparition d'un choc anaphylactique dû à la dispersion soudaine d'une grande quantité de toxines sur le site d'attachement (Campbell, 2002). Il ne faut pas appliquer de l'alcool ou de l'éther au préalable. Il est conseillé de conserver la tique pour identification. A défaut, il est possible de couper la partie de l'épiderme autour de la tique, quasi sans anesthésie, car elle est quasi indolore du fait des protéines salivaires de la tique. Notons que l'étiquage manuel est possible sur des animaux parasités par une seule ou peu de tiques, mais dans le cas de ruminants infestés de dizaines ou centaines de tiques, cette méthode n'est pas réalisable, il faut alors recourir à l'application d'un acaricide (développé plus loin).

Selon Grattan-Smith *et al.* (1997), le retrait forcé de la tique vivante, s'il n'est pas effectué avec attention, peut provoquer une dispersion rapide de la toxine et un choc anaphylactique. C'est le cas lors de paralysies à *I. holocyclus*. Ils conseillent d'utiliser au préalable un spray de perméthrine pour tuer la tique, faire cesser la sécrétion de toxines, et pour que celle-ci se détache facilement.

6.2 Sérothérapie avec du sérum hyper-immun canin

Il existe un sérum hyper-immun anti paralysie à *I. holocyclus*, fabriqué par hyper-immunisation de chiens contre ces tiques spécifiquement, qui peut aider à la guérison. Il n'est pas disponible en France, mais aux États-Unis et en Australie.

Selon Masina et Broady (1999), la capacité du chien à s'immuniser contre la toxine d'*I. holocyclus* suite à des expositions graduelles ou contrôlées à la tique, a permis la fabrication d'un sérum hyper immun de chiens pour le traitement de la paralysie à tiques. Ce sérum a plusieurs inconvénients : il n'est efficace que lors des premiers stades de la paralysie, lorsque la toxine est toujours en circulation ou dans la lésion provoquée par la tique, donc avant qu'elle se soit liée à son site d'action sur la jonction neuro-musculaire. De plus, le sérum n'est pas fiable lorsqu'un nombre trop élevé de tiques sont impliquées. Le coût du traitement est élevé et, dans beaucoup de cas, il excède la valeur commerciale des animaux de rente. L'efficacité du sérum hyper-immun varie en fonction des producteurs et des lots, ce qui rend difficile la recommandation de doses précises. De plus, une grande quantité d'animaux développent des réactions adverses, comme un choc anaphylactique, due à une forte dose de protéines étrangères dans le sérum. L'efficacité du sérum hyper-immun chez les bovins n'est pas démontrée.

6.3 Traitement par des acaricides si l'infestation est trop importante

Dans certains cas, l'infestation est trop importante et l'animal a tellement de tiques sur lui qu'il est impossible de toutes les retirer à la main. Il faut alors utiliser un acaricide. Avant, les éleveurs canadiens utilisaient le lindane, molécule efficace, mais elle n'est plus autorisée notamment en France depuis longtemps. Les acaricides sont à appliquer de manière raisonnée : une seule application en avril ou mai permet de diminuer la population nymphale, alors qu'une seule application en octobre diminue la population adulte de tiques. Il faut insister sur les pelouses, les haies, les zones boisées et le long des bordures des sites connus pour être des habitats de tiques. Les acaricides existent sous différentes galéniques : sprays, granules pour le traitement de l'environnement, spray, spot on, pour on, ou poudres avec talc pour le traitement des animaux. Leur efficacité est potentialisée lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une approche intégrée : traitement concomitant de l'environnement, des animaux, et management de l'habitat des tiques. Il est possible de tuer les tiques sur le bétail en utilisant des bains de pesticides, il faut alors vérifier les zones plus difficiles d'accès par le produit comme la face caudale des oreilles, entre les onglons, ou les aisselles des animaux, zones que les tiques privilégient. Il existe aussi des acaricides systémiques, que l'on fait ingérer à l'animal. Ces acaricides sont moins toxiques que les autres et diffusent dans le sang pour tuer les ectoparasites lors du repas sanguin, comme l'ivermectine qui est efficace durant deux à trois mois sous cette forme.

Le tableau 8 ci-dessous, donné comme exemple, présente la liste des acaricides utilisables chez les Ruminants, et disponibles en France, ainsi que leurs avantages et inconvénients.

Tableau 8 : Acaricides utilisables, adapté de Chermette *et al.* (2010), et DMV 2011

Acaricides	Avantages	Inconvénients	Nom déposés des spécialités à AMM Ruminants
Organo-phosphorés (chlorpyrifos, malathion, trichlorfon...)	Très polyvalents	Faible rémanence, nombreuses résistances, peu utilisés	Non autorisé en France
Carbamate carbaryl		Faible rémanence Résistances croisées avec les organo-phosphorés, peu utilisés	Non autorisé en France
Amidines (Amitraz)	Pas de résistance croisée	Faible rémanence, temps d'attente	Taktic ND : Acaricide et insecticide en solution externe pour bovins, ovins, caprins et porcins
Pyréthrinoïdes de synthèse (deltaméthrine, perméthrine...)	Formulations rémanentes, temps d'attente nul		Éco-logis spray ND, fogger (bâtiments) Insecticide habitat spray, fogger Mefisto ND élevage fermier, logement Parastop aérosol ND, diffuseur, pulvérisateur insecticide du logement à diluer
Inhibiteurs de croissance (fluazuron) fipronil		Uniquement disponibles chez les carnivores	
Lactones macrocycliques (ivermectine, moxidectine...)	Parfois injectables Interruption rapide du gorgement et donc de la sécrétion de toxines		<u>Ivermectine</u> : Baymec 1% ND injectable ovins, buvable ovins Cevamec bovins ND solution injectable Divamectin 1% ND solution injectable bovins, ovins et pour on bovins Ivomec 1% ND solution injectable bovins et ovins, pour on bovins Magamectine ND injectable bovins, pour on solution 0,5% bovins Oramec ovin ND solution injectable Pouromec pour on bovins ND Qualimec 1% ND solution injectable bovins et ovins, pour on bovins <u>Ivermectine + clorsulon</u> : Virbamec D ND, injectable bovins et Virbamec ND injectable bovins, pour on bovins <u>Moxidectine</u> : Cydectine ND solution injectable 1% bovins Cydectine 0,1% ND solution orale ovins Cydectine 0,5% ND solution pour on bovins Cydectine 10% LA ND pour bovins

6.4 Traitement symptomatique et hygiénique

Un ruminant paralysé par des tiques, se laisse tomber en décubitus ventral puis latéral. Cette position favorise l'apparition d'escarres et de blessures. Il faut donc le placer en décubitus sternal pour faciliter la respiration, et prévenir les risques de bronchopneumonie par fausse déglutition (l'animal salivant beaucoup), ou à défaut, en décubitus latéral, essayer de le retourner régulièrement. L'animal doit être installé sur une litière confortable et propre, dans un endroit protégé des intempéries, calme, avec un minimum d'intervention humaine pour diminuer le stress. L'animal est aussi victime de paralysie pharyngée, ce qui compromet la préhension des aliments et provoque un ptyalisme, il devient anorexique car il ne peut plus se déplacer pour manger. Il faut donc lui apporter de la nourriture et de l'eau à disposition, et l'aider à manger et à s'abreuver si nécessaire. Un environnement frais permettrait de ralentir la progression de la maladie (Cooper, 1976), mais il est surtout important de lutter contre l'hypothermie en fin d'évolution, qui aggrave l'état de l'animal. Si une paralysie des paupières est observée, il est utile de réaliser des soins ophtalmologiques à l'aide de sérum physiologique par exemple. L'animal doit rester au calme et au repos quelques jours après disparition des symptômes.

Chez les petits animaux, une oxygénothérapie pourrait être envisagée lors de dyspnée ou de difficultés respiratoires, mais elle est difficile à mettre en place chez les veaux et agneaux, car elle nécessite une hospitalisation, une cage à oxygène de grande taille, et ces animaux ne tolèrent pas bien l'utilisation des masques à oxygène.

7 Prophylaxie

La prophylaxie est un élément important et incontournable de la lutte contre la paralysie à tiques. Les mesures de lutte contre la paralysie à tiques regroupent des mesures offensives : l'étiquage manuel et la lutte chimique sur l'animal avec l'utilisation des acaricides efficaces comme nous venons de le voir dans la partie précédente, mais aussi l'élimination des tiques dans l'environnement par lutte chimique, la lutte écologique (aménagement des pâturages, plantes anti-tiques), la lutte biologique, lutte agro-pastorale et des mesures défensives : chimioprévention avec fluméthrine (pour on toutes les trois semaines) ou deltaméthrine (pulvérisation, bain ou pour on) chez les ruminants, et éventuellement la vaccination (détaillée en troisième partie de cet exposé). L'éleveur doit aussi éviter d'utiliser en pâturage les parcelles infestées de tiques.

Des prédateurs naturels des tiques peuvent aussi être « utilisés » par l'homme pour diminuer la pression parasitaire, et peuvent devenir une solution face aux résistances aux acaricides, aux prix croissants de ces produits, et à la pression des consommateurs pour une nourriture plus sûre. Des mammifères insectivores représentés en Europe par les musaraignes, les taupes, les hérissons (souvent lui-même infesté par les tiques), aux États-Unis les opossums et les écureuils sont des espèces hôtes très parasitées mais qui sont capables de tuer la très grande majorité des tiques les infestant et un grand nombre de tiques de l'environnement. Certains passereaux et étourneaux les utilisent pour nourrir leur progéniture et parfois vont même les prélever sur les bovins infestés. Un oiseau anglo-saxon, le héron garde-bœufs ou « tick bird » a même tiré son nom de cette capacité. Les poules aussi sont connues pour diminuer fortement la pression parasitaire des tiques sur les ruminants lorsqu'elles partagent le même enclos. Elles peuvent en ingurgiter une quantité très importante. Dreyer K *et al.* (1997) ont réalisé une étude sur un troupeau de vaches en période de lactation, en Afrique du Sud, infesté par *Boophilus decoloratus*, *Hyalomma marginatum rufipes*, *Rhipicephalus evertsi evertsi* et *Otobius megnini*, qu'ils ont mis en contact avec des poules pendant

trois heures. Chaque poule a ingurgité en moyenne 28,81 tiques. Cette étude confirme que les poules sont des prédateurs naturels des tiques du bétail qui peuvent être utiles dans le contrôle de la population de tiques notamment dans les élevages des communautés pauvres d'Afrique du Sud. Cependant il n'a pas été démontré que ces oiseaux et volailles se nourrissent de tous les stades de tiques, autres qu'adultes, ce qui limite leur impact sur la population parasitaire.

Certains insectes comme certaines espèces de fourmis sont aussi capables de consommer de grandes quantités de tiques. Des guêpes parasitoïdes (*Hymenoptera encyrtidae*), des araignées et des acariens entomophages, des champignons parasites entomopathogènes, des nématodes, voire des lézards et des amphibiens s'attaquent aux tiques (Samish, 2000 et Samish et Rehacek, 1999).

La prévention repose aussi sur la gestion de l'environnement. Le but de cette gestion est de limiter les habitats naturels de tiques autour des zones de pâturage (Stafford, 2007). Il faut faire pâturer le bétail dans des zones dégagées au soleil, peu humides, éloignées de buissons, de végétations denses et de forêts. Il est aussi nécessaire de limiter les contacts avec la faune sauvage, réservoir naturel des tiques, comme les cervidés, les rongeurs ou les oiseaux. Il est possible de poser de grands grillages pour les cerfs.

Les insecticides et acaricides doivent être appliqués aussi dans l'environnement mais à des doses, des moments et des endroits bien choisis. Il est préférable de les appliquer lors du pic de population de tiques, et dans des zones restreintes, correspondant à des habitats naturels des tiques, proches des zones de pâturage.

Une bonne solution est de réaliser une rotation sur les champs entre le pâturage pour le bétail et les cultures, ce qui aide à casser le cycle de la tique. Il est aussi nécessaire, si la zone est infestée, de ne pas faire pâturer les animaux lors de la période de plus grande activité des tiques, notamment lorsqu'il s'agit de jeunes animaux qui n'ont jamais été pré-exposés.

Bilan : Étude clinique de la paralysie à tiques

- La paralysie à tique est une paralysie ascendante flasque, débutant au niveau des membres postérieurs et remontant vers les antérieurs. Les symptômes généraux observés sont notamment une anorexie par impossibilité de déplacement, de préhension et de mastication, mais aussi une insuffisance respiratoire par paralysie progressive des muscles respiratoires. En l'absence de traitement, la mort peut survenir par hypoxie cérébrale.

- L'examen neurologique des bovins atteints révèle une baisse à disparition des réflexes anal, périnéal et de la queue, des réflexes de retrait des membres postérieurs puis antérieurs, une proprioception altérée, ainsi qu'une ataxie, une parésie, une paraparésie ou une tétraparésie.

- La récupération, après traitement par étiquage précoce, est complète et souvent rapide si aucun symptôme respiratoire n'est détecté. Le traitement permet ainsi souvent le diagnostic.

- Le diagnostic différentiel de paralysie à tique comprend principalement, en zone tempérée, le botulisme, le tétanos, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie.

- La lutte contre la paralysie à tique se fait par une lutte contre les tiques : utilisation d'acaricides dans l'environnement et sur l'animal, étiquage, la gestion intégrée de l'environnement et des zones d'habitat naturel des tiques.

8 Étude de la gestion d'un cas suspect de paralysie en élevage bovin français (avril 2010)

Face à un cas de paralysie de groupe, dans un élevage infesté par des tiques, le clinicien qui suspecte une paralysie à tiques se doit de suivre une démarche diagnostique appropriée. Nous allons la décrire dans cette partie, à l'aide d'un cas exemple, géré par le Professeur Y. Millemann et le Professeur Tessier en 2010.

Comment suspecter un cas de paralysie à tiques chez les ruminants ?

Comment réaliser un diagnostic ?

Comment gérer le traitement et la prophylaxie du troupeau infecté ?

En premier lieu, il faut bien relever la typologie de l'élevage : espèces élevées, alimentation et son stockage, pâturage en extérieur ou non, plan de déparasitage ?

En avril 2010, Mr Millemann et Mr Tessier, sont appelés pour réaliser une visite dans un élevage du département du Loiret. Il s'agit d'un élevage bovin allaitant d'une centaine d'animaux. La surface agricole utile (SAU) est composée intégralement de prairies permanentes. Aucune autre espèce n'est élevée dans l'exploitation. Les bovins sont en pâturage toute l'année, l'alimentation est composée de l'herbe des pâtures et de foin qui est en partie stocké à l'extérieur sans abri (de l'orge est ajouté à la ration en hiver). La saison des vêlages se déroule entre le mois de mars et le mois de juin. Un plan de déparasitage existe : administration annuelle d'ivermectine et d'oxyclozanide. Aucun déparasitage externe systématique n'est réalisé.

Puis, le clinicien doit bien cerner le problème d'élevage, relever l'anamnèse et les commémoratifs détaillés.

La mortalité est élevée dans cet élevage, surtout pour l'année 2009 où elle atteint 36,67%. Ce sont des cas de paralysie atypiques qui ont fait augmenter cette mortalité : une cinquantaine d'animaux seraient morts suite à une paralysie sur un an et demi à deux ans. Tous les âges sont concernés, même les adultes, ainsi que les différentes races présentes (Charolais, Limousines, Croisées). L'éleveur a retrouvé de nombreuses tiques sur de nombreux animaux. Un cheval appartenant au même propriétaire a été traité pour une borréliose en avril 2009.

Les animaux touchés présentaient une atteinte locomotrice avec des difficultés de déplacement. Il s'agissait de deux entités différentes. Certains animaux présentaient une « affection circonscrite à l'appareil locomoteur au sens strict » : la borréliose, maladie transmissible par les tiques a été confirmée sur trois animaux différents à trois reprises. De plus, six animaux ont été diagnostiqués positifs à l'ehrlichiose.

D'autres animaux, par contre, présentaient une affection qui semble être « d'ordre neurologique ». L'éleveur décrit en effet « une paralysie ascendante débutant par le train postérieur puis gagnant les antérieurs » et se terminant par la mort, qu'elle soit naturelle ou assistée, des animaux.

L'éleveur fait remarquer qu'il a ramassé l'année passée un oiseau paralysé infesté de tiques gorgées.

La suite de la démarche est la réalisation d'un diagnostic différentiel de la paralysie flasque ascendante (voir le diagnostic différentiel décrit au début de cette partie).

Dans ce cas, voici le diagnostic différentiel qui a été réalisé :

Le botulisme est le premier agent à rechercher, même s'il ne donne pas vraiment une paralysie progressive,

Le tétanos produit une paralysie tonique,

La paralysie progressive du charolais, mais ici tous les âges et toutes les races sont affectés.

L'hypothèse génétique peut être écartée ici après analyse généalogique des animaux,

La paralysie à tiques n'est pas décrite en France. Ici, la découverte des tiques en septembre 2009 a amené à l'utilisation d'un traitement insecticide sur tous les animaux et à les rentrer tous à l'abri. Une amélioration a été notée. Le jour de la visite, les tiques observées sur l'une des vaches étaient toutes du genre *Ixodes*, réputé pour avoir le caractère paralysant.

Enfin, il faut conseiller un traitement anti-parasitaire adapté ainsi que des mesures de prophylaxie.

Dans ce cas, la forte suspicion de paralysie à tiques, ainsi que l'existence d'anticorps dirigés contre *Ehrlichia* ou *Borrelia*, ont mené les cliniciens à prescrire des anti-parasitaires externes, la fluméthrine en pour on (Bayticol ®, délai d'attente de 0 jour et indiquée pour les tiques dont le genre *Ixodes* retrouvé à tous les stades dans l'élevage lors de la visite). Le traitement sera à renouveler mensuellement pendant la période d'activité des tiques. La mise en place d'une rotation des pâtures avec mise en culture pendant deux à trois ans pour éradiquer les tiques de la zone est conseillée, ainsi que l'installation de clôtures électriques pour limiter les contacts avec la faune sauvage et les tiques. Il est vivement conseillé, en cas de réapparition des symptômes, de prélever les tiques sur les animaux afin de les faire identifier.

La mise en place du traitement par anti-parasitaires externes a permis dans ce cas, la disparition de symptômes de paralysie, de borréliose et d'ehrlichiose l'année suivante.

Nous avons donc décrit les principales tiques paralysantes dans le monde, leur anatomie, leur cycle biologique, leur localisation, ainsi que le syndrome paralysie : symptômes observés, évolution, méthodes de diagnostic, traitement, pronostic. Nous allons donc maintenant, à la lumière des recherches scientifiques achevées ou en cours, tenter de répondre à certaines questions permettant de comprendre ce syndrome : quelle en est l'étiologie ? Quelle est la pathogénie ? Y a-t-il de nouvelles pistes thérapeutiques investiguées ? Ce syndrome est-il en expansion dans le monde ?

TROISIÈME PARTIE : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR CE SYNDROME

1 Historique

1.1 Découverte de la paralysie à tiques

La paralysie due aux morsures de tiques est reconnue comme une entité pathologique depuis la fin du XIX^{ème} siècle. Elle fait des victimes notamment en Amérique du Nord et en Australie, où les recherches commencent alors. La paralysie fut associée aux morsures de tiques, lorsque l'on se rendit compte qu'il y avait souvent beaucoup de tiques sur les animaux ou enfants atteints, et que le retrait de la tique permettait un rétablissement complet en quelques jours dans la plupart des cas (Michael et Felz, 2000). Au départ, le rôle prépondérant de vecteur d'agents infectieux porté par les tiques laissait penser à une origine infectieuse de la paralysie. La tique paralysante australienne, *I. holocyclus*, a été scientifiquement identifiée pour la première fois en 1899 par Neumann dont elle porte le nom. Les différentes tentatives d'identification d'un éventuel pathogène porté par la tique, notamment par Hadwen en 1913 (Cooper, 1976), ont été infructueuses.

Selon Cooper (1976), Ross et Clunies ont démontré en premier en 1926 que des extraits de glandes salivaires de tiques injectés à des souris et à des chiens, peuvent provoquer une paralysie ascendante. Il a alors fallu démontrer que le pouvoir paralysant provient de la salive même des tiques, ce qui a été réalisé par Stone *et al.* (1983). Dans cette étude, des femelles *I. holocyclus* partiellement gorgées durant quatre jours sur des souris sont artificiellement attachées sur des membranes qui font office de milieu de culture permettant le gorgement (à base de sang de fœtus de veaux). Le matériel de gorgement est ensuite récupéré et, après concentration, injecté à des souris : il provoque une paralysie identique à celle provoquée par les extraits de glandes salivaires.

Pour ce qui est de la toxine de *Dermacentor andersoni*, selon Michael et Felz (2000), c'est Seymour Hadwen qui a le premier fait le lien entre l'engorgement d'une tique *D. venustus* (ancien nom de *D. andersoni*) et la paralysie. Il a été, en 1913, missionné par le Ministère de l'Agriculture canadien, pour expliquer les nombreux cas de paralysie printanière des moutons. C'est en retirant une tique sur un mouton paralysé et en observant sa guérison rapide et totale, qu'il a suspecté l'action d'une substance toxique sécrétée par la tique. L'inoculation à des agneaux et à des cochons d'inde, de sang et d'homogénats de tissus d'agneaux paralysés, ainsi que d'homogénats de tiques paralysantes à jeun ou non, n'a mis en évidence aucune présence d'agent infectieux, ce qui lui a permis de privilégier la thèse de la toxine (Cooper, 1976).

Il en a tiré trois conjectures qui ont été confirmées par les études scientifiques ultérieures :

- le syndrome paralysie est lié au parasitisme par *D. andersoni* femelle ayant eu un repas sanguin d'en moyenne 6,5 jours sur son hôte,
- la tique paralysante injecterait une "toxine",
- et l'évolution des symptômes est rapide et prévisible, et réversible.

1.2 Mise en évidence d'une substance toxique paralysante chez *I. holocyclus*

Grattan-Smith *et al.* (1997) attribuent, comme la plupart des auteurs, à Clunies Ross la première preuve définitive que la paralysie à tique est due, chez *I. holocyclus*, à une toxine sécrétée par la tique elle-même, en 1926. Il a montré qu'une émulsion préparée à partir de glandes salivaires de cette espèce de tiques peut paralyser une souris après injection. Ce n'est ensuite pas avant 1966 et les expériences de Kaire, que la connaissance de la toxine a évolué. Kaire a réussi à obtenir une toxine partiellement purifiée en homogénéisant 350 à 400 tiques *I. holocyclus* gorgées sur des chiens pour produire du sérum hyper-immun, celui-ci permettant, par une technique de chromatographie sur une cellulose, d'extraire la substance paralysante de la salive des tiques, en se fixant sur celle-ci, par la réaction antigène-anticorps. La toxine s'est révélée être hydrosoluble (Cooper, 1976), détruite à 100°C en 15 minutes, mais résistait à 75°C pendant 10 minutes. Elle a été décrite comme stable dans l'acide chlorhydrique à un pH de 3 et dans la soude à un pH de 9. Un traitement de la fraction active par la papaïne l'a rendue hydrolysable. Ces premières découvertes laissent penser à une origine protéique de la substance paralysante.

Le délai entre le début du parasitisme par la tique et l'apparition des premiers symptômes de paralysie, qui est de 4 à 5 jours, est constant sur toutes les espèces et tous les âges, il a été relié à la période de gorgement rapide des tiques, ce qui laisse penser que c'est aussi pendant cette période que la tique secréterait la plus grande quantité de toxine.

Il a donc été montré que la toxine paralysante d'*I. holocyclus* provient des glandes salivaires des tiques, et est sécrétée dans la salive lors du repas sanguin. Les recherches se sont ensuite concentrées sur l'identification des cellules sécrétrices de la toxine, la composition de cette toxine, et ceci pour chacun des genres reconnus paralysants, afin de comparer ces toxines, leur composition et leur mode d'action dans l'organisme de l'hôte.

2 Origine, description et propriétés des neurotoxines

2.1 Les cellules sécrétrices de la neurotoxine d'*I. holocyclus* : cellules granulaires type « b » des glandes salivaires

Binnington et Stone (1981) ont étudié les modifications morphologiques et quantitatives des toxines des glandes salivaires de la tique *I. holocyclus* lors du repas sanguin, afin d'émettre des hypothèses sur la provenance de cette toxine. Chez la femelle, il y a trois types d'acini qui ont une distribution spatiale caractéristique dans la glande salivaire (se reporter à la figure 9 en première partie de cet exposé). Les acini I, ou agranulaires, sont connectés directement aux principaux conduits salivaires, les acini II aussi ou *via* de courts conduits lobulés. Les acini III quant à eux, ont une position plus distale et sont connectés par de plus longs conduits lobulés. Les figures 29 à 36 ci-après, issues de Binnington et Stone (1981), sont des photographies au microscope électronique de lamelles de ces acini. Les acini II et III possèdent des cellules granulaires.

Par des méthodes de colorations différentes (décrites dans le tableau 9 ci-dessous), les auteurs ont recherché la présence de protéines, de glycoprotéines, de lipoprotéines, de tryptophane, de tyrosine, d'estérases non spécifiques dans l'ensemble de ces cellules. Le but de ces colorations étant de pouvoir émettre des hypothèses sur la nature de la toxine.

Tableau 9 : Colorations histologiques utilisées par Binnington et Stone (1981),
Molécules mises en évidence et types cellulaires réagissant positivement.

Méthode de coloration histologique	Molécules mises en évidence	Types cellulaires positifs
Bleu de mercuryl-bromophénol	Protéines	Tous
PAS (Acide Périodique de Schiff)	Glycoprotéines et glycogène	Tous mais intensités variables
Bleu alcian	Acide mucopolysaccharide	Aucun
Noir sudan	Lipoprotéines	Aucun
Xanthidrol	Tryptophane	Aucun
Nitroso/naphtal	Tyrosine	Tous
5-bromoindoxyl acétate	Estérases non spécifiques	Cellules « a » des acini II

Voici leurs résultats :

Les cellules agranulaires des acini I possèdent un cytoplasme agranulaire fibrillaire avec deux ou trois noyaux, elles sont similaires aux acini des autres tiques *Ixodides*. Les cellules agranulaires des acini II et III sont appelées « cellules d'eau » (water cells), et sont présentes chez toutes les femelles à jeun ou au début du repas, mais détectables uniquement par leur noyau. Après gorgement, par contre, on observe une augmentation du volume du cytoplasme par rapport à celui du noyau, et les canalicules inter-cellulaires deviennent apparents.

Dans les acini II, les cellules granulaires de type « a » occupent, chez la femelle à jeun, la plupart du volume. On y trouve des granules de 1 à 2 µm de diamètre, de taille et d'intensité de

coloration variables selon la localisation dans la cellule, allant croissant de basal à apical. Ils contiennent des glycoprotéines. Au pôle basal de la cellule, on détecte une plus grande activité des estérases non spécifiques. On n'observe pas de modification discernable sur ce type de cellules durant les 24 premières heures de l'attachement. Après 48 heures, on trouve de pâles granules entourés de cytoplasme avec une activité intense des estérases au niveau du pôle basal, au niveau du pôle apical, les granules de glycoprotéines sont plus petits et proches. La cellule a donc commencé à libérer des granules après 24 à 48 h. Après 72 h, le cytoplasme basal semble moins dense, les granules apicaux sont de même aspect, il semble y avoir un ralentissement de l'activité de synthèse.

De manière générale, les cellules agranulaires ne semblent pas être à l'origine de la toxine paralysante, car elles sont présentes et identiques chez toutes les tiques. Les cellules granulaires de type « a », qui présentent une activité de synthèse protéique dans les 48 premières heures du gorgement, suivie d'une régression des granules, ne sont pas non plus de bonnes candidates à la synthèse de la toxine paralysante, qui n'apparaît qu'à partir de 4 à 5 jours de gorgement. Il faut donc étudier plus en détail l'évolution de l'activité de synthèse et de sécrétion des cellules granulaires de type « b », « d » et « e ». Le tableau 10 ci-dessous résume les modifications histologiques de ces différents types cellulaires des glandes salivaires d'*I. holocyclus*, observés par Binnington et Stone (1981) en fonction de l'avancement du gorgement. Y sont récapitulées aussi les colorations positives observées, qui indiquent la nature des molécules synthétisées par chaque type cellulaire.

Tableau 10 : Modifications histologiques des différents types cellulaires et de leur coloration en fonction de l'avancement du gorgement, chez *I. holocyclus* (résultats de Binnington et Stone, 1981)

Type cellulaire (cellules granulaires)	Modifications morphologiques en fonction de la durée du repas sanguin				
	A jeun	12 -24 h	48 h	72 h – 96 h	120 h
Type « a », acini II	<p>- Occupent la plupart du volume des acini II</p> <p>- Granules de 1 à 2 µm de diamètre, augmentation de la taille et de la coloration PAS (Acide Périodique de Schiff) positive du pôle basal vers le pôle apical</p> <p>Voir figure 29 ci-après</p>	<p>Pas de modification discernable</p>	<p>- Pôle basal : présence de granules pâles au PAS, entourées de cytoplasme d'activité estérasique intense</p> <p>- Pôle apical : granules plus petites et rapprochées</p> <p>Voir figure 30 ci-après</p> <p>=> Libération de granules après 24-48 heures</p>	<p>- Pas de modification du pôle apical</p> <p>- Pôle basal moins dense</p> <p>- Idem jusqu'à 96 h</p> <p>Voir figure 31 ci-après</p> <p>=> L'activité de synthèse serait ralentie à partir de 72 h</p>	<p>A partir de 96 h et plus, la taille des cellules augmente et la densité des granules est constante</p> <p>Voir figure 32 ci-après</p>

Tableau 10 : Suite

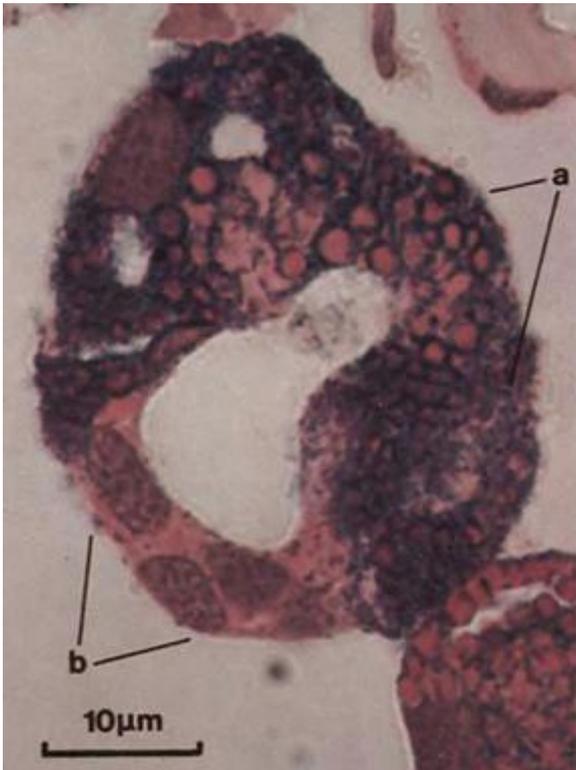
Type cellulaire (cellules granulaires)	Modifications morphologiques en fonction de la durée du repas sanguin				
	A jeun	12 -24 h	48 h	72 h – 96 h	120 h
Type « b », acini II	<p>Présence de quelques granules d'1 µm de diamètre, roses au PAS, avec un centre plus pâle que le cortex</p> <p>Voir figure 29 ci-après</p>	<p>- Augmentation du volume cytoplasmique et nucléaire - Granules moins bien définis Après 24 h : - Augmentation du volume nucléaire - Granules coalescents en une masse apicale</p>	<p>- Occupent la moitié du volume de l'acinus, augmentation de la taille du cytoplasme avec peu de granules PAS positifs</p> <p>Voir figure 31 ci-après</p> <p>=> Capacité de synthèse de matériel en augmentation Voir figure 29 ci-après</p>	<p>- Accumulation de petits granules à l'apex et incorporation du matériel</p> <p>Voir figure 32 ci - après</p>	<p>- Quantité de granules à l'apex en augmentation jusqu'à 120 h</p>
Type « d », acini III	<p>Présence de larges granules de 4-5 µm de diamètre, roses foncés au PAS</p> <p>Voir figure 33 ci-après</p>	<p>- Diminution du nombre de granules, remplacés par des vacuoles</p> <p>Voir figure 34 ci-après</p> <p>=> Cellules contenant des glycoprotéines stockées avant attachement et largement sécrétées dans les 12 à 24 premières heures.</p>	<p>De 24 à 48h : cytoplames surtout composés de vacuoles</p>	<p>- Diminution du volume cellulaire - Puis diminution du nombre de granules et apparition de noyaux pictoniques à 120 h</p> <p>Voir figures 35 et 36 ci-après</p> <p>=> Après 48 heures, les cellules « d » ne fonctionnent probablement plus (synthèse et sécrétion interrompues), puis entament un processus d'apoptose suggéré par l'apparition de noyaux pictoniques à partir de 120 heures.</p>	

Tableau 10 : Suite

Type cellulaire (cellules granulaires)	Modifications morphologiques en fonction de la durée du repas sanguin				
	A jeun	12 -24 h	48 h	72 h – 96 h	120 h
Type « e », acini III	<p>Granules plus petits que dans les cellules « d » (environ 3 µm de diamètre), roses pâles au PAS</p> <p>Voir figure 33 ci-après</p>	<p>Cytoplasmes presque dépourvus de granules et présence de petites vacuoles</p> <p>Voir figure 34 ci-après</p>	<p>Cellules aplaties</p> <p>Voir figure 35 ci-après</p>	<p>Cellules de plus en plus aplaties, les cytoplasmes prennent une apparence vacuolisée et spongieuse, les noyaux sont pictoniques</p> <p>Voir figure 36 ci-après</p> <p>=> Comme les cellules « d », les cellules « e » contiennent du matériel stocké et sécrété dans les 12 à 24 premières heures</p>	

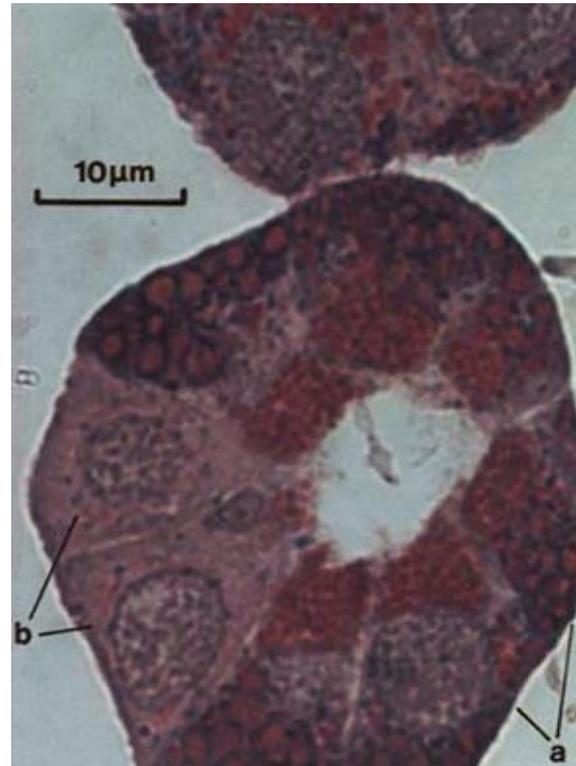
Les figures 29 à 36 ci-après sont issues de Binnington et Stone (1981). Les types cellulaires sont fléchés et indiqués avec leur lettre respective.

Figure 29 : Acinus II de tique femelle à jeun



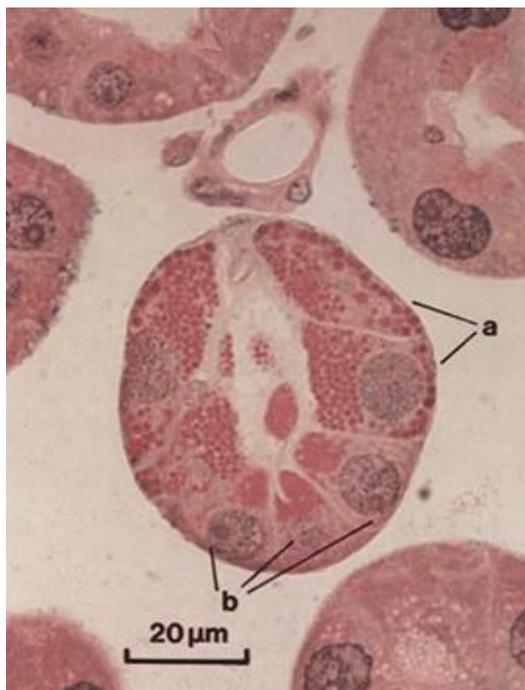
Les granules des cellules « a » sont larges et entourés de cytoplasme à forte activité esthérasique non spécifique.

Figure 30 : Acinus II après 48 h de gorgement



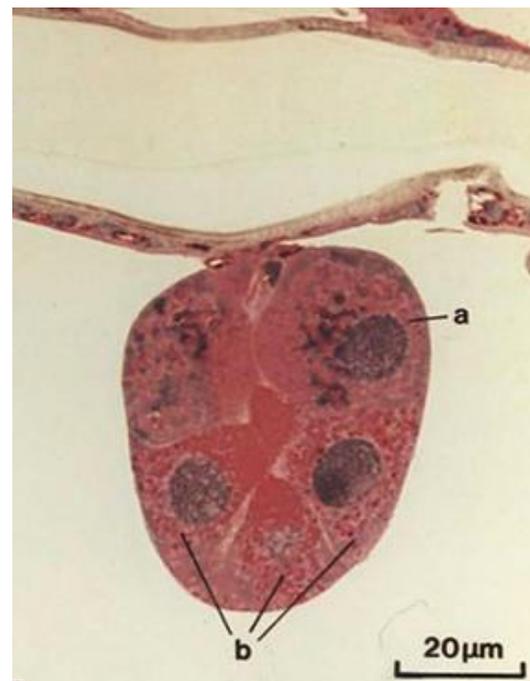
Le pôle apical des cellules « a » est rempli de petits granules PAS positifs (roses). Le cytoplasme ainsi que le noyau des cellules « b » sont élargis mais ne présentent pas de granules.

Figure 31 : Acini II après 72 h de gorgement



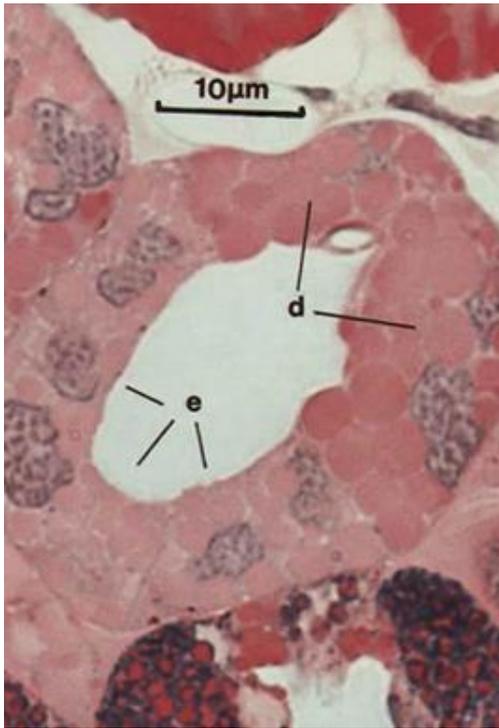
Le cytoplasme apical des cellules « b » contient des granules PAS positifs.

Figure 32 : Acini II après 120 h de gorgement



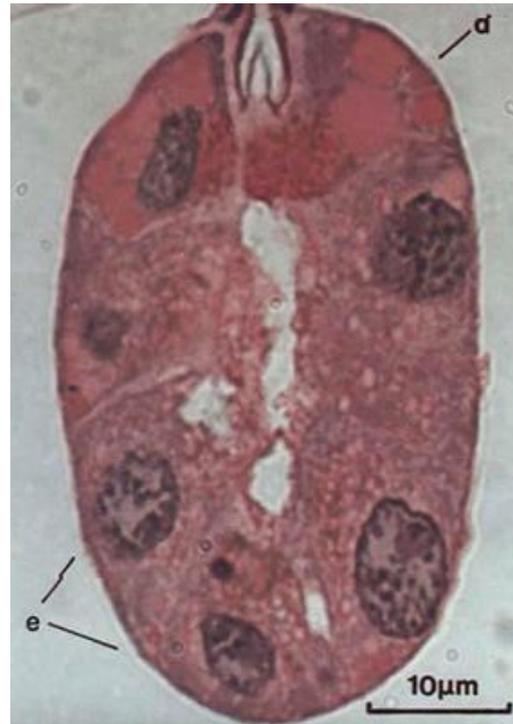
Les cellules « b » sont plus larges qu'à 72 h et la coloration des granules est plus intense.

Figure 33 : Acini III de tique femelle à jeun



Les cellules « d » et « e » contiennent toutes deux des granules PAS positifs.

Figure 34 : Acini III après 12 h de gorgement



Les cellules « e » ont rapidement et massivement perdues leurs granules, les cellules « d » présentent aussi une importante réduction du nombre de granules.

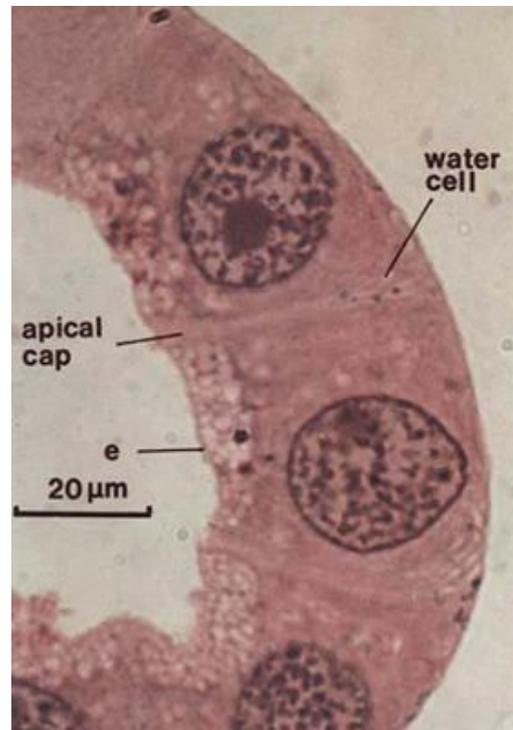
Figure 35 : Acini III après 72 h de gorgement



L'acinus est complètement dépourvu de granules, il y a un début de développement de « cellules d'eau », c'est-à-dire vacuolisées.

Légende : « apical cap = pôle apical,
« water cell » = cellule d'eau

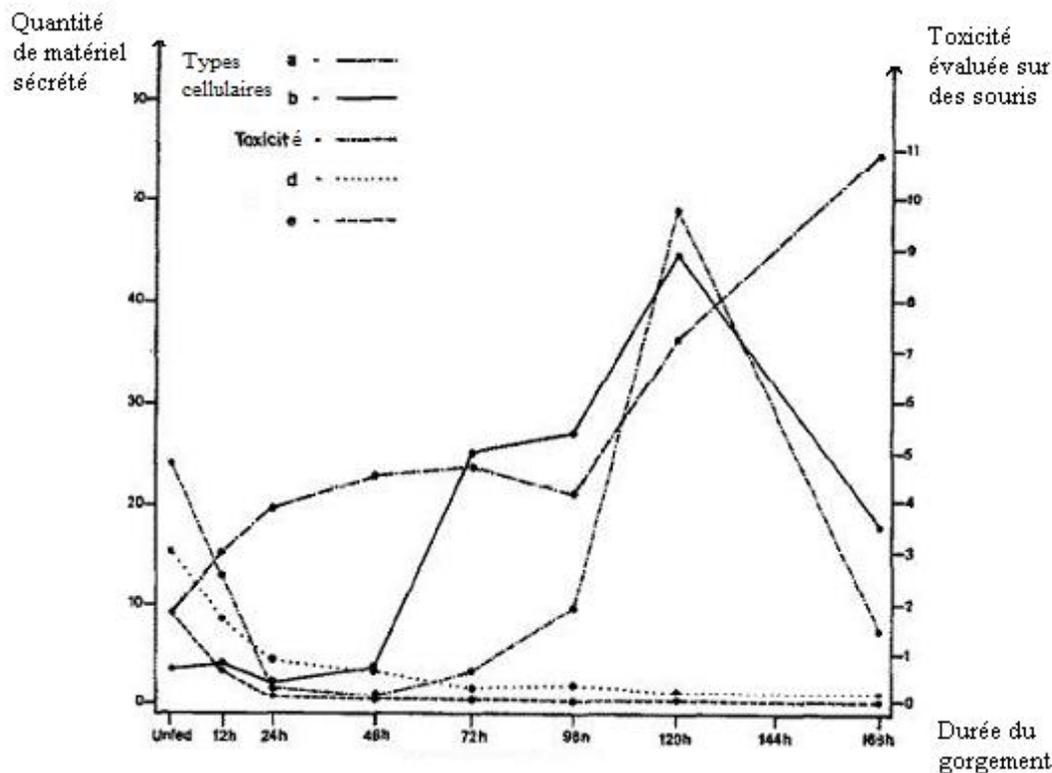
Figure 36 : Acini III après 120 h de gorgement



Les « cellules d'eau », vasculisées voient leur volume augmenter, et des canalicules se développent.

Les auteurs ont ensuite étudié la relation entre les changements histologiques observés et la toxicité du contenu des glandes salivaires, en injectant en intra-péritonéale, des homogénats de glandes de tiques plus ou moins nourries dans des souris, voir figure 37 ci-après.

Figure 37 : Évolution de la densité des granules et de la taille des cellules, ainsi que de la toxicité, avec le stade de gorgement de la tique, issue de Binnington et Stone (1981)



Les différentes courbes illustrent les relations entre l'activité de synthèse et de sécrétion des granules et la toxicité des différents types cellulaires en fonction de l'avancement du repas sanguin (en abscisse). Les prélèvements proviennent d'homogénats de glandes salivaires prélevées sur des femelles I. holocyclus ayant reçu des repas sanguins de durées différentes. La quantité de matériel sécrété, représentée en ordonnée à gauche, est calculée à l'aide de cette formule : distance entre la base et l'apex de la cellule (μm) x largeur de la base de la cellule (μm) x densité estimée des granules cytoplasmiques (échelle de 0 à 4+). Chaque point des courbes représente une moyenne de 3 tiques au minimum. La toxicité, représentée en ordonnée à droite, est exprimée en SPDs (dose standard paralysante, « standard paralyzing dose ») par glande.

Chez les tiques femelles à jeun, la toxicité des glandes est présente mais elle est perdue après un court repas : il y a disparition des cellules « d » et « e ». Les glandes redeviennent toxiques après 72 h de repas pour atteindre un pic à 120 h puis la toxicité diminue à nouveau. Binnington et Stone (1981) pensent que les cellules « a » doivent sécréter peu de toxines car elles contiennent beaucoup de matériel à 24-72 h et qu'il y a une baisse légère de leur excrétion de 72 à 96 h, au moment où les glandes salivaires sont toxiques. Par contre, les cellules « b » montrent une augmentation importante de leur matériel sécrétoire à 72 h avec un maximum à 120 h, ce qui coïncide le mieux avec le changement de toxicité. Ce seraient donc les acini III qui seraient responsables, par leurs cellules granulaires, des effets toxiques des tiques femelles non nourries. Les cellules type « b » seraient la source probable de la toxine après 72 h car les symptômes sont les plus sévères quand ces cellules ont le plus de granules.

La toxine semble être une glycoprotéine car la fraction la plus paralysante des homogénats de glandes salivaires est PAS positive, c'est-à-dire composée de glycoprotéines ou de glycogène (mais celui-ci n'a pas d'activité neurotoxique).

Goodger *et al.* (1995), ont découvert que les lavages de la surface des cuticules de femelles *Ixodes holocyclus* après gorgement et détachement de la tique de son hôte, contiennent deux toxines. L'une est jaunâtre, de faible poids moléculaire et entraîne la mort rapide des souris à la dose de 25 mg/kg, elle est sécrétée après le détachement de la tique. L'autre a des propriétés paralysantes, son poids moléculaire est de 55 kDa, elle possède des similarités avec la toxine paralysante présente dans la salive des tiques, et induit le même syndrome typique de paralysie flasque ascendante. Son effet est moins sévère chez les souris ayant reçu une injection de sérum anti-paralysie à tiques. Ils en ont donc conclu que la toxine paralysante est soit sécrétée par les glandes du derme (évoquées en première partie), en parallèle des glandes salivaires, soit uniquement sécrétée par les glandes salivaires et se répand, à la fin de l'engorgement, de la lésion dermique à la surface de la cuticule de la tique.

2.2 Les neurotoxines, propriétés chimiques

La première tentative de purification de la neurotoxine d'*I. holocyclus* a isolé un complexe protéique de haut poids moléculaire, compris entre 40 et 80 kDa (Masina et Broady, 1999). En 1992, Thurn, Gooley et Broady ont purifié la toxine qui s'est révélée avoir un poids moléculaire de 5 kDa (ce qui est en désaccord avec les études précédentes, cf Goodray, 1995), et une capacité à se lier à des synaptosomes de rat de manière température-dépendante (Mans *et al.*, 2004). Il a aussi été démontré qu'il existe trois différents isoformes de l'holocyclotoxine (HT) : HT-1, HT-2 et HT-3. Masina et Broady (1999), ont récemment cloné le gène de l'holocyclotoxine : la séquence comprend un peptide, des codons « starts » et « stop », un signal de poly-adénylation et une queue polyA. La masse moléculaire du trimère protéique est de 5,9 kDa et forme une séquence d'environ 50 acides aminés. La séquence suggère des homologies structurales avec des séquences connues de neurotoxines de scorpions et d'araignées, ce qui laisse imaginer une origine phylogénétique proche. Les auteurs pensent que ces trois isoformes seraient reliées et pourraient ne représenter que des modifications post-traductionnelles différentes de la même molécule.

Mans *et al* (2004), ont publié dans la base de données Genbank (voire figure 38 ci-après), leur séquençage d'HT-1, il s'agit d'une séquence de l'ARNm, de 72 acides aminés, et de 7 834 Da.

Figure 38 : Séquence d'HT-1, selon Mans *et al.* (2004)

Protein attributes

Sequence length	72 AA
Sequence status	Complete.
Protein existence	Predicted

Sequences

Sequence	Length	Mass (Da)	Tools
<input type="checkbox"/> Q5UB45 [UniParc]. Last modified December 7, 2004. Version 1. Checksum: 5D880DBEE051AD7D	72	7,834	Blast <input type="button" value="go"/>

```

      1Q      2Q      3Q      4Q      5Q      6Q
MSKVITVFIG ALVLLLLLIEN GFSCITNPGKK RCNAKCSTHC DCKDGPTHNF GAGPVQCKKC

      7Q
TYQFKGEAYC KQ
    
```

[< Hide](#)

References

- [1] **"Sequence of a neurotoxin, HT-1 from the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*."**
 Masina S., Thurn M.J., Padula M., Broady K.W.
 Submitted (SEP-2004) to the EMBL/GenBank/DDDBJ databases
 Cited for: NUCLEOTIDE SEQUENCE.

Une neurotoxine de 68 kDa a été isolée des glandes salivaires de *R. evertsi evertsi* et aurait des épitopes en commun avec la toxine d'*A. walkerae* et d'*I. rubicundus* (Crause *et al.*, 1994). En effet, les auteurs ont montré à l'aide de Western Blot et de séquençage en acides aminés, qu'un anticorps monoclonal spécifique de la toxine de *R. evertsi evertsi*, reconnaît des molécules de même poids moléculaire issues des extraits de glandes salivaires d'*I. rubicundus* et de *R. evertsi evertsi*. De plus, cet anticorps monoclonal confère un certain degré de protection contre la paralysie à *A. walkerae* dans le cas de poulets de un jour infestés par ces dernières tiques.

Récemment, une toxine paralysante d'*A. walkerae* de poids moléculaire de 11 kDa a été isolée des glandes salivaires, ce qui contraste avec les découvertes précédentes de toxines de poids moléculaires compris entre 60 et 70 kDa. Les résultats de l'étude de Maritz *et al.* (2000), laissent penser que dans les conditions physiologiques, le pH et les concentrations ioniques permettent la formation de complexes hétérogènes de toxines.

Bilan intermédiaire :

- Les tiques paralysantes synthétisent des neurotoxines différentes mais *a priori* homologues, via leurs glandes salivaires. La sécrétion de ces neurotoxines est maximale à la fin du gorgement de la tique, à partir de 4 à 5 jours, et correspond à la phase de gorgement rapide.
- Chez *I. holocyclus*, il a été démontré que ce sont les cellules granulaires type « b » des acini III qui sécrètent l'holocyclotoxine.
- Les neurotoxines sont des composés protéiques de poids moléculaires différents. Pour l'holocyclotoxine les résultats des études diffèrent, allant de 5 kDa à 80 kDa, mais elles se rejoignent sur l'existence d'un trimère protéique paralysant composé de différents isoformes de la toxine.
- Les neurotoxines de *R. evertsi evertsi*, d'*A. walkerae* et d'*I. rubicundus* auraient des épitopes en commun, mais pas avec l'holocyclotoxine. Le poids moléculaire de la toxine de *R. evertsi evertsi* serait de 68 kDa, et de 11 kDa pour *A. walkerae*.

2.3 Pathogénie du syndrome

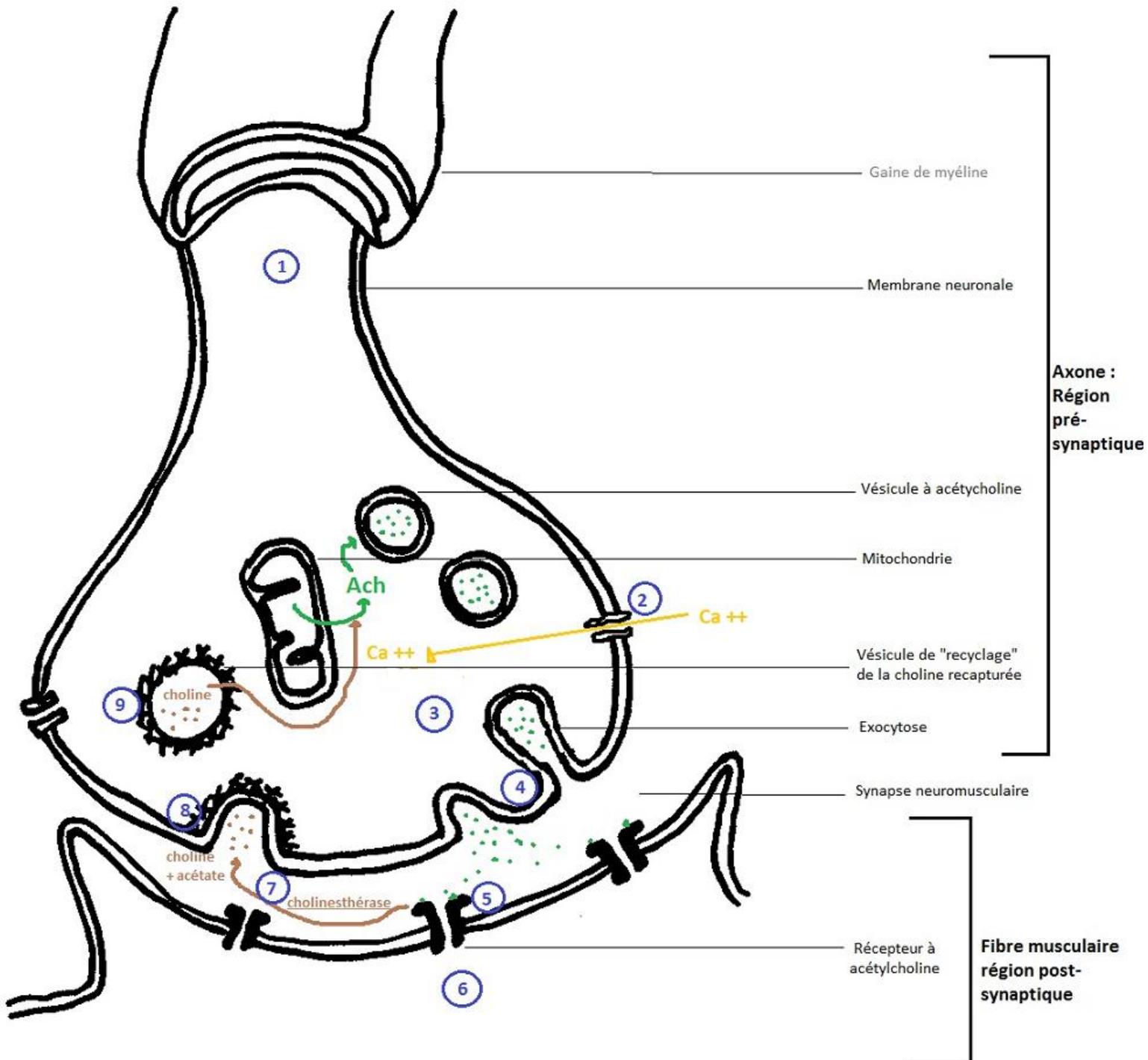
2.3.1 Quelques rappels de physiologie de la synapse neuromusculaire.

Les synapses sont des lieux de transmission d'information nerveuse d'une cellule à l'autre. La synapse neuromusculaire transmet le message nerveux du motoneurone aux fibres musculaires, c'est l'ensemble des contacts synaptiques entre l'arborisation terminale d'un axone moteur et une cellule musculaire striée (Samigullin *et al.*, 2005). Il s'agit d'une synapse chimique : il existe un espace entre les membranes des cellules, appelé fente synaptique. Le fonctionnement de la synapse nécessite un neurotransmetteur, molécule chimique, ici l'acétylcholine, transmettant l'information de la cellule pré-synaptique à la cellule post-synaptique. Voir la figure 39 ci-après pour le schéma explicatif du fonctionnement de la synapse, que nous allons décrire. Le neurotransmetteur est stocké dans des vésicules pré-synaptiques. L'influx nerveux est constitué d'une dépolarisation transitoire, locale et brève, de la membrane plasmique du neurone : c'est un potentiel d'action nerveux. Il code le message nerveux en fréquence, son amplitude étant constante. L'arrivée du potentiel d'action nerveux dans la partie terminale du motoneurone (1) provoque une ouverture des canaux calciques voltages-dépendants (2), une entrée d'ions calcium (3), ce qui déclenche l'exocytose des vésicules de neurotransmetteurs dans la fente synaptique (4). Les neurotransmetteurs peuvent alors aller se fixer sur les récepteurs spécifiques de la membrane post-synaptique ou membrane de la fibre musculaire (5). Dans le cas des synapses neuromusculaires, le neurotransmetteur est l'acétylcholine, il se fixe sur les récepteurs nicotiques spécifiques, qui laissent alors entrer les cations à travers la membrane (6), ce qui provoque une dépolarisation de la membrane qui forme un potentiel d'action musculaire. Il est ensuite dégradé dans la fente synaptique par l'acétylcholinestérase (7) et le produit de la dégradation est capté par la membrane de la terminaison nerveuse (8) pour être recyclé dans la synthèse d'acétylcholine (9) à partir d'acétylcoenzyme A synthétisé par les mitochondries. Le potentiel d'action musculaire se propage dans tout le sarcolème et provoque l'ouverture de canaux calciques et sodiques voltages dépendants. Il y a alors, après plusieurs procédés non développés ici, un afflux de calcium dans le milieu intracellulaire, ce qui provoque la contraction de la fibre musculaire.

La dégradation de l'acétylcholine est indispensable au bon fonctionnement de la synapse neuromusculaire, car celle-ci permet une libération des récepteurs nicotiniques et un recyclage de la choline, étapes indispensables à la réalisation du signal suivant.

Les facteurs qui interfèrent avec l'ouverture des canaux calciques voltages-dépendants, la libération d'acétylcholine, la fixation de l'acétylcholine sur son récepteur post-synaptique spécifique ou la dégradation de l'acétylcholine après stimulation post-synaptique provoquent un dysfonctionnement de la synapse neuromusculaire et donc des symptômes de faiblesse musculaire.

Figure 39 : Schéma du fonctionnement de la synapse neuromusculaire



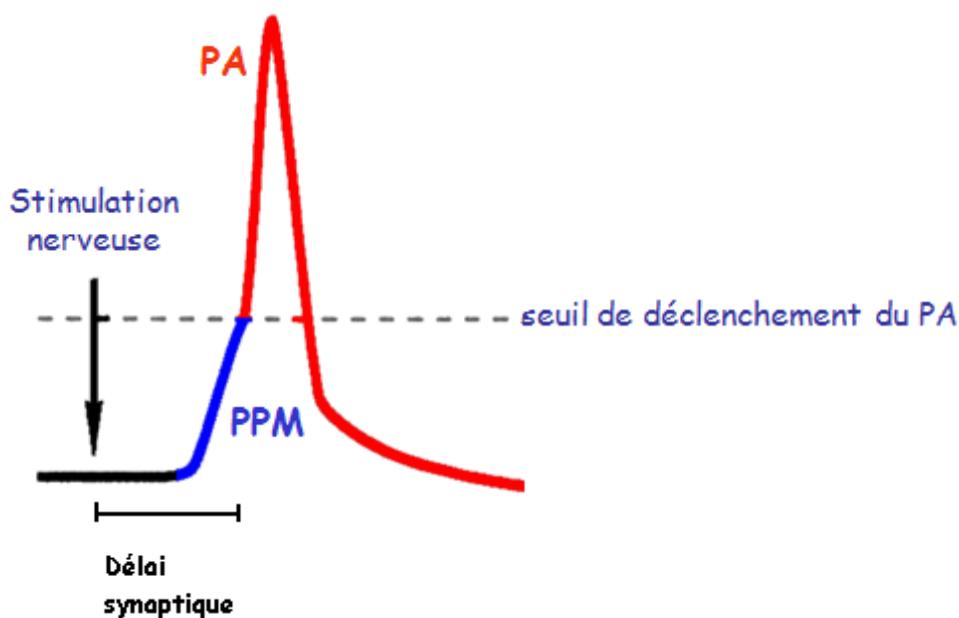
Légende : Ach = acétylcholine

La fixation de l'acétylcholine (Ach) sur le récepteur spécifique produit un potentiel de plaque motrice (PPM) sur lequel se greffe un potentiel d'action (PA) musculaire qui est dû à la dépolarisation membranaire provoquée, après activation du récepteur à acétylcholine, par l'ouverture du canal et l'entrée d'ions Na^+ (dépolarisation) et la sortie d'ions K^+ (repolarisation). Le PPM naît de l'action de l'activation par l'acétylcholine. L'amplitude du PPM dépend de la stimulation et donc du nombre de quanta d'acétylcholine, c'est-à-dire la fréquence des salves de PA qui code le signal. Au niveau de la membrane post synaptique, on peut enregistrer des potentiels miniatures de plaque motrice (mPPM), qui sont des dépolarisations spontanées, faibles, brèves et irrégulières lorsque la plaque motrice est au repos. Leur origine pharmacologique est la même que celle des PPM mais d'amplitude beaucoup plus faible. Elles sont engendrées par la libération spontanée de petites quantités d'Ach, appelées quanta.

Le potentiel d'action présynaptique libère environ 200 (à 2000 pour certaines synapses) quanta de neurotransmetteur au niveau de la plaque motrice, ce qui engendre des PPM à l'origine des PA.

Le temps écoulé entre l'arrivée du potentiel d'action au niveau de la terminaison présynaptique et le début du PPM est nommé délai synaptique (voir figure 40 ci-dessous). Pour la plupart des synapses périphériques ou centrales, le délai synaptique est d'environ 0,2 à 0,5 millisecondes.

Figure 40 : Schéma du PPM sur lequel se greffe un PA musculaire



Nous avons vu que l'ion Ca^{++} pénètre dans la terminaison nerveuse lorsqu'une dépolarisation arrive au niveau de cette terminaison, et permet, par un phénomène non encore totalement élucidé, de provoquer l'exocytose des vésicules de neurotransmetteurs. L'ion calcium joue donc un rôle prépondérant dans la transmission synaptique. Si on supprime l'ion Ca^{++} d'un milieu expérimental *in vitro*, les potentiels d'action présynaptiques ne libèrent plus la même quantité de quanta de neurotransmetteurs. La quantité de neurotransmetteur libérée dépend de la concentration en calcium dans le milieu. La présence de calcium est donc absolument nécessaire à la libération des quanta de neurotransmetteurs et donc à la transmission du message nerveux. Si l'on ajoute des ions Mg^{++} à la solution, on observe des effets similaires de ceux qui suivent la suppression des ions Ca^{++} . Il semble donc que les ions Mg^{++} entrent en compétition avec les ions Ca^{++} , les chassant des sites critiques (sites d'action ou sites d'entrée) de la membrane présynaptique. Puisque le rapport entre les quanta d'Ach libérés et la concentration de calcium extracellulaire est de 1 pour 4, on peut penser qu'il faut

au moins 4 ions Ca^{++} pour libérer un quantum. Dans le cas de la plaque motrice, des ions comme Mg^{++} empêchent l'entrée de Ca^{++} dans la terminaison, ils bloquent la sortie du transmetteur.

2.3.2 Mode d'action de la toxine d'*Ixodes holocyclus*

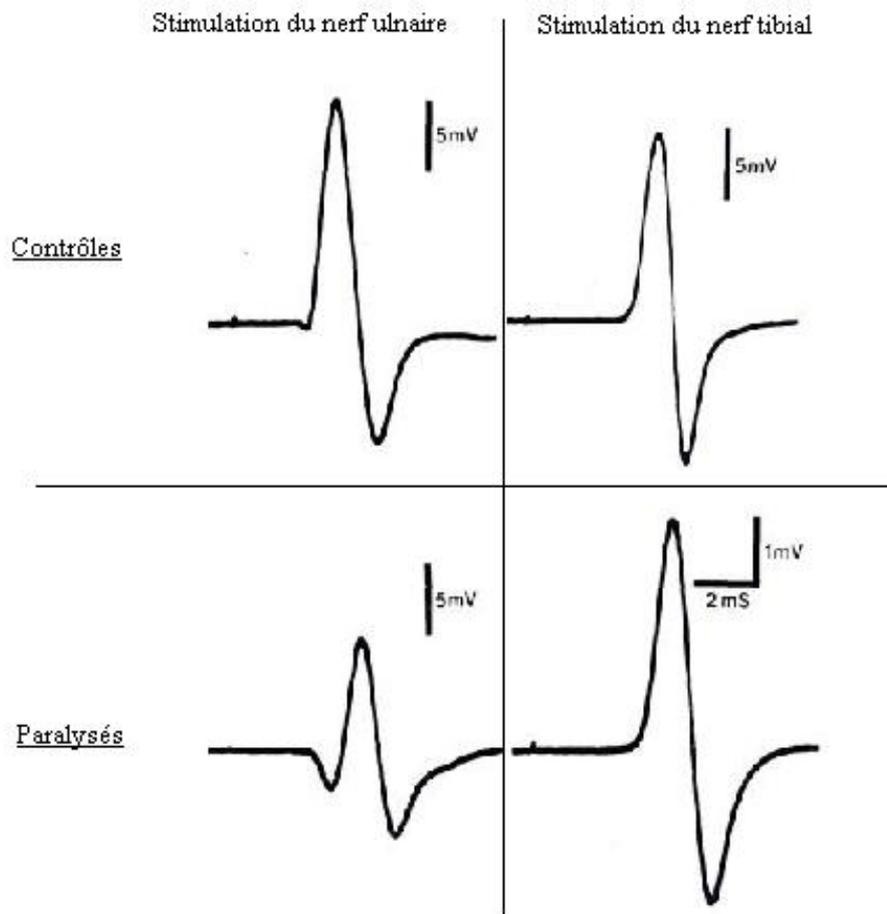
2.3.2.1 Action de l'holocyclotoxine sur la jonction neuromusculaire : blocage de la libération d'acétylcholine

Cooper (1976) a longuement étudié *I. holocyclus* et l'action de sa toxine, dans le cadre de la réalisation de sa thèse de PhD. Il décrit l'évolution des symptômes avec la paralysie chez des chiens artificiellement infestés par *I. holocyclus*. Il tente aussi, avec ses observations, d'expliquer l'action neurologique de la toxine sécrétée par la tique. Chez les chiens paralysés par *I. holocyclus*, la perte des réflexes périphériques peut être expliquée par une lésion de l'arc réflexe : les récepteurs à la douleur et à la tension, les nerfs sensitifs, les synapses spinales, le motoneurone, la jonction neuromusculaire ou les fibres musculaires elles-mêmes. Cependant les nocicepteurs et les nerfs sensoriels fonctionnent, ainsi que au moins certaines voies centrales. L'hypotonie musculaire observée de manière constante fait aussi plus penser à une lésion du motoneurone périphérique qu'à une lésion centrale. Selon Cooper (1976), toutes les manifestations neurologiques peuvent être expliquées par un effet de la toxine sur le motoneurone, les terminaisons nerveuses, la jonction neuromusculaire ou les fibres musculaires directement.

Au chapitre 4 de sa thèse, Cooper tente par une expérience de comprendre l'action de l'holocyclotoxine sur le motoneurone et la transmission synaptique. Il a étudié les nerfs tibiaux et ulnaires de chiens artificiellement infestés par *I. holocyclus* : le protocole expérimental a permis de mesurer la vitesse maximale de conduction nerveuse, l'amplitude du potentiel d'action musculaire et celle du potentiel d'action nerveux.

Chez les animaux sains, la stimulation des nerfs produit une réponse musculaire forte, elle est plus faible chez les animaux paralysés. Une faible contraction musculaire est toujours présente même dans les cas les plus sévères. Une réduction marquée et significative de l'amplitude des potentiels d'action musculaires des muscles tibiaux (proximaux) et ulnaires (distaux) chez les animaux paralysés par rapport aux témoins a été observée, mais cette réduction est plus importante pour les muscles ulnaires (voir figure 41 ci-après). Ceci est compatible avec la clinique qui décrit une paralysie ascendante.

Figure 41: Potentiels d'action musculaires du muscle inter-osseux de chiens, figure issue de Cooper (1976)



Attention, les potentiels d'action ne sont pas dessinés à la même échelle. Chez les chiens paralysés, l'axe des ordonnées est à l'échelle 1 cm pour 1 mV, il est de 1 cm pour 5 mV chez les individus contrôles.

Par contre, aucune modification significative des potentiels d'action nerveux ou de la vitesse maximale de conduction nerveuse n'a été démontrée chez les chiens paralysés.

La réduction de l'amplitude des potentiels d'action musculaires indique une réduction du nombre de fibres répondant à la stimulation nerveuse. Ceci peut-être dû à :

- l'incapacité de certaines fibres à propager l'impulsion, et donc à libérer de l'acétylcholine,
- la réduction de la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses même si elles sont traversées par un potentiel d'action nerveux,
- la baisse de l'effet de l'acétylcholine sur la membrane post synaptique,
- l'incapacité de certaines fibres musculaires à propager un potentiel d'action musculaire.

Au chapitre 6, Cooper étudie l'action de la toxine sur la jonction neuromusculaire puisque c'est là qu'il suspecte son effet. Le but est de déterminer si l'effet de la toxine est pré ou post synaptique et si possible d'en donner le mécanisme. Des expériences sur des préparations nerfs phréniques-muscles hémi diaphragmatiques prélevés sur des souris au préalable paralysées par *I. holocyclus* sont réalisées.

Les mPPM sont des dépolarisations spontanées de la membrane de la terminaison nerveuse suite à la libération spontanée d'une petite quantité d'Ach dans la fente synaptique. Les PPM (potentiels de

la plaque terminale ; « end-plate potentials »), sont quant à eux, des dépolarisations produites par la libération d'Ach suite à une stimulation nerveuse, et dans les conditions normales, présentent une amplitude suffisante pour générer une contraction musculaire. Cooper a découvert que l'amplitude des mPPM est inchangée chez les souris paralysées et témoins, mais qu'il existe une baisse de l'amplitude des PPM avec la hausse de la température chez les souris paralysées. Cette réduction de l'amplitude des PPM est due à la baisse de libération d'Ach par la terminaison nerveuse, suite à la stimulation nerveuse, en présence de la toxine et lorsque la température augmente. Ainsi, la libération spontanée d'Ach dans la fente synaptique ne semble pas altérée par la toxine (les mPPM sont inchangés), ce qui laisse penser que la toxine ne bloquerait pas le site de libération de l'Ach, mais qu'elle interférerait plutôt avec le mécanisme de couplage excitation-contraction de la synapse neuromusculaire. L'hypothèse de Cooper est qu'elle bloquerait l'entrée de calcium qui fait suite à l'arrivée du PA dans la terminaison nerveuse et qui est indispensable à la libération induite d'Ach. Les mPPM spontanés seraient alors la conséquence de passage du calcium par des canaux non spécifiques.

2.3.2.2 Autres effets potentiels de la toxine d'*I. holocyclus*

L'étude de Cooper (1976), laisse penser que l'holocyclotoxine aurait aussi la capacité d'inhiber la libération d'Ach au niveau des nerfs du système nerveux parasymphatique autonome, ce qui expliquerait l'iléus constamment observé sur les souris paralysées, de même pour la dilatation pupillaire. Un dysfonctionnement parasymphatique des nerfs vagues et glossopharyngiens expliquerait aussi le changement de voix des chiens et les vomissements. Ces symptômes n'ont pas été observés chez les Ruminants.

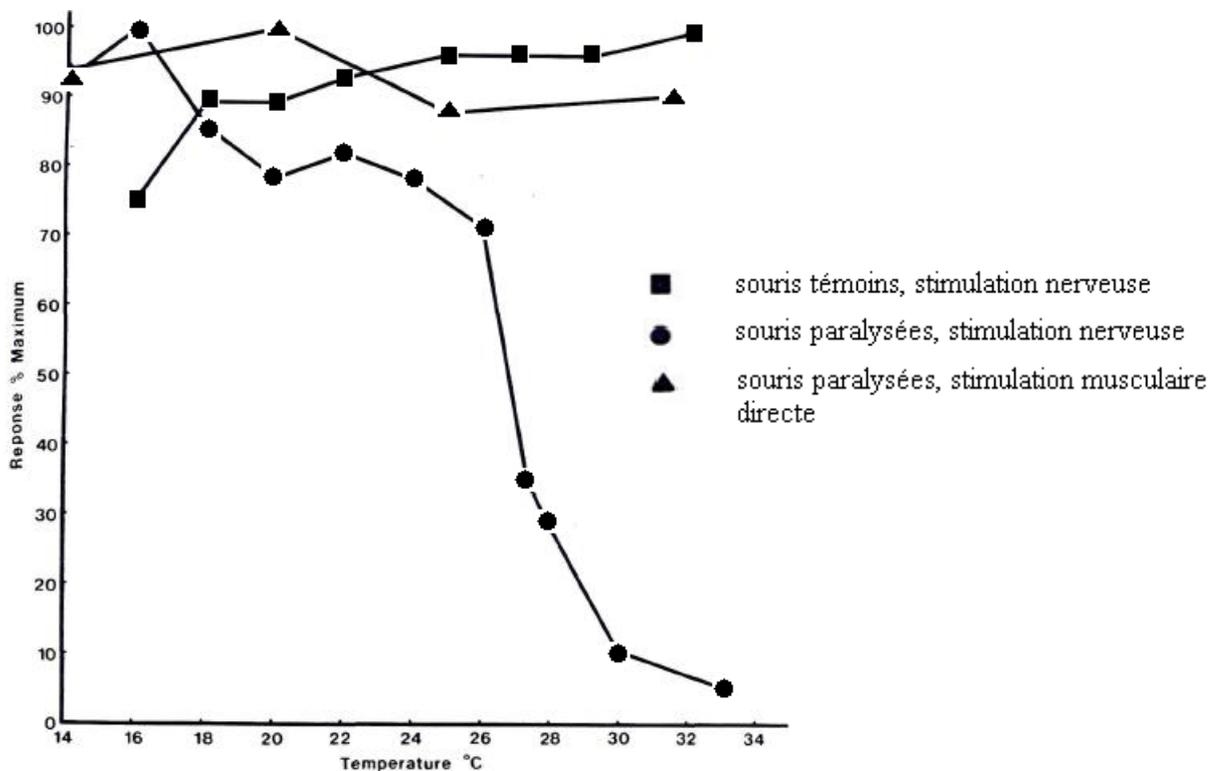
2.3.2.3 L'holocyclotoxine d'*I. holocyclus* : une action température-dépendante sur la libération d'acétylcholine par la terminaison axonale

C'est par hasard que Cooper a remarqué que des souris infectées par *I. holocyclus* avaient une moyenne de survie plus faible quand elles étaient élevées à haute température. Il a donc étudié cet effet de la température sur l'action de la toxine (Cooper, 1976 chapitre 8). Des préparations nerfs et muscles hémidaphragmatiques, soleus et long extenseur du doigt de souris paralysées par la tique, ont été incubées dans une solution de Krebs modifiée, à des températures allant de 18 à 36°C.

Chez les individus paralysés, la stimulation indirecte (nerveuse) ne permet pas de contraction musculaire aux températures comprises entre 30 et 36°C. Par contre, une baisse de la température restaure la réponse musculaire à la stimulation indirecte chez les paralysés.

La stimulation directe du muscle, induit une réponse musculaire identique chez les paralysés et chez les témoins, elle n'est ni altérée par la toxine ni par la température. La figure 42 ci-après, montre que la toxine a un effet température-dépendant sur la stimulation indirecte du muscle. Le site d'action de la toxine est donc bien la jonction neuromusculaire, ou les fibres de la terminaison nerveuse.

Figure 42 : Variation de la réponse musculaire en fonction de la température, pour une stimulation directe ou indirecte du muscle, chez les individus paralysés et témoins, issue de Cooper (1976)



Cooper, ayant par hasard remarqué que les souris paralysées paraissaient toujours très froides au toucher, il a pris leur température corporelle : une moyenne surprenante de 25 à 27°C a été mesurée sur les souris paralysées gardées à température ambiante de 23°C! C'est en voulant prévenir cette hypothermie, que Cooper s'est rendu compte que les souris paralysées gardées à haute température ambiante voyaient leur durée de survie significativement diminuée par rapport à celles gardées à température ambiante. Il pense donc que les souris ont une capacité à diminuer leur température, ce qui augmente leur durée de survie à la paralysie. Cette capacité n'est pas présente chez les autres espèces, il pourrait s'agir d'une adaptation de la souris à la paralysie à tique.

Cooper a étudié plus précisément, avec Spence (Cooper et Spence, 1976), l'action de l'holocyclotoxine en fonction de la température.

Des nymphes d'*I. holocyclus* ont été appliquées sur des souris pendant 3,5 à 4,5 jours. Les souris les plus atteintes ont ensuite été disséquées pour réaliser des préparations de nerfs phréniques et de muscles respiratoires sur des hémidiaphragmes. Les nerfs et muscles sont perfusés par une solution de Krebs avec des concentrations ioniques définies et un thermostat régule la température de la perfusion. En premier lieu, les nerfs sont stimulés électriquement par des électrodes et les potentiels d'action sont enregistrés au niveau de la région distale de la fibre musculaire. Puis, les fibres musculaires sont stimulées directement. On observe les contractions musculaires et on mesure les potentiels d'action. Un lot de nerfs et fibres musculaires témoins, provenant de souris non infectées par les tiques, permet la comparaison.

Ils sont arrivés aux mêmes conclusions : lors de la stimulation nerveuse des nerfs atteints, à 23°C, les muscles se contractent toujours fortement. La réponse musculaire diminue progressivement avec l'augmentation de la température. A 37°C, il n'y a plus de contraction apparente des fibres musculaires mais le phénomène est réversible avec la baisse de la température. Chez les témoins, il

n'y a pas de baisse de la contraction avec l'augmentation de la température, dans cette fourchette de 23 à 37°C. Lors de la stimulation musculaire directe, les muscles atteints répondent normalement à toutes ces températures (23-37°C).

Selon les études de Cooper et Spence (1976), l'holocyclotoxine produit donc, *in vitro*, une diminution de l'amplitude des potentiels post-synaptiques lorsque la température augmente, jusqu'à l'arrêt de ces potentiels post-synaptiques à partir de 30°C. Ceci augmente le nombre de stimuli nécessaires à la production d'un potentiel d'action dans la fibre musculaire (fréquence des potentiels d'action plus faible) et donc à la contraction. Ainsi, avec l'augmentation de la température, la fibre musculaire a plus de mal à se contracter. La stimulation directe du muscle atteint, avec augmentation de la température, ne diminuant pas la réponse de celui-ci, cela suggère que la toxine a une action température-dépendante au niveau de la jonction neuromusculaire. Son action serait donc température-dépendante directement sur le mécanisme de couplage de l'excitation-sécrétion au niveau de la synapse neuromusculaire. Il y aurait inhibition de la libération de neurotransmetteurs.

Cooper et Spence (1976), ont aussi étudié l'effet de l'augmentation de la concentration en d-tubocurarine (d-TC), un curare non dépolarisant, antagoniste spécifique des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, dans le milieu expérimental de leur préparation nerf-muscle. Cette augmentation de la concentration en d-TC est aussi associée à une augmentation de la concentration en chlorure de magnésium et une baisse de la concentration en chlorure de sodium. Ces modifications de concentrations dans la solution de Ringer de la perfusion des nerfs phréniques et des fibres musculaires ont provoqué un arrêt de la contraction des fibres à une température plus faible que dans les conditions normales déjà étudiées. Sur des nerfs et fibres musculaires de souris saines, ces modifications n'ont pas été suffisantes pour inhiber les contractions. Les nerfs atteints, après stimulation, ne produisent pas de potentiels post-synaptiques au-dessus de 30°C. En augmentant la température, ils ont observé une baisse de l'amplitude des potentiels post-synaptiques et une augmentation du nombre de stimuli nécessaires à la production d'un potentiel d'action dans le muscle. Cet effet s'est avéré réversible après diminution de la température de la perfusion. Dans le cas des nerfs et muscles de souris saines, les mêmes mesures ont été effectuées avec des concentrations élevées en d-TC et en chlorure de magnésium. Aucune diminution de l'amplitude des potentiels post-synaptiques comparable à celle des souris atteintes n'a été enregistrée sur un intervalle de température allant de 23 à 37°C. Les potentiels d'action, par contre, ne montrent pas de baisse d'amplitude chez les souris paralysées sur cet intervalle de température, et montrent même une légère augmentation de l'amplitude à l'augmentation de la température. Les auteurs concluent que la d-tubocurarine potentialise l'effet paralysant de la toxine.

2.3.2.4 L'action de l'holocyclotoxine a des conséquences différentes sur les fibres musculaires rouges et blanches

Cooper (1976) dans sa thèse, étudie, au chapitre 7, les modifications histopathologiques sur les cadavres des chiens morts de paralysie à tiques.

L'examen post-mortem montre des lésions macroscopiques et histologiques de congestion pulmonaire et d'œdème, ceci de manière plus prononcée du côté du décubitus latéral de l'animal à sa mort. Plusieurs petites hémorragies sont retrouvées sur le cerveau, mais aucune relation avec des zones particulières n'a été mise en évidence.

L'examen de l'ultrastructure des nerfs périphériques n'a révélé aucune modification pathologique des terminaisons nerveuses chez les animaux paralysés. Par contre, de nombreuses fibres musculaires des préparations provenant des animaux paralysés contiennent un nombre anormal de vacuoles, apposées autour des mitochondries, de manière plus marquée dans le cas des fibres musculaires rouges que des fibres blanches (voir figures 43-44 et 45-46, issues de Cooper (1976), qui comparent l'ultrastructure des fibres rouges et blanches des animaux témoins et des paralysés). Ces vacuoles représentent des gouttelettes lipidiques. Ces gouttelettes lipidiques ont été occasionnellement retrouvées dans les fibres saines, de même apposées aux mitochondries. Aucune autre altération ultrastructurale n'a été identifiée.

Figure 43 : Ultrastructure d'une fibre musculaire blanche d'une souris normale, issue de Cooper (1976)

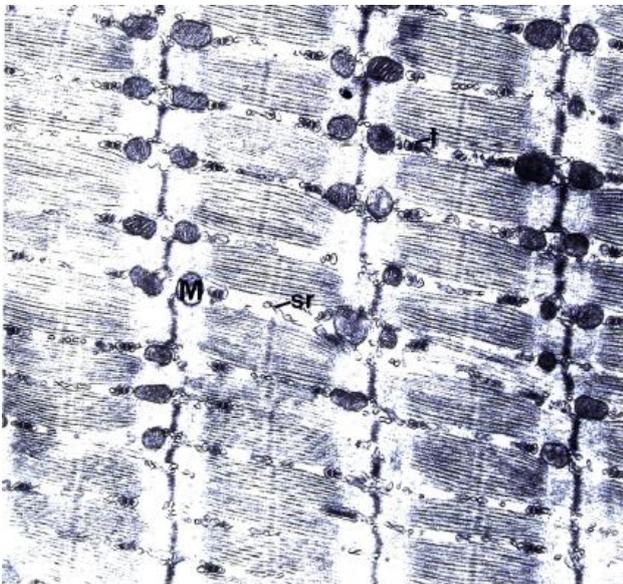


Figure 44 : Ultrastructure d'une fibre musculaire blanche de souris paralysée : absence de gouttelettes lipidiques, pas d'élément pathologique visible, issue de Cooper (1976).

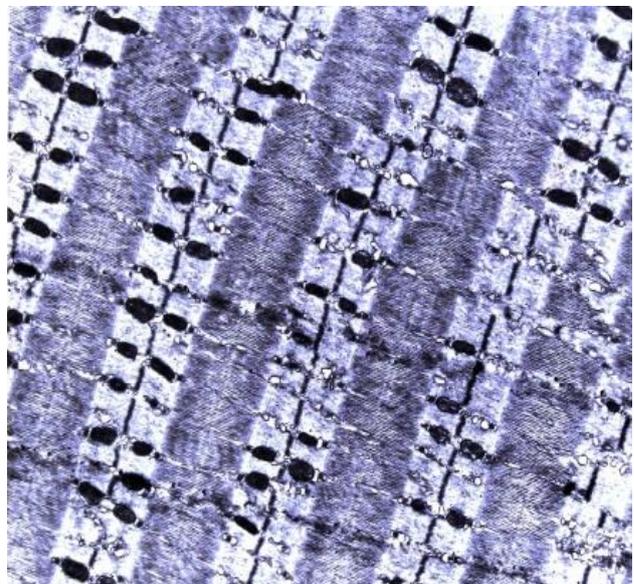


Figure 45 : Ultrastructure d'une fibre musculaire rouge d'une souris normale. Les mitochondries sont plus nombreuses et plus larges que dans les fibres blanches, issue de Cooper (1976).

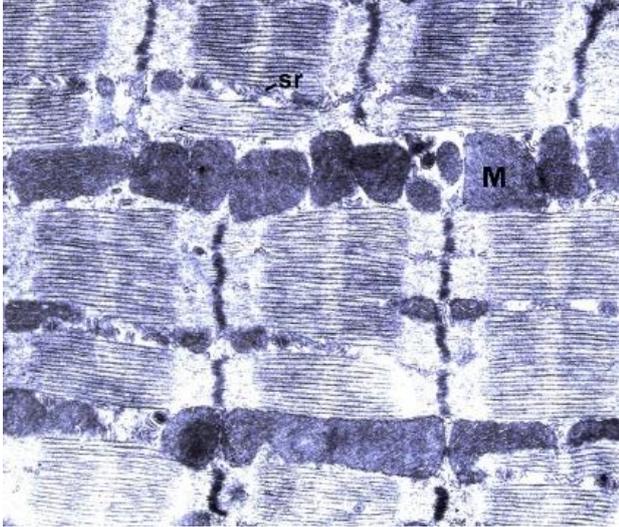
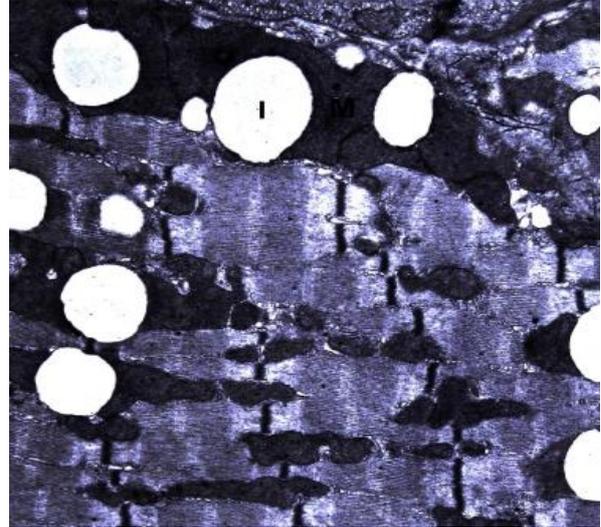


Figure 46 : Ultrastructure d'une fibre musculaire rouge de souris paralysée : les gouttelettes lipidiques sont nettement visibles, issue de Cooper (1976).



Les expériences précédentes de Cooper suggèrent que les fibres rouges sont peut-être plus rapidement affectées que les blanches lors des premiers stades d'évolution de la maladie. En effet, les fibres blanches sont dotées de terminaisons nerveuses plus larges et d'un plus grand nombre de vésicules synaptiques : une quantité relativement plus importante de toxines serait donc nécessaire pour bloquer la neurotransmission. Ce phénomène peut expliquer l'aspect ascendant de la paralysie.

Les accumulations lipidiques observées de manière constante dans les fibres musculaires des animaux paralysés par les tiques, peuvent être la conséquence d'un stockage anormal d'énergie suite à l'immobilité musculaire. Le fait que ces gouttelettes lipidiques soient plus fréquemment observées dans le cas des fibres rouges refléterait simplement les différences d'activité métabolique entre les deux types de fibres, les fibres rouges étant celles de l'activité musculaire intense et courte, et expliquerait la plus grande sensibilité des fibres rouges à l'action de la toxine.

2.3.2.5 Comment expliquer ce caractère température-dépendant de l'effet de l'holocyclotoxine?

En 1976, lorsque Cooper a découvert l'effet de la température sur l'action de l'holocyclotoxine, aucune action température-dépendante sur des synapses n'était connue. Cet effet n'est toujours pas expliqué, mais des observations *in vitro* plus récentes vont dans le même sens.

Foldes *et al.* (1978) ont montré qu'une baisse de température de 37 à 17°C augmente la performance neuromusculaire (tension développée par le muscle pour une même stimulation). Par contre, elle diminue la libération pré-synaptique d'acétylcholine de 60% au repos comme à la stimulation, et l'activité de l'acétylcholine estérase de 34%. La stimulation indirecte n'a pas été modifiée par les changements de température. Par contre la stimulation directe provoque une augmentation de la tension développée par le muscle à basse température. L'effet positif sur la

performance neuromusculaire de la baisse de température s'applique donc au niveau de la fibre musculaire. Il est dû au retardement de la relaxation de la fibre contractée, ce qui prolonge l'état actif et augmente la tension développée. La diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux et de la libération d'acétylcholine à basse température est en partie contrecarrée par la baisse de l'activité de l'acétylcholine estérase et l'augmentation de la sensibilité de la région post-synaptique au neurotransmetteur.

L'effet de l'holocyclotoxine qui diminue la libération d'acétylcholine dans la synapse suite à la stimulation nerveuse, serait donc contrecarré en partie par une augmentation, à faible température, de la performance musculaire.

2.3.2.6 Comparaison de l'action de l'holocyclotoxine de la tique à celles d'autres neurotoxines

Il existe trois neurotoxines connues qui agissent sur des sites qui semblent proches de celui de l'holocyclotoxine. Les affections qu'elles déclenchent font d'ailleurs partie du diagnostic différentiel du syndrome paralysie (voir le diagnostic différentiel, en deuxième partie de cet exposé). Il s'agit ici d'une comparaison fonctionnelle, nous verrons plus tard que les toxines des tiques paralysantes ont aussi une homologie structurale avec les toxines de certaines araignées et certains scorpions.

2.3.2.6.1 La toxine botulique

Elle agit sur la libération de l'acétylcholine au niveau pré-synaptique, sur la terminaison nerveuse, en bloquant l'exocytose des vésicules de neurotransmetteurs. La toxine botulique se fixe à un récepteur spécifique (glycoprotéique ou glycolipidique) et sensible de la membrane pré-synaptique, est internalisée dans la terminaison nerveuse lors de l'endocytose des vésicules, puis elle passe la membrane de l'endosome par une translocation pH dépendante. Une fois dans le cytosol, elle agit comme une endopeptidase à zinc (elle est capable de couper des protéines SNARES telles que la VAMP/synaptobrevine, la SNAP 25 et la syntaxine, nécessaires à la fusion des membranes des vésicules à neurotransmetteurs et de la membrane synaptique), ce qui bloque l'exocytose des vésicules à neurotransmetteurs (Pellizzari *et al.*, 1999). La terminaison nerveuse est toujours envahie par le PA même si cela n'aboutit pas à la libération de neurotransmetteurs. La libération basale (spontanée) semble intacte en présence de la toxine.

La toxine botulique peut agir sur les terminaisons synaptiques cholinergiques et noradrénergiques, même si ces dernières semblent plus résistantes à son effet (Cooper, 1976). Elle agirait donc sur la libération de nombreux neurotransmetteurs.

La guérison d'un empoisonnement local à la toxine botulique nécessite plusieurs semaines et semble être due non seulement à la guérison des terminaisons nerveuses atteintes mais aussi à une ré-innervation.

2.3.2.6.2 La toxine tétanique

Elle a une action centrale mais aussi une action sur les jonctions synaptiques entre les interneurons spécifiques des voies inhibitrices et le neurone moteur. La toxine tétanique se fixe, comme la toxine botulique, sur un récepteur spécifique et sensible de la membrane pré-synaptique du motoneurone et est internalisée dans la terminaison nerveuse par le phénomène d'endocytose des vésicules. Elle est ensuite transportée de manière rétro-axonale jusqu'à la moelle épinière. C'est la liaison de la toxine tétanique avec un récepteur spécifique, et différent de celui de la toxine botulique, qui lui permet ce transport rétro-axonal. La toxine botulique quant à elle, se lie à un

récepteur différent qui lui permet d'entrer dans les vésicules qui sont vouées à l'exocytose dans la fente synaptique. C'est donc le site d'action qui diffère pour ces deux toxines, mais elles présentent le même mécanisme général : une activité d'endopeptidase sur les protéines SNARES de la fusion membranaire. La paralysie spastique provoquée par la toxine tétanique est due au blocage de la libération de neurotransmetteurs par les interneurons inhibiteurs (Pellizzari *et al.*, 1999). Elle semble affecter, comme l'holocyclotoxine, plus directement les fibres musculaires rouges. La guérison semble aussi opérer par repousse nerveuse, ce qui, comme dans le cas du botulisme, semble confirmer que les dommages sont plus ou moins irréversibles.

2.3.2.6.3 La 6-bungarotoxine

Il s'agit d'une des toxines du venin d'un serpent, le Bongare rayé (*Bungarus multicinctus*). Selon Cooper (1976), elle agirait aussi en inhibant la libération d'acétylcholine au niveau de la terminaison nerveuse. Mais les connaissances actuelles la classent comme un antagoniste compétitif hautement sélectif et lentement réversible du récepteur nicotinique neuronal $\alpha 3\beta 2$.

2.3.3 Effets cardiovasculaires des extraits d'*Ixodes holocyclus*

Campbell (2002) a étudié le système cardiovasculaire de chiens naturellement paralysés par des tiques *I. holocyclus*, à l'aide d'un suivi par ultrason Doppler pour déterminer la pression artérielle systolique, de l'étude de plusieurs paramètres sanguins, de radiographie, d'échographie, d'électrocardiographie, et sur certains chiens sélectionnés, des lavages broncho-alvéolaires. Une insuffisance cardiaque congestive gauche avec tension artérielle dans les valeurs usuelles, ainsi qu'un œdème pulmonaire ont été identifiés sur les chiens paralysés, avec congestion pulmonaire et infiltration de liquide en région péri-bronchique. Le fluide provenant de l'œdème pulmonaire, extrait par lavage broncho-alvéolaire, est pauvre en protéines, ce qui suggère une origine cardiogénique. Sur l'électrocardiogramme, l'intervalle QT est prolongé ce qui signe le retard de la repolarisation cardiaque, prédisposant au développement d'une tachycardie ventriculaire et d'une mort soudaine. De plus, les chiens paralysés présentent une augmentation des taux de rénine et d'aldostérone, ce qui suggère l'activation précoce du système rénine-angiotensine-aldostérone, et une augmentation des catécholamines plasmatiques, ce qui reflète une activation du système sympathique suite à une insuffisance cardiaque. L'élévation des lactates sanguins dans les cas les plus sévères, révèle une hypoxie des tissus.

L'étude de Campbell *et al.* (2004), a été réalisée *in vitro* sur des tissus cardiovasculaires de rats et à l'aide de toxine purifiée d'*I. holocyclus*. Le protocole de purification est reconnu et les auteurs ont vérifié la présence de la toxine paralysante dans leur extrait : celui-ci provoque bien la paralysie chez des souris auxquelles il est injecté. L'injection, à des souris, des extraits de toxine purifié avec un sérum antitoxine annule les effets paralysants de celle-ci.

Les extraits purifiés obtenus ont diminué le taux de contraction (chronotrope négatif) des battements spontanés du cœur droit, augmenté la force de contraction (inotrope positif), et prolongé le temps de relaxation (lusitrope positif) des papilles musculaires ventriculaires gauches stimulées électriquement. Ils produisent aussi une contraction des anneaux aortiques thoraciques. Des études électrophysiologiques ont montré que les extraits augmentent la durée du potentiel d'action du myocyte papillaire ventriculaire. Le sérum antitoxine s'est révélé incapable de prévenir ces effets mécaniques sur l'ensemble des tissus cardiovasculaires. Il a été montré que certains canaux K^+ étaient bloqués en présence des extraits purifiés et qu'il y a interférence avec le cycle du calcium, avec altération de la sensibilité cellulaire au calcium.

La réponse mécanique du cœur diffère *in vivo* et *in vitro*. L'effet inotrope positif des extraits purifiés sur les muscles papillaires ventriculaires gauches isolés n'a pas été observé chez les chiens

paralysés. Par contre, l'effet lusitrope positif mis en évidence *in vitro*, se traduit chez les chiens paralysés par une réduction de la dimension de la chambre ventriculaire gauche lors de la diastole et par une insuffisance diastolique. L'effet chronotrope négatif n'a pas été observé *in vivo*, les chiens étant au contraire plutôt tachycardes. De même, les extraits purifiés ont augmenté *in vitro* la contraction des anneaux aortiques thoraciques, alors qu'*in vivo*, la pression artérielle systolique reste inchangée. Aucune lésion structurale n'est retrouvée sur le cœur des animaux paralysés par les tiques comme sur les tissus cardiaques ayant reçu des extraits purifiés.

Selon les auteurs, ces divergences de résultats *in vivo* et *in vitro*, peuvent s'expliquer par la mise en place de mécanismes réflexes *in vivo*, ou par un effet multiple de la cardiotoxine. Cet effet sur l'activité électrique du cœur (retardement de la repolarisation cardiaque), est franc *in vitro*, avec une augmentation du potentiel d'action, et *in vivo* avec une augmentation de l'intervalle QT qui persiste d'ailleurs après amélioration clinique de l'animal.

L'injection de sérum anti-toxine paralysante n'a aucune action protectrice sur les tissus cardiaques. Les effets paralysants et cardiovasculaires seraient donc dus à des toxines différentes. Cette étude ne peut pas conclure sur la nature de la toxine cardiaque.

Bilan : Physiopathologie de l'holocyclotoxine

- l'holocyclotoxine agit au niveau de la jonction neuromusculaire,
- elle bloque la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique,
- cet effet serait dû au blocage des récepteurs calciques spécifiques et voltages-dépendants, situés en partie terminale du motoneurone, et qui permettent, suite à l'arrivée du potentiel d'action nerveux, l'entrée massive de calcium dans la cellule nerveuse, indispensable à l'exocytose des vésicules à neurotransmetteurs,
- les fibres musculaires rouges seraient plus sensibles aux effets de l'holocyclotoxine,
- l'effet de l'holocyclotoxine est température-dépendant : il est diminué par une baisse significative de la température.

Enfin, des extraits purifiés de toxine(s) d'*I. holocyclus* ont un effet cardiotoxique : chronotrope négatif, inotrope positif, lusitrope positif, ce qui provoque, dans les cas les plus sévères, une insuffisance cardiaque congestive gauche, un œdème pulmonaire cardiogénique, mais sans lésions cardiaques structurales visibles. Il n'est cependant pas démontré que cet effet cardiotoxique soit dû à la même toxine que l'effet paralysant.

2.3.4 Étude du mode d'action de la toxine paralysante de *Dermacentor andersoni*

Dans le cas de *D. andersoni*, Lysyk *et al.* (2009 b), ont montré une relation sinusoïdale et significative entre le nombre de tiques et l'intensité de la paralysie, de même qu'avec le nombre de tiques par kg de poids vif de l'animal. La vitesse d'apparition de la paralysie diminue avec le nombre de tiques infestantes chez le mouton.

Ils ont aussi remarqué une augmentation du poids total et du poids moyen des tiques femelles ayant infesté des animaux immunisés (activement et passivement) contrairement aux animaux non immunisés.

Dès 1958, Murnaghan (1958) a étudié le site d'action de la neurotoxine de *D. andersoni*. Il a stimulé directement et indirectement des préparations de nerfs-muscles de chiens paralysés. Le muscle répond à la stimulation directe mais pas indirecte. Le site d'action de la toxine est donc, comme dans le cas d'*I. holocyclus*, la jonction neuro-musculaire.

Murnaghan a aussi remarqué que le muscle de chien paralysé se contracte après stimulation indirecte si on réalise une injection intra-artérielle rapide et proche, d'acétylcholine. La réponse est même exacerbée, le muscle réagit comme s'il était dénervé, il y a augmentation de la sensibilité à l'acétylcholine. La néostigmine, qui est un parasymphomymétique inhibiteur des cholinestérases, injectée en intra-artérielle proche, n'améliore pas la contraction musculaire des animaux totalement paralysés, mais améliore légèrement celles des animaux en début d'évolution de la paralysie. La paralysie augmente en présence de curares. La stimulation téτανique augmente légèrement la transmission autant chez les témoins que chez les paralysés. Il en a donc déduit que le bloc neuromusculaire n'est pas le même que celui causé par les agents compétiteurs ou les agents bloquant la dépolarisation ou les anticholinergiques. La terminaison nerveuse semble active en présence intra-artérielle proche d'acétylcholine, et est dépolarisée par la présence intra-artérielle de succinylcholine, qui est un précurseur de l'acétylcholine. Il est donc probable que l'action paralysante soit due à un défaut de libération ou de synthèse d'acétylcholine.

Murnaghan a ensuite réalisé des injections d'extraits de glandes salivaires de tiques ayant déjà paralysé un chien, en intra-artériel et intraveineux sur des chiens sains. Cela n'a pas eu d'effet visible sur la stimulation indirecte du muscle anté-tibial. Il en a déduit que la sécrétion continue de la toxine par la tique serait nécessaire à la paralysie, ce qui est en accord avec la clinique : il y a guérison rapide des animaux partiellement paralysés suite au retrait de la ou des tiques.

Selon Murnaghan (1958), la toxine semble donc interférer avec la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Il est possible qu'elle agisse sur d'autres jonctions cholinergiques comme les jonctions ganglionnaires ou les jonctions neuro-neuronales du système parasymphatique.

L'année d'après, Emmons et Mc Lennan (1959), ont étudié l'effet de la toxine de *D. andersoni* sur des marmottes d'Amérique (*Marmota flaviventris avara*) prélevées dans leur environnement naturel en Colombie Britannique. Ils ont enregistré les tensions musculaires développées par stimulation indirecte maximale des muscles gastrocnémien, anté-tibial et brachial, et ont remarqué que ces tensions étaient systématiquement inférieures de 5% par rapport à la valeur de celles développées par les muscles des animaux sains. Par contre les muscles des paralysés demeurent directement stimulables et avec une réponse comparable à celle des témoins. Ils n'ont pas mis en évidence de facilitation de la contraction musculaire par les stimulations répétitives ou téτανiques, comme l'avait observé Cooper avec les souris paralysées par *I. holocyclus*. Emmons et Mc Lennan ont mesuré la libération d'acétylcholine par la jonction neuromusculaire après stimulation indirecte. Chez les animaux paralysés, il n'y a pas de libération d'acétylcholine par la jonction neuromusculaire, cela pourrait être une conséquence soit d'un défaut de synthèse du neurotransmetteur, soit de la non libération de celui-ci. Les auteurs restent prudents sur la localisation de l'action de la toxine de *D. andersoni*, leur expérience ne démontrant pas que cette action périphérique sur les jonctions neuromusculaires soit la seule. Le fait que la paralysie soit ascendante et progressive laisse penser à l'existence d'une action sur le système nerveux central en plus de l'action sur le système nerveux périphérique.

Esplin *et al.* (1960) ont quant à eux, montré qu'il existe une détérioration des réflexes d'étirement des muscles dans la paralysie due à *D. andersoni*. Ils ont réalisé leurs expériences sur des chiens et des marmottes paralysées. Ils ont observé non seulement le non fonctionnement de la jonction neuromusculaire, mais aussi la détérioration des réflexes d'étirement musculaire après stimulation du tendon patellaire et du tendon d'Achille. Ces réflexes disparaissent rapidement lors

de l'évolution de la paralysie, tandis que la nociception ne semble pas affectée. Les auteurs n'ont enregistré aucun réflexe sur les animaux paralysés : il y aurait donc une action centrale de la toxine. Dans ce cas, l'action dépendrait de l'organisation du système nerveux du malade et non de la nature des substances chimiques libérées. Selon eux, les signes primaires de la paralysie : incoordination motrice et nature ascendante de la paralysie s'expliqueraient presque entièrement par la détérioration de ces réflexes, plus que par la paralysie de la jonction neuromusculaire.

2.3.5 Étude de la physiopathologie de la paralysie due à *Rhipicephalus evertsi evertsi*

Gothe (1983) a étudié spécialement la physiopathologie de la paralysie due à la tique *R. evertsi evertsi* sur des moutons. Il a montré, que comme avec *I. holocyclus* et *D. andersoni*, la phase neurotoxique de la tique apparaît sur quelques heures entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour d'infestation.

R. evertsi evertsi a une action neurotoxique exclusivement lorsque son poids est compris entre 15 et 21 mg. Aucun signe clinique n'a été observé sur des moutons expérimentalement infestés par des tiques de poids non compris dans cet intervalle, même dans le cas de moutons qui n'avaient jamais été mis en contact avec la tique. Gothe a aussi montré que le délai d'incubation est constant, et indépendante du taux d'infestation, de l'âge de l'animal ou de son poids. Par contre elle est liée au stade de gorgement de la tique. C'est l'intensité et l'extension des symptômes qui sont liés au taux d'infestation (g de tiques par kg de poids vif de l'hôte).

Gothe (1983) a aussi remarqué une baisse remarquable de l'amplitude des potentiels d'action musculaires induits par la stimulation nerveuse et une baisse légère de la conduction nerveuse du motoneurone. L'action précise de la toxine de *R. evertsi evertsi* n'est pas connue.

2.3.6 Cas d'*Argas walkerae*

Chez les tiques molles comme *A. walkerae*, la paralysie apparaît dans tous les cas dans la phase de gorgement rapide des larves et nymphes, entre 5 et 6 jours après attachement de la tique immature. Les symptômes sont les mêmes que dans le cas d'*I. holocyclus* (Mans *et al.*, 2004). La toxine aurait un effet sur les fibres nerveuses rapides du système nerveux périphérique et la paralysie induite peut être qualifiée de polyneuropathie motrice qui n'affecte pas les fibres afférentes. La toxine semble aussi affecter la libération d'acétylcholine.

3 Capacité à produire une paralysie : un caractère héréditaire chez *D. andersoni*

Après avoir réussi à augmenter, artificiellement en laboratoire, le caractère paralysant de lignées de tiques du genre *D. andersoni*, en sélectionnant les femelles les plus paralysantes (Lysyk et Majak, 2003), il est apparu que ce caractère pourrait être héréditaire. La difficulté rencontrée par les chercheurs est de sélectionner aussi les mâles sur leur caractère paralysant, s'ils en possèdent un, car ceux-ci ne sont pas paralysants *in vivo*, du fait, soit de leur repas sanguin trop court, soit de leur incapacité à synthétiser la toxine. Quelques années plus tard, Lysyk (2010) a démontré que le caractère paralysant de la tique *D. andersoni* est héréditaire. Pour cela, il a utilisé des lignées de tiques très virulentes (ou paralysantes) (V) et avirulentes (ou non paralysantes) (A). Leur caractère paralysant, ainsi que celui de leurs descendants, a été quantifié par infestation de hamsters. Les mâles virulents sont sélectionnés dans la lignée dont les femelles sont classées très paralysantes. La relation entre la dose de tique et l'incidence de la paralysie déterminant le caractère virulent ou non de la souche. Il a réalisé les croisements suivants : AxA, VxV, AxV et VxA (par convention :

femelle x mâle). La capacité à produire une paralysie sur les hamsters a été retrouvée chez tous les descendants, sauf ceux du croisement AxA. Chez les descendants hétérozygotes des deux types de croisements AxV et VxA, le caractère paralysant est légèrement inférieur à celui des descendants VxV, et le délai d'obtention de la paralysie plus long, mais la virulence est sensiblement la même. Ce caractère est donc héritable, partiellement dominant, et non lié au sexe. Les mâles agissent en effet comme porteurs du caractère autant que les femelles même s'ils ne génèrent pas eux-mêmes de paralysie. Cela est certainement dû à la faible quantité de salive qu'ils injectent dans l'hôte du fait du faible volume de leur repas sanguin par rapport à celui des femelles.

4 Facteurs influençant la toxicité des extraits de glandes salivaires des tiques

Goodrich et Murray (1978) ont étudié les facteurs qui influencent la toxicité d'extraits de glandes salivaires de la tique *I. holocyclus*. Ils ont démontré qu'il existe une relation entre la toxicité des sécrétions salivaires et le stade de gorgement de la tique femelle adulte. Ils ont analysé chimiquement la salive la plus riche en toxine.

Leur expérience a eu lieu sur des bandicoots d'Australie, infestés artificiellement, au niveau de la tête, par quatre tiques. Les tiques sont prélevées à intervalles de temps différents, coupées en deux et la partie antérieure est prélevée pour en extraire le contenu des glandes salivaires. Pour évaluer la toxicité des extraits, ceux-ci sont injectés à des souris blanches dont l'état de paralysie est suivi et noté sur un échelon de 0 à 7, 0 correspondant à une absence de changement apparent, et 7 à la mort (se reporter au tableau 7 en deuxième partie de cet exposé). Les états intermédiaires représentent la progression des symptômes. Les souris sont observées toutes les 36h.

Ils ont tout d'abord démontré l'association de la toxine avec les glandes salivaires, en injectant des extraits de tiques nourries pendant quatre à cinq jours sur les bandicoots qui en sont morts, à des souris qui sont mortes en 16 heures, alors que celles qui ont reçu les extraits de la partie postérieure de ces mêmes tiques ne sont pas mortes. Or, les glandes salivaires étant le tissu prépondérant sur la partie antérieure des tiques, selon Goodrich et Murray (1978), cette toxine est donc associée aux glandes salivaires et est très probablement un composant des sécrétions salivaires.

Puis, ils ont montré que la quantité de toxines augmente dans les glandes salivaires avec le temps de repas de la tique. Pour cela, ils ont prélevé des extraits sur des tiques ayant eu des repas sanguins de différentes durées (1, 2, 3, 4, 5 jours), et les ont injectés à des souris. Aucun des extraits prélevés sur des tiques nourries pendant un ou deux jours n'a provoqué de symptômes. Après trois jours de repas, les extraits ont provoqué des signes cliniques apparents, et sévères à quatre et cinq jours. Les tiques des souris décédées (la plupart en 5 jours) ont ensuite été transférées sur d'autres tiques, le repas a continué comme s'il n'y avait pas eu d'arrêt et le deuxième lot de souris est décédé en 24 heures invariablement. Tout se passe comme si la toxicité était encore plus élevée. Le transfert sur un troisième hôte a aussi provoqué sa mort en 24 heures. Ainsi, les tiques *I. holocyclus* ne présentent pas de toxicité sur les deux premiers jours du repas. A partir du 3^e jour, la toxine est présente dans les glandes salivaires, puis la toxicité augmente avec le temps de repas, jusqu'au 5^e jour. Après 6 jours de repas, il ne semble plus y avoir d'augmentation de la toxicité.

L'effet de l'interruption du repas sur la quantité d'endotoxines a aussi été étudié. Ils ont nourri des tiques pendant 3 à 5 jours sur des souris jusqu'à observation des premiers signes de paralysie, ont prélevé les tiques et les ont séparées en trois groupes : le premier groupe a subi une congélation immédiate, le second un transfert sur un deuxième hôte puis une congélation après 24 heures (au moment de la mort de ce deuxième hôte), et le troisième groupe a subi une

immobilisation sur une plasticine ou un tube en verre et a été gardé entre 24 et 30°C, à une humidité relative de 90% (conditions optimales pour les tiques). Les extraits de glandes salivaires ont ensuite été injectés à des souris. Il n'y a pas eu de baisse de toxicité du groupe 2 par rapport au groupe 1. L'arrêt pendant 24 heures du repas sanguin semble bloquer la production de toxine.

Goodrich et Murray (1978) ont montré que chez les bandicoots sauvages, il y a perte de l'immunité vis à vis de la toxine si ceux-ci ne sont pas en contact avec la tique *I. holocyclus* pendant une période supérieure à 6 mois. Ils ont donc élevé deux bandicoots en captivité, sans aucun contact avec la tique (témoins), et d'autres ont été élevés avec des tiques pendant une période de 4 mois, sur lesquels ils ont appliqué 6 à 8 tiques à intervalles de 3 semaines. Ceux-ci n'ont pas développé de symptômes, et les tiques semblaient plus petites à la fin du gorgement que sur des animaux naïfs. Ils ont ensuite prélevé des extraits de glandes salivaires sur ces tiques provenant des bandicoots immunisés et sur des tiques s'étant nourries pendant 4 jours sur les bandicoots non immunisés, et les ont injectés à des souris. Le deuxième lot, provenant des bandicoots non immunisés, s'est révélé plus toxique pour les souris que le lot 1. La toxicité augmente donc lorsque les tiques sont nourries sur des animaux non immunisés.

La toxine n'a pas été détectée, même après sept jours de repas sanguin, dans les extraits des tiques nourries sur bandicoots très exposés. La réponse immunitaire des bandicoots peut donc affecter la production de la toxine. Cela proviendrait-il d'une antitoxine circulante présente chez les immunisés et qui aurait un effet sur la tique, ou (et plutôt selon Goodrich et Murray (1978)), ce serait l'inflammation initiale suite à l'attachement de la tique qui influencerait la sécrétion par les glandes salivaires. Ces hypothèses n'ont pas été confirmées.

Campbell (2002) résume les facteurs influençant la sévérité de la paralysie : la virulence de la tique, la susceptibilité de l'hôte et les conditions environnementales. La virulence de la tique est déterminée en majorité par le stade de développement. Dans le cas des tiques dures, les nymphes et les larves sont capables de paralyser leur hôte, mais la paralysie est moins sévère et plus lente à se développer que celle produite par les femelles adultes. Dans le cas des tiques molles par contre, ce sont les nymphes et les larves qui provoquent des paralysies. La virulence de la tique est aussi fonction de son origine géographique : la tique *I. holocyclus* est reconnue pour être de loin la plus virulente, mais elle regrouperait plusieurs espèces dont la capacité paralysante serait diverse. Les conditions environnementales telles qu'une température ambiante élevée, aggraveraient la maladie, car l'action de la toxine est température dépendante.

Nous allons maintenant voir que la virulence de la tique dépend non seulement de la sensibilité de l'hôte et de son état immunitaire, mais aussi de son exposition. Une exposition faible et répétée peut, dans certains cas, permettre une diminution de l'expression des symptômes, ce qui est le cas des animaux sauvages autochtones comme les bandicoots avec l'holocyclotoxine par exemple. Les bovins domestiques européens rarement en contact avec les tiques paralysantes sont susceptibles d'être paralysés par un faible nombre de tiques.

5 Développement d'une immunité naturelle possible

Nous avons vu précédemment que toutes les espèces ne présentent pas la même sensibilité à la paralysie à tiques : les animaux pré-sensibilisés développent une forme moins dangereuse, ou pas de paralysie d'après Goodrich et Murray (1978), dans l'étude sur des bandicoots (décrite précédemment). En effet, les bandicoots, hôte naturel ancien des tiques *I. holocyclus*, sont très peu sensibles à la paralysie (Cooper, 1976). Par contre, les animaux n'ayant jamais été en contact avec les tiques paralysantes s'avèrent être très sensibles. De manière générale, la faune sauvage est plus résistante que les animaux domestiques, d'autant plus que ceux-ci proviennent de races non exposées, et importées dans des zones infestées (Frisch, 1999).

Pour une même espèce, une inégalité apparaît aussi en fonction de l'âge des sujets infestés : les animaux adultes sont moins sensibles que les jeunes, d'une part parce qu'ils ont pu développer, lors de contacts précédents, une immunité acquise, d'autre part car leur poids corporel étant plus élevé, une infestation bien plus importante est nécessaire pour les paralyser (Cooper, 1976).

5.1 Cas d'*Ixodes holocyclus* chez les bovins

Il est fort probable que les bovins soient capables de développer une immunité naturelle contre la paralysie à *I. holocyclus*. Doube (1975) a comparé le nombre de tiques nécessaires pour paralyser des veaux en fonction de leur âge, de leur poids, et de leur exposition préalable à la tique ou non. Les plus jeunes veaux, de deux à quatre semaines, pesant entre 30 et 40 kg, et n'ayant jamais été en contact avec la tique, sont paralysés dès infestation par 3 à 10 femelles *I. holocyclus*, alors que les veaux plus âgés et pesant entre 80 et 160 kg ne sont pas sensibles à cette quantité de tiques. Ils sont paralysés à partir de 20 à 25 tiques infestantes. Les veaux ayant survécu à la paralysie ont ensuite été soumis à une seconde exposition, avec entre 25 et 50 tiques femelles, à trois reprises. Seuls deux d'entre eux ont été paralysés, et aucun n'est décédé, ce qui suggère le développement d'une forte résistance chez ces animaux.

5.2 Cas de *Dermacentor andersoni* chez les bovins

Lysyk *et al.* (2009 b), ont réussi à montrer qu'il est possible de développer une immunité contre la paralysie à *D. andersoni* chez les bovins, mais aussi que cette immunité est spécifique des tiques paralysantes, donc de la neurotoxine elle-même, et que son efficacité dépend du nombre d'antigènes salivaires reconnus par les anticorps des bovins.

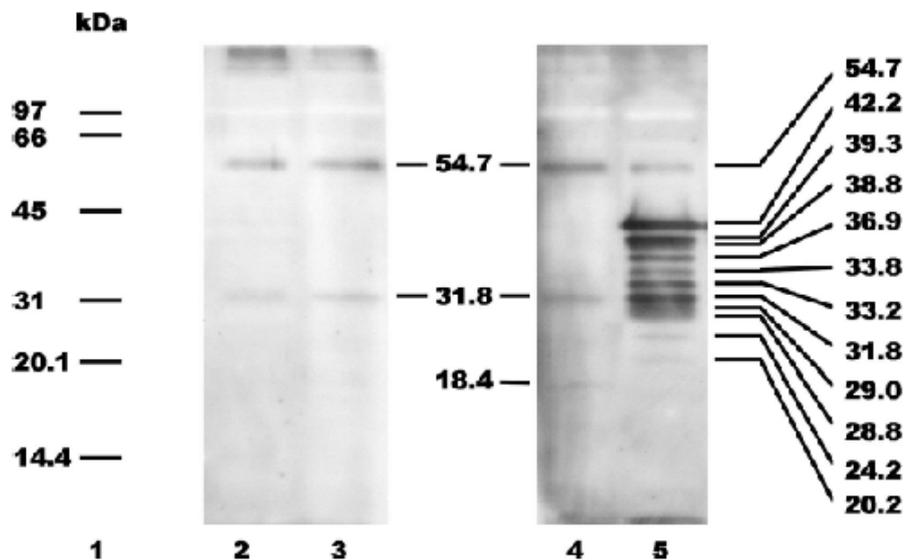
Le développement d'une immunité active est possible

Pour ce qui est de la paralysie due à *D. andersoni*, les publications antérieures à 1999 semblent rejeter l'hypothèse d'une immunité possible chez les bovins. Mais l'étude de Lysyk *et al.* (2009 b) montre le contraire. Ils ont mis en contact des bovins avec la tique paralysante, à deux reprises avec cinq mois d'intervalle. Lors du premier contact, la totalité des bovins ont développé un syndrome paralysie en six jours d'exposition. Seul un d'entre eux a été paralysé au second contact avec les tiques, et ce au bout de 10 jours. Lors de la troisième infestation, un an après, aucun des animaux n'a été paralysé. Ainsi, ils ont montré une baisse de l'incidence de la paralysie avec le nombre d'exposition : de 100% au premier contact à 17% au second et à 0% au troisième. Une immunité active s'est donc mise en place.

Les anticorps synthétisés sont spécifiques des tiques paralysantes, donc probablement de la neurotoxine.

Les auteurs ont réussi à associer quatre antigènes salivaires (de poids moléculaires allant de 36,9 à 42,2 kDa) avec le développement de l'immunité contre la paralysie, voir figure 47 ci-après. Ces Western blot comparent les sérums du même animal avant et après exposition à des antigènes salivaires de tiques paralysantes ou non. Les sérums après exposition aux deux types de tiques contiennent plus d'anticorps que ceux avant exposition. Il y a donc mise en place d'une immunité anti-tique. De plus, le sérum après exposition à des antigènes de la tique paralysante *D. andersoni* présente plus d'anticorps que celui après exposition à des antigènes de tiques non paralysantes. Il y a donc développement d'une immunité contre la paralysie spécifique de la neurotoxine. Ces antigènes peuvent être des composants de la toxine ou des éléments nécessaires à sa synthèse. En tout cas ils sont systématiquement absents chez les animaux paralysés et présents chez les animaux résistants.

Figure 47 : Western blot comparatif de sera prélevés sur un même animal, après et avant exposition à des antigènes salivaires de tiques paralysantes ou non, issue de Lysyk *et al.* (2009 a)



La colonne 1 correspond aux poids moléculaires des antigènes reconnus par les sérums, les colonnes 2 et 4 montrent la reconnaissance d'antigènes salivaires de tiques non paralysantes. Les colonnes 3 et 4 montrent la reconnaissance d'antigènes salivaires de tiques paralysantes *D. andersoni*. Les sérums analysés proviennent tous du même animal. Ils ont été prélevés avant la première exposition pour les colonnes 2 et 3, et après la deuxième exposition pour les colonnes 4 et 5.

Dans cette expérience, la variation du « ratio parasitaire » (en mg de tiques par kg d'hôte), n'a pas influencé l'expression de la paralysie. La durée de survie, ainsi que le poids des tiques étaient similaires dans tous les cas étudiés. Par contre, le poids moyen des tiques après le troisième contact est doublé par rapport à celui lors des deux premiers contacts et le nombre de tiques survivantes sur les animaux est significativement plus faible. Ceci appuie l'idée d'une immunité spécifique contre la toxine paralysante et non contre le gorgement de la tique.

L'efficacité de l'immunité dépend du nombre d'antigènes salivaires reconnus.

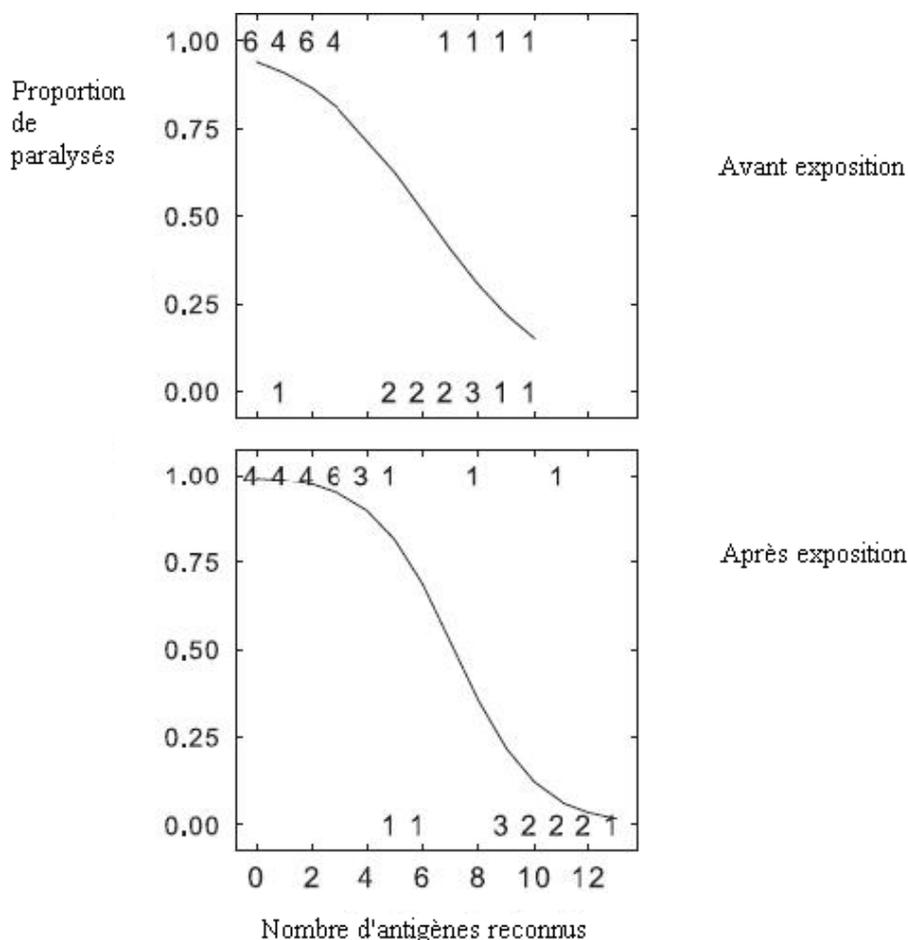
Des analyses sanguines par Western Blot indiquent que les bovins ont développé des anticorps contre 13 des antigènes présents dans la salive des tiques (de poids moléculaires allant de 20,2 à 54,7 kDa). Avant leur premier contact, ils ne possédaient que 0 à 3 anticorps spécifiques des antigènes salivaires. La première infestation n'a pas modifié significativement le nombre d'anticorps

présent dans le sérum des bovins. Par contre, après le deuxième contact, il a été bien supérieur. Au troisième contact, le taux d'anticorps développés était supérieur au deuxième contact mais l'augmentation n'est pas significativement différente entre avant et après ce troisième contact. La probabilité de paralysie s'est révélée être inversement proportionnelle au nombre d'anticorps développés par le bovin (voir figure 48 ci-après).

L'étude montre aussi que l'immunité après un « rappel » (second contact avec les tiques paralysantes), persiste durant au moins 12 mois.

Figure 48 : Probabilité de paralysie en fonction du nombre d'antigènes salivaires reconnus chez les individus non exposés, et exposés, issue de Lysyk *et al.* (2009 a)

Le tracé du haut représente la régression linéaire des résultats chez les individus avant exposition aux tiques paralysantes, le tracé du bas la régression linéaire des résultats chez les individus après exposition aux tiques. Les chiffres en haut et en bas de chaque graphique représentent les effectifs obtenus pour un nombre d'antigènes salivaires reconnus et une proportion de paralysés. Par exemple, dans le cas des non exposés, 6 individus n'ont reconnu aucun antigène et ont été paralysés à 100%, un seul ayant reconnu 10 antigènes a été paralysé à 100%. Ainsi la régression linéaire obtenue représente la probabilité de paralysie en fonction du nombre d'antigènes salivaires reconnus chez les individus non exposés, et exposés.



Lysyk *et al.* (2009 b) ont aussi remarqué que des bovins qui n'ont été en contact qu'une seule fois avec les tiques peuvent être paralysés par des tiques pré-nourries sur d'autres bovins, lorsque ceux-ci n'ont pas développé d'immunité. Il est possible que l'explication soit le fait que les tiques pré-nourries produisaient déjà beaucoup de toxine, ce qui n'a pas laissé le temps au système immunitaire des bovins de « se mettre en place ». En effet, les bovins en contact avec des tiques pré-nourries ont développé moins d'anticorps contre les antigènes salivaires que ceux infestés par des tiques non gorgées et ont été paralysés en moins de deux jours.

5.3 Cas de *Dermacentor andersoni* chez les ovins : immunité passive et active possibles

Lysyk *et al.* (2009 a), ont montré qu'il est possible d'induire une immunité passive et active chez des moutons, contre la paralysie due à *D. andersoni*. Chez des animaux naïfs, pour une dose supérieure ou égale à 0,8 tiques par kilogramme d'hôte, l'incidence de la paralysie est de 100%. Chez des animaux pré-exposés, elle est de 0% à la même dose : il y a donc eu mise en place d'une immunité active. Chez les animaux qui ont reçu en intraveineuse, du sérum provenant d'un troupeau immunisé spécifiquement contre *D. andersoni*, l'incidence est de 33%. Il y a donc aussi possibilité d'une immunisation passive (il y a probablement une relation entre la quantité d'anticorps injectés et la quantité d'antigènes sécrétés par les tiques infestantes à respecter afin de protéger l'animal de la paralysie).

L'immunité active contre la paralysie semble donc efficace, tandis que l'immunisation passive est moins efficace et ne fonctionne que sur deux tiers des animaux.

Les Western Blots des échantillons sanguins prélevés après exposition n'ont révélé qu'une seule bande significativement associée à l'apparition de la paralysie (72 % d'association). L'antigène auquel cet anticorps se lie a un poids moléculaire de 43,3 kDa. L'étude de Lysyk *et al.* (2009 b) chez les bovins, rapporte la découverte d'antigènes de poids moléculaires entre 36,6 et 42,2 kDa, différence qu'ils n'expliquent pas avec ceux découverts dans l'expérience sur les ovins.

De plus, le sérum hyper-immun contre la toxine d'*I. holocyclus* n'a pas protégé les moutons contre la paralysie à *D. andersoni*, ce qui conforte l'hypothèse avancée par l'expérience sur les bovins (Lysyk *et al.*, 2009 b) : la toxine de *D. andersoni* serait différente de celle d' *I. holocyclus*, et l'immunité serait donc spécifique d'une toxine (et/ou d'une tique).

Selon Lysyk *et al.* (2009 a), l'immunisation passive des ovins avec la toxine inactivée serait une approche possible de lutte contre la paralysie à tique en Amérique du Nord. Pour cela il faut identifier et isoler cette ou ces toxines. Cette immunité passive reste cependant partielle chez les bovins comme chez les ovins, tandis que l'immunité active est protectrice.

5.4 Cas de *Rhipicephalus evertsi evertsi* chez les ovins

Gothé (1983) a montré qu'une immunité naturelle acquise et efficace contre *R. evertsi evertsi* peut se développer chez les moutons. Elle est protectrice au moins deux semaines après la première infestation et dure quatre semaines. Elle peut être étendue à huit semaines avec l'effet booster d'une seconde infestation. Cette immunité semble aussi être spécifique de la toxine paralysante, car les moutons naïfs comme ceux ayant déjà été paralysés une ou deux fois présentaient des tiques de même poids au même stade de gorgement. Le gorgement se fait donc de manière normale sur un mouton immunisé contre la paralysie à tiques.

Bilan :

La réponse immunitaire des bovins et des ovins à la paralysie à tiques est donc complexe. Les bovins semblent en effet développer une immunité contre de multiples protéines dont les fonctions n'ont pas été déterminées, plutôt qu'une immunité contre une seule protéine.

L'immunisation active est possible, elle a été démontrée chez les bovins contre *I. holocyclus* et *D. andersoni*, et chez les ovins contre *D. andersoni* et *R. evertsi evertsi*. L'immunisation passive a été démontrée efficace à 33% chez les ovins contre la paralysie à *D. andersoni*.

Cette immunisation est efficace lorsqu'elle est active, beaucoup moins lorsqu'elle est passive et dépendrait alors des dosages en anticorps en fonction de l'exposition à la toxine c'est-à-dire de l'infestation. Elle dépend aussi des animaux : les animaux sauvages, plus fréquemment exposés aux tiques paralysantes, sont beaucoup plus résistants à la paralysie que les animaux domestiques non exposés.

La durée de l'immunité est variable, il semblerait qu'elle puisse être de 12 mois après deux contacts avec les tiques *D. andersoni* chez les bovins.

Les antigènes reconnus sont spécifiques, les anticorps semblent spécifiques de la toxine paralysante. Leur taux augmente avec l'exposition.

L'immunité semble donc spécifique de la toxine et non du gorgement de la tique.

Les antigènes mis en évidence, semblent différer selon les espèces de tiques. Chez *D. andersoni*, leur poids moléculaire s'étend de 36,9 à 42,2 kDa ; la toxine produite par *Rhipicephalus evertsi* Neumann ferait 68 kDa selon Viljoen *et al.* (1986) et consisterait en un trimère de sous-unités de 23 kDa selon Crause *et al.* (1993) ; la toxine produite par *I. holocyclus* semble être une protéine d'environ 40 et 80 kDa selon Masina et Broady (1999), ce complexe serait formé de plus petites protéines d'environ 5kDa. Ces différences pourraient s'expliquer par la nature de la neurotoxine qui dériverait de la formation de complexes protéiques de plusieurs peptides différents. En tout cas, le sérum contre la toxine d'*I. holocyclus* ne protégeant pas contre la paralysie à *D. andersoni*, il est fort probable que ces deux toxines soient différentes. Cependant, il a été montré des homologues entre les toxines des tiques africaines (*R. evertsi evertsi*, *I. rubicundus* et *Argas walkerae*) qui ont des épitopes communs, les anticorps dirigés contre ces toxines pouvant induire des réactions croisées (Crause *et al.*, 1994).

6 Pistes thérapeutiques et prophylactiques pour une meilleure gestion de la paralysie à tiques dans l'avenir

Il est nécessaire d'optimiser les moyens de lutte contre la paralysie à tiques. Pour cela, les recherches sont menées sur différentes pistes thérapeutiques : le développement de nouveaux acaricides, la lutte contre l'apparition de résistances, mais aussi le développement d'éventuels vaccins, l'amélioration de la gestion de l'élevage, et de la sélection génétique des animaux de production en fonction de leur résistance aux tiques paralysantes.

6.1 Combattre la cause : utilisation d'antiparasitaires externes efficaces et lutte contre l'apparition de résistances à ces molécules

6.1.1 Recommandations pour l'analyse de l'efficacité des acaricides

Holdsworth *et al.* (2006) ont réalisé, pour les laboratoires pharmaceutiques et dans le cadre d'une mission pour la WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology), un guide de l'évaluation de l'efficacité des acaricides contre les tiques dures sur les ruminants. Une liste de recommandations générales est donnée, mais aussi de recommandations particulières pour les molécules destinées à la prévention ou au traitement des paralysies à tiques, notamment dans le cas de l'infestation à *I. holocyclus* (la référence pour un maximum d'efficacité du produit car la plus dangereuse). Ainsi, il est recommandé un minimum de 95 % d'efficacité des molécules contre les femelles d'*I. holocyclus* pour des raisons de bien être animal.

Lors des tests d'efficacité sur des veaux qui sont plus sensibles, tous les veaux doivent présenter au moins 90% de réduction du nombre de tiques après traitement. Les veaux utilisés lors d'étude des dosages (posologies) doivent avoir entre un et trois mois, pour assurer une efficacité maximale du produit sur les animaux les plus sensibles. Il faut aussi minimiser le stress, l'inconfort ou tout autre paramètre qui pourrait diminuer l'expression de la paralysie chez les animaux utilisés lors des tests d'efficacité, afin de pouvoir cesser l'expérience dès l'expression des premiers signes de paralysie. Les veaux qui présentent une paralysie débutante doivent être immédiatement retirés de l'étude et traités avec un acaricide dont l'efficacité est prouvée et recevoir une injection d'un sérum canin anti-paralysie à tiques. Ces expériences nécessitent donc impérativement une observation assidue et attentive de l'ensemble des animaux exposés.

Considérant que la survenue d'une paralysie dépend du stade de gorgement des tiques, il est recommandé de retirer des animaux les tiques excédant 4 mm, et de les remplacer par des tiques n'ayant pas encore débuté de repas sanguin. De plus, il doit être précisé sur l'étiquette du produit, que la molécule n'a pas démontré son efficacité totale lorsqu'elle est utilisée sur des animaux présentant déjà des tiques gorgées ou desquels des tiques ayant terminé leur repas sanguin sont déjà tombées. Pour *I. holocyclus*, la durée de protection inscrite sur l'étiquette doit correspondre à la période entre J0, date du traitement des veaux, et le dernier jour pour lequel il a été montré qu'aucune tique fixée n'a survécu pendant plus de trois. Pour ce qui est des autres tiques paralysantes, les auteurs recommandent la même prudence que pour *I. holocyclus* mais laissent plus de liberté aux fabricants.

6.1.2 Limites des acaricides : apparition de résistances et pollution de l'environnement

Les acaricides sont très largement utilisés dans les zones infestées, pour tuer les tiques sur l'hôte mais aussi pour les repousser. Cependant, des résistances des tiques envers ces molécules ne cessent d'apparaître car les tiques s'adaptent, ce qui rend la recherche de nouveaux principes actifs ainsi qu'une utilisation raisonnée, indispensables.

De plus, les acaricides peuvent présenter des risques pour l'environnement, notamment pour la pollution des eaux et des milieux, mais ils peuvent aussi être toxiques pour les animaux, et contaminer les denrées d'origine animale telles que la viande et le lait, ce qui leur confère une toxicité pour les hommes.

Leur coût et la nécessité de leur application systématique et répétée plusieurs fois par an, les rendent inaccessibles aux pays en voie de développement ou diminuent fortement leur rendement économique.

Il est donc conseillé de les utiliser avec modération et réflexion, notamment en privilégiant les mois d'été chauds et humides, lorsque la population de tiques est la plus importante, et les limiter aux animaux les plus sensibles et aux zones les plus infestées. Le développement de vaccins utilisés soit seuls soit en synergie avec les acaricides permet de limiter leur application aux situations spécifiques.

Foil *et al.* (2004), ont publié une liste des facteurs de risque d'apparition de résistances, et de facteurs pouvant diminuer leur apparition :

Facteurs augmentant le risque de résistances

Les facteurs qui accélèrent la survenue des résistances aux acaricides sont :

- l'utilisation fréquente,
- le traitement du troupeau à des moments de l'année où la population est faible,
- l'utilisation d'acaricides de faible qualité et à des concentrations incertaines,
- le sous-dosage.

Facteurs diminuant le risque de résistances

Les facteurs diminuant le risque d'apparition de résistances sont :

- la réduction de la fréquence des traitements,
- la limitation des tiques en contact avec le produit chimique en utilisant une approche par seuils (traitement lorsque le nombre de tiques a atteint un certain seuil dangereux),
- la non utilisation de produits à libération lente au moment où la contamination par les pâtures est faible,
- l'application de produit de bonne qualité, de la bonne manière, et à la bonne concentration,
- l'utilisation de stratégies non chimiques comme l'augmentation de la résistance de l'hôte, l'utilisation de vaccins, l'introduction de mesures de quarantaine pour les animaux nouveaux entrants dans le troupeau, la promotion d'une politique d'éducation de l'utilisation des acaricides et la mise en place d'un monitoring continu de diagnostic des nouvelles résistances,
- l'alternance stratégique des différents produits à chaque traitement.

Il est absolument nécessaire, afin de préserver l'efficacité des acaricides de respecter ces précautions et de les généraliser à tous les utilisateurs.

6.1.3 Potentialisation des acaricides par les phéromones de tiques

Les phéromones sont des médiateurs chimiques du comportement, sécrétés par les tiques elles-mêmes. Elles ont, comme nous l'avons vu dans la première partie de cet exposé, plusieurs rôles : rassemblement des tiques, attraction-aggrégation-attachement entre elles, et sexuel pour l'attraction des mâles. La connaissance de ces phéromones a permis de développer de nouvelles biotechnologies dans le contrôle des tiques. Des produits associant des phéromones de tiques et de petites quantités d'acaricides, ont montré une plus grande efficacité que les acaricides seuls (Sonenshine, 2004). Le principe est d'attirer les tiques à l'aide des phéromones, sur les zones traitées par les acaricides pour les tuer. L'avantage des phéromones est que les tiques ne devraient *a priori* pas être capables de développer des résistances, elles permettent aussi de concentrer les tiques sur la zone où l'acaricide est présent, ce qui permet de n'utiliser que très peu d'acaricide, donc d'avoir peu d'effets indésirables sur l'environnement et de diminuer le risque de développement de résistances, et d'améliorer l'efficacité des molécules.

6.2 Développement de la sérothérapie

6.2.1 Sérothérapie avec sérums hyper-immuns de chiens

Goodrich et Murray (1978) ont montré que l'on pouvait, en injectant du sérum canin anti-tique à des souris, leur conférer une immunité passive contre la toxine d'*I. holocyclus*. Ils ont en effet montré que l'injection d'une dose de ce sérum précédant l'injection de deux doses létales de toxine purifiée à partir d'extraits de glandes salivaires de tiques, à des souris, bloque tout symptôme de paralysie. Par contre, les souris témoins qui n'ont reçu que du sérum canin normal, sont toutes décédées. L'injection IV, IP, SC de 10 mL de ce sérum une heure avant l'injection d'une dose létale de toxine a protégé toutes les souris, alors que les souris témoins sont mortes en 24 h. Certaines souris ont reçu une injection SC de sérum spécifique et ensuite une injection de toxine à un, trois ou dix jours d'intervalle. Les souris ayant reçu l'injection de sérum à J+10 sont mortes en 24 h, alors que les autres ont survécu. Un autre lot a reçu une injection de sérum spécifique quatre heures avant attachement de tiques et réinjection du même sérum tous les jours durant les trois premiers jours de l'expérience : pas de symptômes visibles sur ces souris avant 5,5 jours, alors que les contrôles ont été paralysés. Ils ont montré ensuite que les extraits de glandes salivaires prélevés sur les tiques des souris immunisées étaient aussi toxiques que ceux prélevés sur les souris contrôles. Le sérum canin spécifique anti-tique protège donc l'hôte de la toxine, mais n'empêche pas la sécrétion de la toxine par les tiques nourries sur des animaux immunisés. Attention, cette immunité est spécifique de la toxine injectée aux chiens pour la fabrication des sérums.

Les doses nécessaires à la protection de chaque espèce, et en fonction de l'importance de l'infestation, ne sont pas connues chez les Ruminants. Cependant, l'antisérum a prouvé une certaine efficacité chez les veaux. Kemp et Bird (1977) ont expérimentalement paralysé des veaux non immunisés et non préalablement exposés à *I. holocyclus*, en les infestant avec cette même tique. Quatre veaux sur sept paralysés ont été sauvés après injection d'antisérum de chien.

Selon le Merk Veterinary Manual, l'anti-sérum, pour un chien, est à utiliser à la dose de 0,5 à 1,0 mL/kg en IV, en augmentant la dose si l'infestation est importante ou le stade avancé. Il est possible d'injecter de l'atropine en SC à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg avant l'injection d'anti-sérum pour prévenir toute éventuelle bradycardie ou hypotension.

6.2.2 Sérothérapie avec des sérums hyper-immuns de lapin

Stone *et al.* (1982) et Stone *et al.* (1983), ont réalisé deux expériences pour tester l'efficacité d'un antisérum de lapin obtenu par hyper immunisation contre la toxine d'*I. holocyclus*. Des résultats similaires ont été obtenus. Ils ont injecté des doses connues (des fractions ou des multiples de la DL 50 (dose létale pour 50% des animaux) d'extraits de toxine paralysante) à des lapins toutes les 2 à 7 semaines. Ensuite, ils ont prélevé le sérum des lapins trois semaines après chaque injection, l'ont centrifugé pour en extraire les anticorps neutralisants spécifiques (IgG) par la méthode de la protéine A -sépharose. L'antisérum a été ensuite mélangé à des préparations de toxine de dilutions différentes, puis injecté à des souris de laboratoire, dont on évalue le degré de paralysie à partir de 24 heures. Un pourcentage de neutralisation des différentes dilutions de toxine par l'antisérum a été ensuite calculé en fonction des résultats.

Les premiers stades d'immunisation sont critiques pour les lapins qui sont très sensibles à la toxine et nécessitent une très grande attention de la part des expérimentateurs. L'immunité produite est peu efficace. Des titres en anticorps neutralisants appréciables, avec un bon potentiel de neutralisation de la toxine sont obtenus à partir de la semaine 14 et les titres les plus élevés à la semaine 22. Si les stimulations cessent, les titres diminuent mais les lapins ne présentent pas de signe de paralysie après ré-injection de la toxine même avec de faibles titres en anticorps. Ils ont donc développé une immunité efficace. Les taux d'anticorps neutralisants les plus élevés sont rapidement obtenus après restimulation, et ont un fort potentiel neutralisant.

Le développement d'un antisérum de lapin efficace est donc possible. Il doit cependant être comparé avec l'antisérum canin déjà utilisé. Les avantages de l'antisérum de lapin sont : un prix moins élevé, des titres en anticorps neutralisants plus élevés, une meilleure efficacité de la méthode de la protéine A-sépharose pour la séparation des IgG (immunoglobulines G), et un risque plus faible pour l'homme car il y a moins de chance de contact préalable avec des protéines de lapin et donc de sensibilisation de l'homme à l'antisérum.

6.2.3 Production d'antisérum *in vitro* : une alternative moins coûteuse

Hall-Mendelin (2009) a testé une autre solution pour avoir du sérum antitoxine dont la production serait moins onéreuse. Le coût de l'antisérum étant particulièrement élevé par la nécessité d'utiliser des animaux vivants, le but de son étude est de développer un test immunologique qui puisse remplacer l'actuel test biologique sur des souris vivantes, nécessaire à la vérification de l'efficacité de l'antisérum canin pour son utilisation en thérapeutique. En premier lieu, un test ELISA permettant de détecter et de quantifier les anticorps spécifiques à l'holocyclotoxine présents dans les sérums de chiens a été mis en place. En utilisant un antigène particulièrement purifié d'extraits de glandes salivaires d' *I. holocyclus*, une bonne distinction entre les sérums réactifs (hyperimmuns) et non réactifs (naïfs) est possible. Le sérum hyperimmun réagit très fortement avec l'antigène comparé au sérum de chiens qui n'ont jamais été exposés à la tique. Les réactions de sérums hyperimmuns étaient aussi beaucoup plus faibles avec des antigènes non toxiques de contrôle, provenant d'extraits de glandes salivaires de la tique *Rhipicephalus microplus* non toxique. Ceci montre que le test détecte les réponses spécifiques à la toxine d' *I. holocyclus*. De plus, ces sérums qui réagissent fortement au test ELISA ont aussi neutralisé la toxine lors d'essais biologiques sur des souris. Un test ELISA est donc possible pour tester l'efficacité des sérums canins avant utilisation en thérapeutique.

Des sérums de chiens infestés expérimentalement par les tiques, ainsi que des sérums de chiens présentant des signes de paralysie à tique chez leur vétérinaire, ont été testés avec ce test ELISA pour recherche d'anticorps anti toxine. Un seul des sérums est revenu positif, ce qui montre que ce test ne permet pas la détection d'anticorps anti-toxines spécifiques, et donc le diagnostic de paralysie à *I. holocyclus*.

Des rats choisis pour leur grande résistance à de multiples infestations par la tique pendant plusieurs jours, ont permis la production d'un échantillon d'anticorps monoclonaux spécifiques. La fusion de cellules de rate de rats avec des cellules de myélome de souris, donne des hybridomes cultivables et capables de synthétiser des anticorps monoclonaux. Ces anticorps monoclonaux produits se sont révélés spécifiques des antigènes d'*Ixodes* par le test ELISA. Une sélection de ces hybridomes représentant différents modèles d'affinité et/ou de spécificité à l'antigène ont été analysés pour déterminer leur capacité à neutraliser la toxine à l'aide d'essais biologiques sur des souris. L'échantillon d'anticorps monoclonaux le plus efficace contre la toxine sur des souris, s'est révélé réactif mais modérément à l'antigène d'*Ixodes holocyclus* par le test ELISA. Par contre il a réagi aussi fortement que l'antisérum canin à l'antigène spécifique. Ceci suggère que les anticorps monoclonaux spécifiques pourraient représenter une source alternative d'immunothérapie, fournissant un approvisionnement potentiellement infini de réactifs hautement efficaces. Ce qui permettrait de ne pas utiliser des animaux vivants pour la production d'antisérum ainsi que pour tester leur efficacité.

Ces anticorps monoclonaux ont été aussi utilisés pour analyser la toxine par électrophorèse (SDS-PAGE) et Western Blot et identifier des protéines spécifiques de la toxine. L'anticorps monoclonal neutralisant le plus efficace reconnaît une protéine de haut poids moléculaire, entre 100 et 200 kDa, ce qui n'est pas compatible avec les études antérieures qui avaient identifié des protéines de faible poids moléculaire, entre 3 et 5 kDa. Cette étude est cependant la première à utiliser des anticorps monoclonaux. Cette protéine de haut poids moléculaire représente potentiellement un précurseur de l'holocyclotoxine ou un complexe des peptides plus petits, identifiés auparavant. Lorsque ces anticorps monoclonaux neutralisant la toxine ont été testés comme ligands à des composants de toxine purifiée, des éléments de 110 et de 32 kDa ont systématiquement été identifiés. Ces protéines purifiées sont de bonnes candidates pour des séquençages et l'identification future des composants toxiques des glandes salivaires d'*I. holocyclus*.

Hall-Mendelin *et al.* (2011) ont, quant à eux, réussi à réaliser un test ELISA qui permet de détecter les anticorps spécifiques de la toxine de la glande salivaire dans le sérum de chiens et de rongeurs. Ce test permet de s'abstenir de tester les anti-sérums obtenus par hyperimmunisation des chiens sur des souris, et réduit donc le coût de production, mais aussi le temps de fabrication, et la subjectivité du test d'efficacité des anti-sérums. Il s'agit d'un ELISA indirect, il donne aussi des perspectives d'avenir pour le diagnostic de la paralysie à tiques et une meilleure efficacité du traitement, car on pourra suivre la cinétique de la quantité d'anticorps.

6.3 Développement de la vaccination

Nous avons vu précédemment que le développement d'une immunité contre la paralysie à tiques est possible après plusieurs expositions. Il est donc logique d'envisager la recherche de vaccins.

6.3.1 Vaccins contre la toxine paralysante ?

Il n'existe pas à ce jour de réelle vaccination spécifique contre la toxine, seulement des « auto-vaccinations » de chiens ou de lapins, ayant produit des anticorps anti-toxine, que l'on vaccine avec leur propre sérum avant ré-infestation. Une réelle vaccination anti-toxine serait une injection d'anatoxines, des toxines paralysantes inactivées et immunogènes qui permettrait le développement d'une immunité active par reconnaissance de ces antigènes et production d'anticorps. La piste repose donc sur la recherche d'épitopes de la toxine, qui n'ont pas de caractère paralysant mais sont très immunogènes.

6.3.2 Vaccins contre les tiques ?

Le but de ces vaccins est aujourd'hui plutôt de lutter contre le pathogène transmis par la tique, et non contre la tique elle-même, et son gorgement. À ce jour, un seul vaccin anti-tique spécifique est disponible. Il est protecteur contre *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, vecteur notamment de la babésiose bovine. Le vaccin est dirigé contre des antigènes de l'intestin de la tique, que l'on appelle antigènes cachés, car ils ne provoquent pas de réaction immunitaire de l'hôte lors du repas de la tique, celui-ci n'étant tout simplement pas en contact avec ces antigènes. Après injections d'antigènes cachés de l'intestin de la tique, l'animal va donc synthétiser des anticorps qui vont être ingérés par la tique lors du gorgement et ainsi pouvoir se lier aux antigènes de l'intestin. Cette liaison provoque la destruction des cellules intestinales et donc l'arrêt du gorgement de la tique.

La découverte de ces vaccins anti-antigènes cachés, qui provoquent un arrêt anticipé du gorgement de la tique, laisse imaginer la possibilité de l'efficacité de tels vaccins contre les paralysies à tiques pour limiter les paralysies, si ceux-ci sont capables d'arrêter le gorgement avant le début de la phase rapide, et donc avant injection, par la tique, des toxines, dans le sang de l'hôte.

Les publications de Mans *et al.* (2000) et d'Opdebeeck *et al.* (1998) décrivent le principe de ces vaccins, et comparent leur efficacité (voir Annexe).

6.4 Des solutions dans la conduite d'élevage

Rich (1973) a remarqué que dans le centre sud de la Colombie Britannique, *D. andersoni* provoque des cas sporadiques et imprévisibles, mais seulement un cas de paralysie reporté parmi les veaux de printemps. Il pense que cette faible incidence chez le veau de printemps résulte de la protection et des soins de sa mère. En 1972, il a voulu tester l'hypothèse que le toilettage des veaux par les mères tend à diminuer le nombre de tiques du corps des veaux et donc protège contre la paralysie. Pour cela, il a pris dix vaches primipares de plus de 3 ans et leurs premiers petits, les a divisées en deux groupes maintenus dans des paddocks sans tiques. Il a collecté des tiques de *D. andersoni* dans la nature. Le premier groupe de veaux a été infesté à raison de 50 tiques par vache, et les veaux ayant accès à leur mère. Le second groupe a reçu la même infestation mais les veaux étant séparés de leur mère. Ils pouvaient voir leur mère deux fois par jour mais sans pouvoir recevoir de soins de leur part. Le lendemain il a donné accès aux mères aux veaux du groupe 2 qui ont alors intensément toiletté leurs petits. Puis il les a à nouveau séparés et a ajouté 50 tiques sur chaque veau. Tous les autres veaux qui n'étaient pas séparés de leur mère et qui ont été toilettés par leur mère n'étaient pas atteints par la paralysie. Une des vaches du groupe 1 n'était pas très maternelle et il n'a pas été prouvé qu'elle se soit occupée de son veau, cinq jours plus tard il était au stade 2 de paralysie, et deux des veaux séparés étaient au stade 1.

Rich (1973) en a donc conclu que le toilettage maternel est un facteur significatif sur le pourcentage de tiques présentes sur les veaux, car le pourcentage de tiques sur le veau de la mère négligente était comparable au pourcentage de tiques sur les veaux séparés de leur mère. C'est donc un facteur significatif de protection contre la paralysie. De plus, les tiques retirées par les mères se sont révélées incapables de ré-infestation. Le regroupement, par les mères, des veaux dans un espace limité, souvent abrité du vent ou en hauteur, au milieu des adultes, limiterait aussi leur divagation dans les zones infestées par les tiques, ce qui favoriserait leur protection. Pour ces deux raisons, laisser les veaux pâturer avec leur mère est un bon moyen de les protéger contre la paralysie à tiques.

D'autres techniques de conduite d'élevage permettent de réduire le risque de paralysies : ne pas faire pâturer les troupeaux dans des zones avec croissance importante de buissons, ne pas faire correspondre la période de vêlage avec la période de plus grande incidence de la tique adulte

(printemps et été). Il faut aussi favoriser le contact des veaux avec des nymphes ou des larves qui semblent être moins pathogènes, pour développer leur immunité naturelle. Minimiser les contacts avec la faune sauvage, qui est un réservoir naturel des tiques, réduit aussi le risque d'infestations : pose de grillages, utilisation de parcelles dégagées.

6.5 Génétique et sélection d'individus résistants

6.5.1 Intérêt de la sélection génétique sur le critère de la résistance aux tiques

La publication de Sharifi *et al.* (2003), souligne le fait qu'une autre manière d'avoir des troupeaux résistants est de garder des races rustiques et autochtones, qui semblent avoir une immunité spécifique aux tiques de leur région.

Frisch (1999) met en valeur la résistance de l'hôte à la tique comme solution à long terme de la maîtrise des tiques des bovins. En effet, il insiste sur le fait que les acaricides ne sont pas une solution à long terme. En effet, l'apparition constante de nouvelles résistances, les temps d'attente lait (jusqu'à 30 ou 40 jours pour les molécules encore très efficaces, les avermectines, qui les rendent inutilisables en élevage bovin laitier), la persistance de résidus dans la viande, la croissance constante de leur coût et la nécessité de les utiliser systématiquement, fait chuter la compétitivité et est très handicapant dans les pays des zones endémiques qui sont en développement. Il est préférable de limiter leur utilisation à la gestion d'une infestation massive ou sur des animaux infestés que l'on déplace en zone indemne de tiques par exemple. Les vaccins représentent une solution à moyen terme. En effet, ils ont l'avantage d'être utilisables sur tous les animaux et dans tous les pays, ne présentent pas de temps d'attente. Par contre, il est nécessaire de développer des vaccins peu chers et efficaces.

À ce jour il n'en existe qu'un seul, contre la tique *B. microplus* (non paralysante), basé sur des « antigènes cachés », d'intestin moyen de la tique, sous forme recombinante, appelés Bm86 et Bm91.

Pour Frisch (1999) les limites de la solution vaccinale mènent à prôner la sélection d'animaux pour leur résistance aux tiques. C'est pour lui la clé à long terme du contrôle des tiques. L'hôte doit être hautement résistant, et le but ultime de la sélection est la résistance totale. Cette stratégie est cependant négligée en recherche pour le moment. La résistance de l'hôte est le facteur le plus important économiquement, ne demande pas de surcoût, est une solution permanente, permet de diminuer les besoins en acaricides. Par exemple, la race Nelore au Brésil possède une résistance naturelle de plus de 99% à *B. microplus*, elle ne nécessite jamais ou très peu de traitement acaricide.

6.5.2 Limites de la sélection génétique sur ce caractère

Cette résistance naturelle des troupeaux peut être améliorée, en sélectionnant parmi les races, les plus résistantes, et en favorisant le développement de celles-ci dans les zones infestées. Ainsi, les zébus et différentes races indigènes continuellement en contact avec les tiques ont développé une résistance croissante. Cependant elles sont moins productives. Il est possible d'augmenter la productivité de ces races indigènes par le croisement avec des races européennes. La résistance des animaux issus du croisement est directement proportionnelle à la proportion de la race résistante dans le croisement.

En système bovin viande, Frisch (1999) a comparé la productivité d'une race locale, la Brahmane, issue de zébus élevés depuis des milliers d'années en Inde, à un croisement de deux races locales et de Charolais. Ce croisement F1 a présenté le poids le plus élevé à 18 mois donc le génotype le plus favorable à la productivité. Par contre, l'augmentation de la productivité induit

systématiquement une baisse de la résistance. Si on réalise un backcross (croisement de cette génération F1 avec un parent non résistant, par exemple si on veut augmenter encore la productivité de ce croisement F1 en le recroisant avec un Charolais), alors la résistance diminue encore. En système bovin lait, le problème est plus complexe. Les rendements des races tropicales sont beaucoup plus faibles que ceux des races européennes des zones tempérées. On peut augmenter légèrement ce rendement par une sélection intra-spécifique mais cela n'est pas très efficace et le troupeau reste non compétitif par rapport aux grandes productivités des races européennes. La réalité commerciale ne laisse pas d'alternative au croisement, dans une certaine proportion, avec des races tempérées. Mais les croisements obtenus sont malheureusement peu résistants et nécessitent quand même l'utilisation d'acaricides. Le problème est que les taureaux européens dont on peut acheter la semence partout dans le monde ne sont absolument pas sélectionnés sur leur résistance aux tiques, puisque cela n'est pas encore un problème majeur des élevages européens. Il faut donc sélectionner des taureaux de race européenne aussi selon ce critère, afin de réaliser des croisements avec les races locales dont la résistance aux tiques est plus conservée. Il existe des résistances naturelles chez certaines races européennes comme la Frisonne, ou la Jersiaise. Par ces croisements, la résistance pourrait être augmentée, allant jusqu'à 98% en quatre générations. Malheureusement ces critères ont fait abandonner l'idée aux chercheurs car les rendements lait sont plus faibles si la sélection se fait uniquement sur la résistance aux tiques.

Il est aussi possible de sélectionner ce caractère à l'intérieur d'une race. En effet, aucune race n'est totalement résistante, mais il est possible, à force de sélection, d'atteindre les 100% de résistance. Il faut savoir que la sélection selon un critère n'est possible que si ce caractère est mesurable précisément, et s'il est héritable. La mesure de la résistance se fait par le comptage des tiques femelles gorgées sur l'animal, que l'on compare avec les données d'autres espèces. L'héritabilité moyenne de la résistance à *B. microplus* a été évaluée à 0,34, ce qui est similaire à l'héritabilité des taux de croissance et de la production laitière des races tempérées. Le caractère peut donc être incorporé dans un index de sélection. Le problème est que la sélection sur le seul caractère « résistance aux tiques » ne permet pas d'augmenter la productivité. Il faut donc réaliser un index multi-caractères : résistance et productivité. Mais le taux d'amélioration génétique pour un caractère est réduit par la sélection simultanée pour d'autres caractères, sauf si ces caractères sont génétiquement positivement corrélés. Une corrélation nulle entre la résistance aux tiques et le taux de croissance dans un environnement stressant et où les animaux sont soumis à une forte pression parasitaire a été montrée. Il faudrait cependant estimer cette corrélation en l'absence de ces différents stress, pour savoir si les deux caractères pourraient être améliorés simultanément dans de bonnes conditions.

Un gène majeur de résistance aux tiques, le gène Adaptaur, a été mis en évidence. Son action est plus forte que les gènes de résistance de fond, qui semblent conférer une résistance moins spécifique. Chaque allèle du gène Adaptaur possédé par un individu diminuerait de 75% le nombre de tiques gorgées. Ainsi, les homozygotes porteurs du gène majeur ne se seraient pas affectés par les tiques sans traitement acaricide, les hétérozygotes pourraient bénéficier de l'utilisation simple d'un vaccin, alors que les individus non porteurs ne résisteraient pas sans l'utilisation d'acaricides. La résistance polygénique de fond est aussi importante mais ne modifie pas l'action du gène majeur. On pourrait donc sélectionner les individus selon le nombre d'allèles du gène qu'ils possèdent. Cependant, il est difficile de distinguer les homozygotes positifs des hétérozygotes possédant une résistance polygénique de fond importante, car les différences phénotypiques sont faibles. Il faudrait donc développer un marqueur ADN pour ce gène. Ainsi, l'introgression de ce gène majeur dans les races pourrait augmenter leur résistance aux tiques. Frisch propose alors une procédure permettant l'introduction du gène Adaptaur dans un troupeau tout en minimisant la perte de production : les vaches non utilisées pour le renouvellement sont croisées avec un Adaptaur homozygote pour produire des hétérozygotes qui sont à leur tour croisés avec des vaches laitières hautes productrices de renouvellement. La découverte de marqueurs ADN pour Adaptaur permettrait aussi de réaliser un

criblage des races européennes pour détecter celles éventuellement déjà porteuses du gène et augmenter ainsi l'efficacité des croisements.

6.6 L' « hypothermie contrôlée » : une piste thérapeutique controversée

Les travaux de Cooper et Spence (1976) laissent croire qu'un état d' « hypothermie contrôlée » serait bénéfique à la guérison, puisque l'abaissement de la température ambiante rétablit les réponses musculaires aux stimulations des motoneurons chez les souris paralysées. Ainsi, on diminue la paralysie des muscles et entre autres celle des muscles respiratoires, ce qui augmenterait les chances de survie pour les animaux les plus atteints et accélérerait la guérison pour les autres, car ayant retrouvé la préhension et la buvée par exemple, ils se réalimenteraient plus rapidement et recouvriraient plus vite. Ce procédé est évidemment difficile à appliquer sur les ruminants. De plus, s'il fonctionnait chez ses espèces, nous ne savons pas jusqu'à quelle température il faudrait abaisser l'organisme pour lutter contre la toxine, et si cette température est compatible avec la vie.

Cette piste thérapeutique n'est donc pas soutenue par tous, puisque Fearnley (2004) explique que les capacités du chien paralysé par la tique *I. holocyclus* à produire de la chaleur sont diminuées. La température oesophagienne diminue plus fortement que la température rectale dans les stades avancés. La thermorégulation est compromise par l'incapacité à conserver la chaleur par vasoconstriction périphérique et par l'incapacité à produire de la chaleur par frissonnements et par les mouvements musculaires. Malgré les stimulations par la baisse de température corporelle, la vasodilatation augmente avec la paralysie. Ils ont donc conclu que des pratiques communes de nursing telle que les bains et l'administration de produits vasodilatateurs pouvait aggraver la paralysie et compromettre la guérison.

Bilan : Pistes thérapeutiques et prophylactiques

Ces pistes étudiées par les scientifiques à ce jour sont :

- la recherche de nouvelles molécules actives contre les tiques,
- l'utilisation raisonnée et intégrée des acaricides existants pour la lutte contre les tiques,
- le développement de la sérothérapie dans le but de produire un antisérum spécifique de la toxine paralysante à l'échelle industrielle,
- le développement de vaccins anti-toxine et anti-gorgement de la tique,
- l'optimisation de la conduite d'élevage en valorisant les soins de la mère au veau, les pâturages moins exposés aux tiques, la rotation des pâtures et des cultures, le décalage des périodes de vêlage par rapport aux saisons de grande incidence des tiques, l'entretien des buissons et des haies entourant les pâtures,
- le croisement de races productives avec des races résistantes aux tiques et à la paralysie,
- la sélection génétique, au sein d'une même race, sur le caractère « résistance aux tiques » tout en limitant la perte de productivité.

7 Hypothèses concernant l'origine du caractère paralysant

La signification fonctionnelle de la toxine paralysante reste une inconnue relevée notamment par Mans *et al.* (2004) ainsi que Grattan-Smith *et al.* (1997) et Cooper (1976). Ce dernier remarque que de nombreux arthropodes ont la capacité de paralyser leurs victimes, très probablement afin d'assurer leur défense ou de faciliter la capture de leurs proies. Il en est de même pour les toxines des araignées ou des serpents qui facilitent la protection et la prédation. Mais le caractère paralysant des tiques ne présente pas d'explication certaine. L'infestation des hôtes et le repas sanguin des tiques ne nécessitent pas la paralysie de l'hôte, et provoquer la mort de l'hôte est un inconvénient puisqu'il rend le repas sanguin impossible.

Certains pensent que le caractère paralysant est un vestige du temps où les tiques sont devenues parasites. La paralysie serait un moyen de lutte contre la mobilité de l'hôte et surtout contre le toilettage prodigué par les mères, car elle apparaît dans les stades avancés de gorgement, durant lesquels la tique a le plus de risques d'être éliminée par un toilettage intensif. La toxine paralysante pourrait aussi exercer une anesthésie locale, prévenir la coagulation sanguine, ou agir comme un stimulant général du repas sanguin. Le caractère paralysant des tiques est difficile à expliquer, car il ne représente pas un phénomène répandu dans toutes les espèces.

Mans *et al.* (2004) énumèrent différentes hypothèses expliquant la source des toxines paralysantes. Elles peuvent provenir :

- directement d'un pathogène ou symbiote vivant au sein de la tique,
- d'un composé non toxique d'un symbiote qui serait transformé en toxine par la tique,
- d'un composé non toxique d'un symbiote de la tique que l'hôte transformerait en toxine,
- d'un composé non toxique synthétisé par la tique et transformé en toxine par un symbiote de la tique,
- d'une toxine d'un virus ou d'une bactérie ayant infesté un symbiote de la tique,
- directement de la tique,
- d'un composé non toxique sécrété par la tique dans l'hôte qui le transforme en toxine,
- d'un composé non toxique de l'hôte absorbé par la tique, modifié par celle-ci et réinjecté à l'hôte.

Des similarités dans les séquences de l'holocyclotoxine et de toxines de scorpions, laissent penser à une descendance commune. La comparaison des séquences des toxines paralysantes des tiques avec celles de toxines dont la signification biologique et la fonction est connue, aide à la compréhension de leur origine et de leur mécanisme de fonctionnement. Cette fonction pourrait avoir été acquise lors de l'adaptation des tiques au repas sanguin. Elle peut aussi être apparue par hasard, par ré-assemblage de protéines, et avoir donné un avantage sélectif aux individus porteurs, qui l'auraient alors transmis à leur descendance.

Par contre, les neurotoxines connues de différentes sous classes d'*Arachnides* comme les araignées et les scorpions ne font pas toutes partie des mêmes familles protéiques, et les tiques sont considérées plus proches des *Rineculei* (tick like spiders : « les araignées qui ressemblent à des tiques »), qui ne sont pas toxiques, que des araignées et des scorpions, ce qui rend difficile l'explication d'éventuelles relations évolutives entre les toxines. Il faut aussi savoir que les tiques sont apparues entre 390 et 120 millions d'années, et qu'à cette époque la plupart de leurs hôtes qui sont aujourd'hui affectés par les toxines paralysantes n'existaient pas. Si ce caractère paralysant offre un avantage sélectif, il a peut-être émergé avec le lignage des tiques lors de leur adaptation au parasitisme par repas sanguin, ou est apparu plus tardivement lorsque les hôtes modernes sont arrivés.

Lysyk (2010) qualifie le caractère héréditaire de tique paralysante d'avantage naturel et en même temps d'inconvénient. La paralysie étant dose-dépendante (Lysyk *et al.* 2009 b), à forte dose il y a paralysie de l'hôte conduisant à la mort de celui-ci. Or les tiques ne peuvent pas survivre sur un hôte mort. Lorsque la densité de population est forte, les femelles n'arriveraient donc pas à se reproduire et la sélection tendrait à diminuer la fréquence de ce caractère. Mais le caractère paralysant peut-être un avantage, s'il y a peu de tiques paralysantes en proportion de la population. Alors les tiques virulentes et minoritaires causeraient une léthargie chez l'hôte, ce qui facilite son infestation par l'ensemble des tiques en diminuant le toilettage et en favorisant les rencontres tiques/hôtes. L'incidence de ce caractère dans la nature peut donc être dû à l'équilibre sélectif entre la nature dose-dépendante de la paralysie et le développement d'une immunité chez les troupeaux. Il y a alors tendance à l'augmentation de la population de tiques et de la virulence de la paralysie jusqu'à atteinte d'un pic d'hôtes paralysés, ce qui provoque alors une chute de la population des tiques.

Selon les mêmes auteurs, d'autres hypothèses concernant l'utilité de ce caractère dans la survie des tiques peuvent être posées : tout d'abord le caractère paralysant peut être un effet secondaire d'un autre effet de la même molécule qui lui serait bénéfique pour la tique, par exemple dans le repas sanguin ou l'anesthésie locale de l'hôte. La paralysie a peut-être anciennement été un caractère utile à une éventuelle vie de prédateur de la part de la tique. Cela peut aussi être une combinaison de toutes ces hypothèses.

Une étude de Crauze *et al.* (1993), ayant pour but de localiser, à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique de la toxine paralysante de *R. evertsi evertsi*, a mis en évidence la présence de cette toxine dans les granules cytoplasmiques, ce qui est logique puisque c'est le lieu de synthèse de la toxine, mais aussi dans et sur la chromatine des noyaux des cellules de type « b », connues pour être les cellules sécrétrices de la toxine. Cette deuxième localisation est inattendue. L'hypothèse qu'évoquent les auteurs est que la toxine paralysante aurait un rôle d'autorégulation dans sa propre synthèse, ce qui expliquerait une synthèse croissante jusqu'au 4^{ème} à 5^{ème} jour de gorgement, puis une baisse de synthèse, par mise en place d'un rétrocontrôle négatif de la toxine. Crauze *et al.* (1993), ont réalisé des Western Blots qui ont permis de reconnaître trois bandes (23, 46 et 69 kDa), ce qui suggère que la toxine serait un trimère de protéines, et que seule la forme trimérique serait paralysante. Les autres formes auraient donc un rôle régulateur, sans être réellement vitales pour la tique, car il existe des tiques élevées en laboratoire, qui ne synthétisent que la forme dimérique, et sont incapables de paralyser un mouton, mais qui peuvent réaliser un repas sanguin complet normal.

ANNEXE : Les vaccins anti-tiques

Mulenga *et al.* (2000) ont fait le point sur les questions de développement d'un vaccin anti-tique. Pour l'instant, l'utilisation d'acaricides chimiques est la principale stratégie de contrôle des tiques et est largement répandue à travers le monde. Elle présente néanmoins de sérieux inconvénients comme nous l'avons vu. Il est donc nécessaire de développer des stratégies alternatives pour le contrôle des tiques. L'immunisation des troupeaux par le développement de vaccins apparaît être une solution scientifiquement et économiquement possible.

Il existe deux stratégies pour la fabrication d'un vaccin anti-tique : l'utilisation d'« antigènes exposés » c'est-à-dire de protéines injectées par la tique dans le sang de l'hôte lors de son repas sanguin, et qui interagissent avec les défenses du système immunitaire de l'hôte, ou l'utilisation d'« antigènes cachés » (non exposés), c'est-à-dire de protéines propres à la tique, qui ne sont pas injectées à l'hôte lors du repas sanguin, mais qui vont pouvoir être la cible des anticorps spécifiques, eux-mêmes ingérés par la tique avec le sang de son hôte. Les glandes salivaires sont une source d'antigènes exposés immunisants car certains animaux ont acquis, comme vu précédemment, une immunité naturelle. Il est néanmoins difficile, parmi toutes ces protéines salivaires, de trouver des molécules très immunogènes, et le phénomène de résistance naturelle acquise n'est pas encore parfaitement compris. L'immunité acquise à l'aide d'antigènes exposés mime donc une immunisation naturelle. L'utilisation d'antigènes « cachés » pourrait être plus bénéfique, car ils semblent plus immunogènes et permettraient *a priori* d'interagir avec les hormones de la tique par exemple. De plus, les auteurs croient à moins d'adaptation possible des tiques contre les anticorps « anti-antigènes cachés ». Il n'existe cependant pas de preuve scientifique de cela. Le premier vaccin de ce type a été découvert par Ackerman *et al.* en 1980 (Willadsen, 1987). Ils ont vacciné des rats contre *D. variabilis* en utilisant des extraits de tiques entières et des extraits d'intestin moyen de tique, et ont montré que les extraits d'intestin moyen de tique confèrent une immunité active efficace. Ce vaccin permet une baisse du poids des tiques après gorgement, une diminution du temps de gorgement, et une baisse du poids des œufs pondus par la tique. Il permet donc de réduire le repas sanguin et a un effet sur la reproduction. Cependant, il n'a pas montré d'impact significatif sur la mortalité des tiques.

Ces résultats ont été retrouvés par Opdebeeck *et al.* (1988) sur des bovins qu'ils ont immunisés contre la tique *B. microplus*. Ils ont comparé l'efficacité des vaccins extraits de ganglions lymphatiques associés aux intestins de la tique, avec celle de vaccins extraits d'intestins de tiques, de vaccins extraits d'un mélange d'intestins et de nœuds lymphatiques associés aux intestins, et de vaccins composés d'adjuvants habituellement utilisés pour la fabrication de vaccins contre des antigènes de membranes et des antigènes solubles. Voici en figures 49 à 52 les résultats de cette étude.

Pour ces figures, voici la légende :

- vaccin avec intestin
- vaccin avec noeuds lymphatiques associés aux intestins et intestins
- ◆—◆ vaccin avec noeuds lymphatiques associés aux intestins
- ▲—▲ vaccin constitué uniquement de l'adjuvant (témoin)

Figure 49 : Quantité de tiques tombées quotidiennement de bovins vaccinés, pour chaque type de vaccin, issue d'Opdebeeck *et al.* (1988)

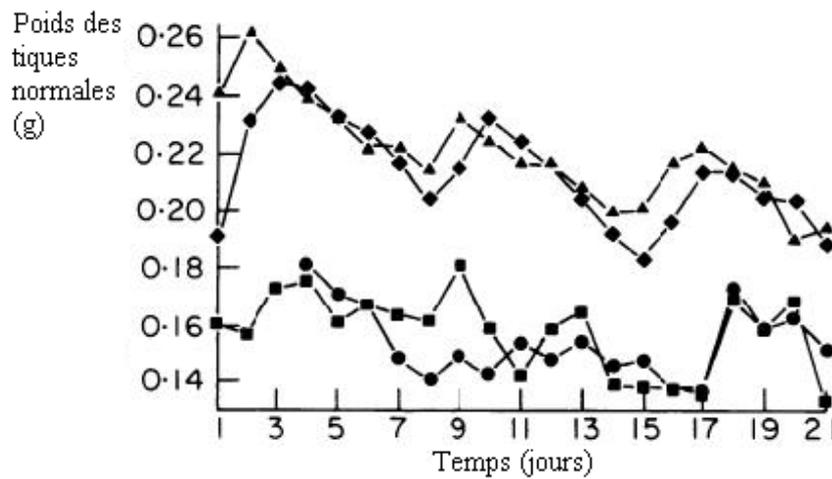


Figure 50 : Poids moyen des tiques normales retrouvées sur les bovins vaccinés, en fonction de chaque type de vaccin, issue d'Opdebeeck *et al.* (1988)

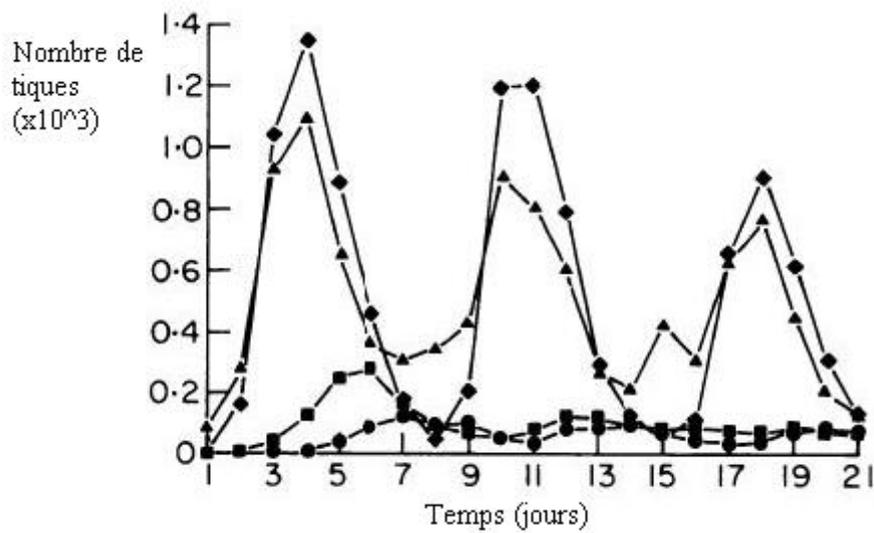


Figure 51 : Poids des œufs produits quotidiennement par les tiques sur les bovins, en fonction des vaccins reçus, issue d'Opdebeeck *et al.* (1988)

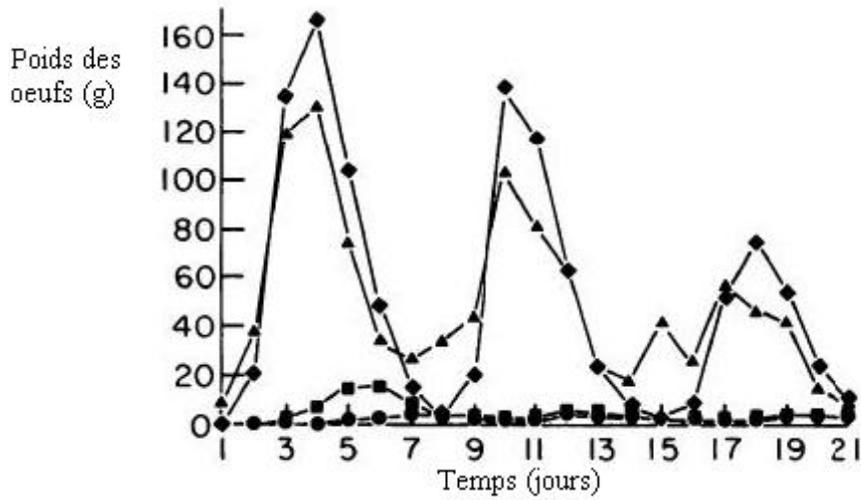
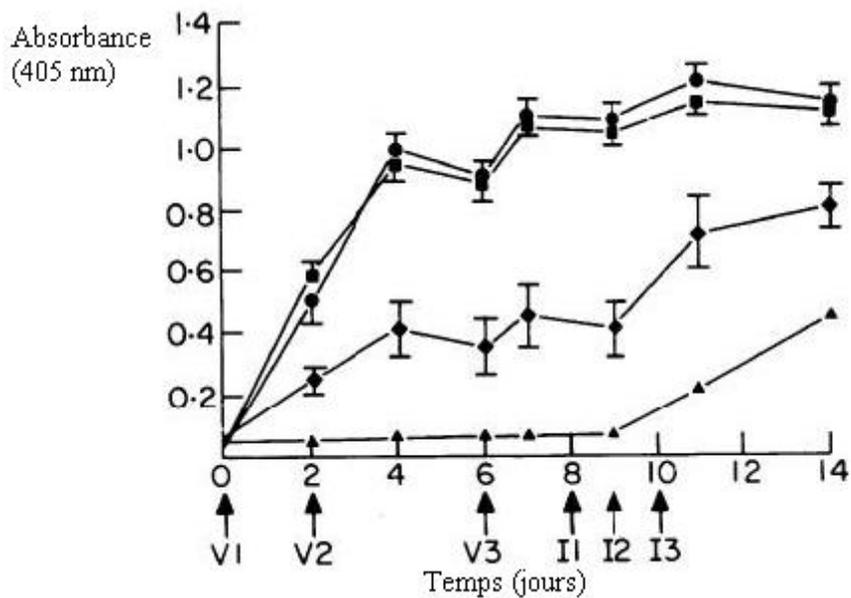


Figure 52 : Dosage des anticorps des bovins (absorbance des sérums), en fonction des vaccins reçus, issue d'Opdebeeck *et al.* (1988)



Les bovins immunisés à l'aide de vaccins extraits d'intestins et de ganglions associés aux intestins avec les intestins ont été presque totalement protégés contre la tique. En effet, ces deux vaccins ont permis une mortalité significative des tiques (voir figure 49), ainsi qu'une baisse significative du poids des tiques vivantes sur les hôtes (voir figure 50) et du poids des œufs produits (voir figure 51).

Pour cela ils ont dû extraire les antigènes de tiques partiellement gorgées, ce qui laisse penser que

les antigènes ne sont exprimés que pendant le repas sanguin de la tique femelle, et ne sont pas présents chez les femelles qui n'ont pas encore effectué leur repas sanguin.

Leurs résultats ne confirment pas les conclusions de Johnston *et al.* (1986) qui avaient trouvé des tiques anormales sur les animaux vaccinés avec des extraits de tiques pures, dont l'histologie a montré une destruction des cellules digestives de l'intestin. Ils n'ont pas non plus observé de tique de couleur anormalement rouge vif comme l'avaient observé Johnston *et al.* (1986). Cette couleur anormale proviendrait de la destruction des cellules digestives qui entraînerait un déficit d'absorption des constituants du sang du bovin vers l'haemocèle de la tique.

Le rôle positif des adjuvants dans la protection immunitaire n'a pas été montré par cette étude.

Les extraits d'antigènes utilisés ne sont peut-être pas que des antigènes cachés car des sérums de bovins du groupe contrôle immunisé par l'infestation répétée de tiques sont revenus positifs pour ces antigènes après 14 jours d'infestation. Les antigènes de ganglions nerveux ont été utilisés pour induire une réponse immunologique du bovin qui attaque les systèmes nerveux de la tique. Il est considéré que les anticorps anti système nerveux atteindraient l'haemocèle à travers l'intestin lésé. Mais l'immunisation des bovins avec ces antigènes seuls n'a pas fonctionné. Aucune preuve d'un effet synergique entre les antigènes du système nerveux et ceux de l'intestin n'a été montrée.

Les tiques produisent des œufs en quantité proportionnelle à leur poids, pour cela, la baisse de la production d'œufs peut n'être qu'une conséquence de la baisse de l'absorption des nutriments elles-mêmes conséquences des lésions intestinales.

Le test ELISA a montré des titrages en anticorps significativement plus élevés chez les animaux immunisés avec des vaccins issus d'intestins ou du mélange d'intestins et de ganglions nerveux, par rapport aux individus contrôles et à ceux vaccinés uniquement avec les extraits de ganglions nerveux. Il y a une corrélation significative entre les taux d'anticorps et la protection de l'animal.

L'immunité artificiellement induite par les « antigènes cachés » présente donc des avantages, la baisse du nombre d'œufs pondus donc l'atteinte des générations suivantes, mais ce n'est pas une alternative à l'immunité acquise qui est dirigée contre les « antigènes exposés », elle agit en complément. De plus, elle procure une immunité de courte durée, et nécessite une vaccination répétée, car les hôtes ne sont pas en contact avec ces « antigènes cachés » lors des repas sanguins.

Le vaccin anti-tique idéal contre la paralysie induirait la mort de toutes les tiques paralysantes, et leur détachement, avant 4 jours d'attachement, afin de préserver entièrement l'animal.

Vaccins mixtes : avec antigènes exposés et cachés :

Un nouveau concept de vaccin est à l'étude, il a pour cible les épitopes des antigènes exposés et des antigènes cachés (Havlíková *et al.*, 2009). Il existe seulement trois vaccins en date, dirigés contre les antigènes Bm86 et Bm95 de l'intestin des tiques, et contre la protéine sécrétée, 64P, isolée à partir de la tique *R. appendiculatus*. C'est une protéine kératine et collagène-like, qui semble être un composant du cône de ciment produit par la tique lors de son attachement pour fixer ses parties buccales à son hôte. Même si c'est un antigène exposé, il a des réactions croisées avec des épitopes de l'hémolymphe de l'intestin moyen et des glandes salivaires des tiques adultes, ainsi que des extraits de nymphes et larves entières de *R. appendiculatus*. Son mode d'action est basé sur l'induction d'une réaction à médiation humorale et d'une hypersensibilité retardée, ce qui affecte l'attachement et l'engorgement de la tique, ainsi que son alimentation et donc provoque la mort. Cette protection croisée sur différents stades et espèces de tiques provoque jusqu'à 80% de mortalité des tiques. Une stimulation naturelle de l'immunisation par la mise en contact régulier des animaux avec les tiques est très efficace et induit une augmentation des titres en anticorps. Ces vaccins anti-tiques permettent aussi d'améliorer la protection contre les agents des maladies infectieuses transmises par les tiques.

CONCLUSION

La paralysie à tiques est une toxicose qui apparaît lors de l'infestation par des tiques paralysantes, et qui entraîne une paralysie flasque ascendante. La mort est possible au stade le plus avancé, par paralysie des muscles respiratoires. Elle touche de nombreuses espèces dont l'Homme, ce qui en fait un réel danger dans les zones fortement infestées par les tiques. Elle touche aussi les animaux de compagnie, de la faune sauvage, comme décrit chez les oiseaux notamment récemment avec le syndrome de mortalité des oiseaux dû aux morsures de tiques (Porcher, 2011) et les animaux de rente, ce qui en fait un enjeu économique dans les filières de production animale. Le diagnostic et le traitement rapide par étiquage manuel sont faciles à réaliser. Des recherches, notamment sur l'amélioration du contrôle des populations de tiques, le développement de la vaccination, ainsi que de la sélection des animaux sur leur résistance, sont en cours.

Les toxines paralysantes sécrétées par ces tiques agissent pour la plupart sur la synapse neuro-musculaire, en inhibant la libération d'acétylcholine, ce qui empêche la transmission du signal nerveux en signal musculaire. Ce mode d'action est comparable à celui des toxines botuliques et tétaniques notamment. À ce jour, la connaissance détaillée de l'action de la toxine botulique a permis d'en faire le principe actif du traitement de nombreuses maladies neurologiques. Elle est indiquée en première intention dans le traitement de la dystonie focale chez l'adulte, du spasme hémifacial, de la spasticité et du strabisme chez l'enfant, par injection dans le muscle en contraction anormale (Sangla, 2007). Cette toxine est très connue aussi sous le nom de « BOTOX », par son utilisation en chirurgie esthétique.

Un autre acarien, *Pyemotes boylei*, est connu pour sa capacité à paralyser des dizaines de types d'insectes, notamment des coléoptères, des diptères et des lépidoptères (Vaivanijskul et Haramoto, 1969). Les larves de coléoptères, notamment *Araecerus levipennis*, infestent les graines de certaines plantes cultivées par l'Homme. *Pyemotes boylei* produit son venin dans les glandes de ses pédipalpes et les injecte à l'hôte lors de la morsure, la paralysie est rapide, en trente minutes environ, mais les larves ne meurent pas car elles maintiennent un métabolisme basal assez important. Une fois la larve complètement paralysée, les *Pyemotes* alentours l'infestent massivement et se gorgent, afin de poursuivre leur développement. Cette forme de paralysie semble être un caractère avantageux, car la larve ne mourant pas, elle permet à l'insecte de réaliser plus tard un autre repas sur le même hôte (Weiser et Slama, 1964). Ces *Pyemotes* sont bien connus de l'Homme qui les utilise sur les plantations afin de préserver les récoltes. *Pyemotes tritici* lui aussi est utilisé pour sa toxine paralysante Txp-1 (Tomalski *et al.*, 1989), capable de paralyser, avec une dose efficace 50 de 500 µg/kg, les larves de la fausse teigne de la ruche (*Galleria mellonella*). La dose toxique 50 chez la souris étant de 50 µg/kg. La toxine paralysante est aussi efficace sur certains lépidoptères ravageurs de plantations de maïs notamment (Hanks *et al.*, 1992), ce qui en fait une arme pour la lutte agrobiologique.

La connaissance approfondie des toxines paralysantes des tiques pourrait donc, à l'image de la toxine botulique et des *Pyemotes boylei*, être utilisée à l'avenir dans un traitement médical ou autre biotechnologie, mais les recherches coûteuses restent une limite à l'approfondissement de ces connaissances.

La paralysie à tique, aujourd'hui surtout limitée à l'Est des États-Unis, au Canada, à l'Australie et l'Afrique australe, est cependant sporadique en zone tempérée et possiblement en expansion géographique. Le cas d'un troupeau de bovins dans le Loiret a notamment été suspecté récemment. À ce jour, aucune espèce de tique paralysante n'a été retrouvée en France. Les élevages bovins potentiellement à risque dans notre pays, si la géolocalisation des tiques paralysantes était amenée à évoluer, sont ceux situés dans des zones propices au développement du

cycle de la tique : un paysage de bocage avec des petites haies et buissons, une humidité importante, et un milieu tempéré. La conduite d'élevage a aussi son importance. Un troupeau à l'herbe lors de la saison des tiques sera plus vulnérable qu'un troupeau vivant en bâtiment, d'autant plus s'il est en contact avec la faune sauvage, réservoir naturel des tiques. De plus, le traitement antiparasitaire choisi par l'éleveur est important.

Il ne faut cependant pas oublier, au delà des paralysies à tiques, que le caractère pathogène le plus important des tiques provient de son rôle de vecteur de bactéries, virus et parasites, notamment avec l'anaplasmose, l'ehrlichiose bovine, les babésioses et les theilérioses.

BIBLIOGRAPHIE

ALARCON-CHAIDEZ F.J., SUN J., WIKEL S.K. (2007). Transcriptome analysis of the salivary glands of *Dermacentor andersoni* Stiles, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, **37**, 48-71

BARRÉ N., UILENBERG G. (2010). Ticks biology. *In* Infections and parasitic disease of livestock, LEFEVRE P.C., BLANCOU J., CHERMETTE R., UILENBERG G., Lavoisier, Paris, ed 2010, **1** : 93-128

BINNINGTON K.C., STONE B.F. (1981). Development changes in morphology and toxin content of the salivary gland of the Australian paralysis tick *Ixodes holocyclus*. *International Journal of Parasitology*, **11** (5), 343-351

BOULOUIS H.J. (2007-2008). *Bactériologie Systématique*, Première année S6, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de pathologie générale, microbiologie, immunologie, 158pp

BOWMAN A.S., SAUER J.R. (2004). Tick salivary glands : function, physiology and future, *Parasitology*, **129** Suppl., 67-81

CAMICAS JL, HERVY JP, ADAM F, MOREL PC (1998). *Les Tiques du Monde*, Éditions de l'Orstom, Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération, Paris, 233 pp.

CAMPBELL F.E. (2002). The cardiovascular effects of the toxin(s) of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, Thesis for the degree of Doctor of Philosophy, University of Queensland, Australia

CAMPBELL F.E., ATWELL R., FENNING A., HOEY A., BROWN L. (2004). Cardiovascular effects of the toxin(s) of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, in the rat. *Toxicon*, **43**, 743-750

CDC Centers for Disease Control and Prevention, *Ticks Geographic Distribution* [en-ligne] Mise à jour le 9 septembre 2010 [http://www.cdc.gov/ticks/geographic_distribution.html], (consulté le 13 février 2012)

CHAN W.H. et KAUFMAN P.E., *American dog tick* [en-ligne] Publié en septembre 2008, [http://entnemdept.ufl.edu/creatures/urban/medical/american_dog_tick.htm] (consulté le 13 février 2012)

CHERMETTE R, GUILLOT J., POLACK B., BLAGA R. (2010-2011). Acarologie-Entomologie : Les tiques et leurs rôles pathogènes, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité de Parasitologie et maladies parasitaires, 163pp

CONSTABLE P.D. (2004). Clinical examination of the ruminant nervous system, *Veterinary Clinics Food Animal Practice*, **20** : 185-214

CONSULTANT [en-ligne] Mis à jour 2011, <http://www.vet.cornell.edu/consultant/consult.asp>
(consulté le 13 février 2011)

COOPER B.J. (1976). Studies on the pathogenesis of tick paralysis, Thesis for the degree of Doctor of Philosophy (Ph.D.), University of Sydney, Australia, chap 1-9, 150pp

COOPER B.J, SPENCE I. (1976). Temperature-dependent inhibition of evoked acetylcholine release in tick paralysis. *Nature*, **263** : 693-695

CRAUSE J.C., VERSCHOOR J.A., COETZEE J., HOPPE H.C., TALJAARD J.N. (1993). The localisation of a paralysis toxin in granules and nuclei of prefed female *Rhipicephalus evertsi evertsi* tick salivary gland cells, *Experimental and Applied Acarology*, **17**, 357-363

CRAUSE J.C., WYNGAARDT S., GOTHE R. and NEITZ A.W.H. (1994), A shared epitope found in the major paralysis inducing tick species of Africa, *Experimental and Applied Acarology*, **18** (1) : 51-59

DOUBE B.M. (1975). Cattle and the paralysis tick *Ixodes holocyclus*, *Australian Veterinary Journal*, **51** (11) : 511-515

DREYER K., FOURIE L.J., KOK D.J. (1997). Predation of livestock ticks by chickens as a tick-control method in a resource-poor urban environment, *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, Dec, **64** (4):273-276

EMMONS P., MC LENNAN H. (1959), Failure of Acetylcholine Release in Tick Paralysis, *Nature* **183** (1) : 474-475

ESPLIN P.W., PHILIP L.B., HUGHES L.E. (1960). Impairment of Muscle Stretch Reflexes in Tick Paralysis, *Science* **132** : 958-959

FEARNLEY C.E.A. (2004). The effect of infestation with the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, on thermoregulation and respiration in the dog, PhD Thesis, University of Queensland, Australia

FISCHER N. *The paralysis tick of Australia* [en-ligne] Mise à jour le 20 septembre 2002 [http://pandora.nla.gov.au/pan/14045/200209200000/members.ozemail.com.au/_norbertf/index.htm l] (consulté le 13 février 2012)

FOIL L.D., COLEMAN P., EISLER M., FRAGOSO-SANCHEZ H., GARCIA-VAZQUEZ Z., GUERRERO F.D., JONSSON N.N., LANGSTAFF I.G., LI A.Y., MACHILA N., MILLER R.J., MORTON J., PRUETT J.H., TORR S. (2004). Factors that influence the prevalence of acaricid resistance and tick-borne diseases, *Veterinary Parasitology*, **125**(1-2) 163-181

- FOLDES F.F., KUZE S., VIZI E.S., DEERY A. (1978). The influence of temperature on neuromuscular performance, *Journal of Neural Transmission*, **43** (1) :27-45.
- FRISCH J.E. (1999) Towards a permanent solution for controlling cattle ticks, *International Journal of Parasitology*, **29** : 57-71
- GALEY F.D., TERRA R., WALKER R., ADASKA J., ETCHEBARN M.A., PUSCHNER B., FISHER E., WHITLOCK R.H., ROCKE T.E., WILLOUGHBY D., TOR E. (2000). Type C botulism in dairy cattle from feed contaminated with a dead cat, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **12** : 204–209
- GODDARD J. (1988). Tick paralysis, *Infections in Medicine*. **15** (1) : 28-31
- GOODGER B.V., NOLAN J., DOUBE B.M., STONE B.F (1995). Toxic secretions in cuticular washings from the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, *Toxicon*, **33**, 304-304 (1)
- GOODRICH B.S, MURRAY M.D (1978) Factors influencing the toxicity of salivary gland extracts of *I. holocyclus* Neumann, *International Journal of Parasitology*, **8** (4), 313-320
- GOTHE R. (1983). Pathophysiology of *Rhipicephalus evertsi evertsi* infestations implicating a tick paralysis. *Toxicon*, **3** : 177-178
- GRATTAN-SMITH P.J., MORRIS J.G., JOHNSTON H.M., YIANNIKAS C., MALIK R., RUSSELL R. and OUVRIER R.A. (1997). Clinical and neurophysiological features of tick paralysis, *Brain*, **120** : 1975–1987
- GREGSON JD (1973) Tick paralysis : An appraisal of natural and experimental data. Canada Department Agriculture Monograph, **No 9**
- HALL-MENDELIN S. (2009). An Immunological Investigation of Salivary Gland Antigens of the Australian Paralysis Tick *Ixodes holocyclus* for the Development of Toxin-Specific Immunoassays PhD Thesis, School of Chemistry & Molecular Biosciences, The University of Queensland
- HALL-MENDELIN S., O'DONOGHUE P., ATWELL R. B., LEE R., and HALL R.A. (2011). An ELISA to Detect Serum Antibodies to the Salivary Gland Toxin of *Ixodes holocyclus* Neumann in Dogs and Rodents, *Journal of Parasitology Research*, **2011**, 6p
- HANKS L.M., Mc CELFRESH J.S., MILLAR J.G., PAINE T.D. (1992). Control of the straw itch mite (*Acari : Pyemotidae*) with sulfur in an insect rearing facility. *Journal Econ Entomology*, **85** (3) : 683-686

HAVLIKOVA S., ROLLER L., KOCI J., TRIMNELL A.R., KAZIMIROVA M., KLEMPA B., NUTTALL P.A. (2009). Functional role of 64P, the candidate transmission-blocking vaccine antigen from the tick, *Rhipicephalus appendiculatus*, International Journal for Parasitology, **39** :1485-1494

HOLDWORTH P.A., *et al.* (2006). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (*Ixodidae*) on ruminants, Veterinary Parasitology **136** : 29-43

HOWELL C.J.W., JANE B., NEVILLE E.M. (1978). Ticks, mites and insects infesting domestic animals in South Africa. Part1. Descriptions and biology. Department of Agricultural Technical Services South Africa Science Bulletin, **393** : 69

INSTITUT DE L'ELEVAGE (2008) Maladies des bovins, Éditions France Agricole, 4^e éd, p568

JACKSON J., BEVERIDGE I., CHILTON N.B., ANDREWS R.H. (2007). Distribution of the paralysis ticks *Ixodes cornuatus* and *Ixodes holocyclus* in south-eastern Australia, Australian Veterinary Journal, **85** : 420-424

JACKSON J., CHILTON N.B., BEVERIDGE I., MORRIS M., ANDREWS R.H. (1998). An electrophoretic comparison of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* Neumann, 1899, with *I. cornuatus* Roberts, 1960 (Acari:Ixodidae). Australian Journal of Zoology, **46** : 109-117

JOHNSTON L.A.Y., KEMP D.H., PEARSON R.D. (1986). Immunization of cattle against *Boophilus microplus* using extracts derived from adult female ticks: Effects of induced immunity on tick population. International Journal of Parasitology, **16** (1) : 27-34

JONGEJAN F., UILENBERG G. (2004). The global importance of ticks. Parasitology, **129** (1) : S13-S14

KAUFMAN R. (1989). Tick-host interactions : A synthesis of current concepts. Parasitology Today, **5** (2) : 47-56

KEMP D.H., BIRD P.E. (1974). Paralysis of calves by the tick *Ixodes holocyclus*. Australian Veterinary Journal, **53** (1) : 39-43

KRISHNAN A.V., LIN C.S., REDDEL S.W., Mc GRATH R., KIERNAN M.C. (2009). Conduction block and impaired axonal function in tick paralysis. Muscle Nerve, Sep; **40** (3) : 358-62.

LYSYK T.J. (2010). Tick Paralysis Caused by *Dermacentor andersoni* (Acari : Ixodidae) is a Heritable Trait. Journal of Medical Entomology, **47** (2) : 210-214

LYSYK T.J., MAJAK W. (2003). Increasing the Paralyzing Ability of a Laboratory Colony of *Dermacentor andersoni* Stiles. Journal of Medical Entomology, **40** (2) : 185-194

LYSYK T.J., VEIRA D.M, KASTELIC J.P., MAJAK W. (2009 a). Inducing Active and Passive Immunity in Sheep to Paralysis caused by *Dermacentor andersoni*. Journal of Medical Entomology, **46** (6) : 1436-1441

LYSYK T.J., VEIRA D.M., MAJAK W. (2009 b). Cattle Can Develop Immunity to Paralysis Caused by *Dermacentor andersoni*. Journal of Medical Entomology, **46** : 358-366

MANS B.J., GOTHE R. and NEITZ A.W.H. (2004). Biochemical perspectives on paralysis and other forms of toxicoses caused by ticks. Parasitology, **129** : S95-S111

MARCHAL C. (2011). Campagne d'éradication de la babésiose bovine en Nouvelle-Calédonie (2008-2010., Thèse de Doctorat médecine vétérinaire, Alfort, 119p

MARITZ C., LOUW A.I., GOTHE R., NEITZ A.W.H. (2000). Detection and micro-scale isolation of a low molecular mass paralysis toxin from the tick, *Argas (Persicargas) walkerae*. Experimental and Applied Acarology, **24** (8) : 615-630

MARX A., GLASS J.D., SUTTER R.W. (2000). Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. Epidemiological Review, **22**, n2

MASINA S., BROADY K.W. (1999). Tick paralysis: development of a vaccine. International Journal for Parasitology, **29**, 535-541

MASINA S., THURN M.J., PADULA M., BROADY K.W. (2004). Sequence of a neurotoxin, HT-1 from the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, EMBL/GenBank/DDBJ databases

MASSÉ-MOREL G. (2006). Maladie de Lyme chez les bovins : Contribution au diagnostic sérologique. Thèse de Doctorat médecine vétérinaire, Alfort, 212p

MICHAEL W., FELZ M.D. (2000). The perspicacity of Seymour Hadwer on tick paralysis- a commentary. Wilderness and Environmental Medicine, **11**, 113-114

MOISAN P.G. (1994). Hypocalcemia in a herd of aged beef cows. Canine Veterinary Journal, **35** : 714-715

MULENGA A., SUGIMOTO C., ONUMA M. (2000). Issues in tick vaccine development : identification and characterization of potential candidate vaccine antigene. Microbes and Infections, **2** : 1353-1361

MURNAGHAN M.F. (1958). Neuro-Anatomical Site in Tick Paralysis. Nature, **181** : 131

- MURNAGHAN M.F. (1960). Site and Mechanism of Tick Paralysis. *Science*, **131** : 418-419
- NEITZ A.W., GOTHE R. (1986). Changes in protein pattern in the salivary glands of paralysis inducing female *Rhipicephalus evertsi evertsi* during infestation. *Zentralbl Veterinarmed B*, **33** (3) : 213-220
- NICHOLSON G.M., GRAUDINS A., WILSON H.I., LITTLE M., BROADY K.W. (2006). Arachnid toxinology in Australia : From clinical toxicology to potential applications. *Toxicon*, **48** : 872-898
- NUTALL P.A., LABUDA M. (2004). Tick-host interactions: saliva-activated transmission. *Parasitology*, **129** : 177-189
- ODETTE O. (2005). Grass tetany in a herd of beef cows. *Canine Veterinary Journal*, **46** : 732–734
- OPDEBEECK J.P., WONG J.Y.M., JACKSON L.A., DOBSON C. (1988). Vaccines to protect Hereford cattle against the cattle tick, *Boophilus microplus*, *Immunology*, **63** : 363-367
- PAYOT F.P. (2002). Epidémiologie de la néosporose bovine en France et au Québec ; évaluation des moyens de luttés actuels. Thèse de doctorat médecine vétérinaire, Alfort, 90p
- PELLIZZARI R., ROSSETTO O., SCHIAVO G., MOTECUCCO C. (1999). Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Biological Science*, **354** : 259-268
- PEREZ-EID C. (2007). Les tiques : Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire, Ed. Lavoisier, Paris, 7-35
- PORCHER A. (2011). Le syndrome de mortalité des oiseaux lié aux tiques. Thèse de Doctorat médecine vétérinaire, Alfort, 134p
- RICH G.B. (1973). Grooming and yarding of spring-born calves prevent paralysis caused by the Rocky mountain wood tick. *Canadian Journal of Animal Science*, **53** (2) : 377-378
- ROBERTS F.H.S. (1960). A systematic study of the Australian species of the genus *Ixodes* (*Acarina: Ixodidae*). *Australian Journal of Zoology*. **8** : 392-485
- RODHAIN F., PEREZ C. (1985). Précis d'entomologie médicale et vétérinaire, éd Maloine, Paris, **15** : 342-366

- SAMIGULLIN D., BUKHARAEVA E.A., F. VYSKOČIL F., NIKOLSKY E.E. (2005). Calcium dependence of uni-quantal release latencies and quantal content at mouse neuromuscular junction. *Physiological Research*, **54**: 129-132
- SAMISH M. (2000). Biocontrol of ticks. *Annals of the New York Academy of Science*, **916** : 172-178
- SAMISH M., REHACEK J. (1999). Pathogens and predators of ticks and their potential in biological control. *Annual Review of Entomology*, **44** : 159-82
- SANGLA S. (2007). Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie. Elsevier Masson SAS, 26-455-E-05
- SCHELCHER F. , LACROUX C., CORBIERE F., FOUCRAS G., MEYER G., ANDREOLETTI O. (2003). Démarche diagnostique dans les maladies nerveuses des Ruminants. *Bulletin des GTV – HS Neuropathologie des Ruminants* : 81-89
- SERRA-FREIRE N.M. (1983). Tick paralysis in Brazil. *Tropical Animal Health Production*, **15** : 124-126
- SHARIFI K., MOHAMMADI G.R., TAFTI A.K. (2003). Outbreak of tick paralysis in a nomadic sheep flock in Iran. *Veterinary Record* **153** (2) : 631-632
- SHELTON G.D. (2002). Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Veterinary clinics of North America : Small Animal Practice*, **32** (1) : 189-206
- SONENSHINE D.E. (2004). Pheromones and other semiochemicals of ticks and their use in tick control. *Parasitology*, **129** : 405-425
- SPICKETT A.M., HEINE H. (1988). A survey of Karoo tick paralysis in South Africa. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, **55** (2) : 89-92
- STAFFORD K.C. (2007). *Tick Management Handbook : An integrated guide for homeowners, pest control operators, and public health officials for the prevention of tick-associated disease*. The Connecticut Agricultural Experiment Station The Connecticut General Assembly, **Bulletin No. 1010** Revised Edition
- STEEN N.A., BARKER S.C., ALEWOOD P.F. (2006). Proteins in the saliva of the *Ixodida* (ticks): Pharmacological features and biological significance. *Toxicon*, **47** : 1-20
- STONE B.F., NEISH A.L., WRIGHT I.G. (1982). Immunization of rabbits to produce high serum titres of neutralizing antibodies and immunity to the paralyzing toxin of *Ixodes holocyclus*. *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, **60** (4) : 351-358

STONE B.F., NEISH A.L., WRIGHT I.G. (1983). Vaccination of rabbits against the toxin of the Australian Paralysis tick *Ixodes holocyclus*. *Toxicon*, **Suppl 3** : 421-424

THOMPSON P.N. (1998). Suspected congenital myasthenia gravis in Brahman calves. *Veterinary Record*, **143** (19) : 526-529

TIMSIT E., DOUART A., GUATTEO R., *et al.* (2010). L'examen neurologique du veau : ses particularités, sa réalisation, *Bulletin des GTV 2010* : 83-96

TIMSIT E., DOUART A., GUATTEO R., CESBRON N., MARHUENDA C., ASSIE S. (2010). Les particularités de l'examen clinique des Ruminants. *Bulletin des GTV, Recueil des Journées Nationales 2009* : 85-102

TOMALSKI M.D., KUTNEY R., BRUCE W.A., BROWN M.R., BLUM M.S., TRAVIS J. (1989).. Purification and characterisation of insect toxins derived from mite, *Pyemotes tritici*. *Toxicon*, **27** (10) : 1151-1167

VAIVANIJKUL P., HARAMOTO F.H. (1969). The biology of *Pyemotes boylei* Krczal (*Acarina : Pyenotidae*) *Proceedings. Hawaiian Entomological Society*, **XX** (2) : 466-454

VALENZUELA J.G. (2004). Exploring tick saliva : from biochemistry to 'sialomes' and functional genomics. *Parasitology*, **129** : 83-94

VILJOEN G.J., BEZUIDENHOUT J.D., OBEREM P.T., VERMEULEN N.M., VISSER L.,GOTHE R., NEITZ A.W. (1986). Isolation of a neurotoxin from the salivary glands of female *Rhipicephalus evertsi evertsi*. *Journal of Parasitology.*, **72** (6): 865-874.

WALKER A.R., BOUATTOUR A., CAMICAS J.L, ESTRADA-PENA A., HORAK I.G., LATIF A.A., PEGRAM R.G., PRESTON P.M. (2007 a). *Argas walkerae* Kaiser et Hoogstraal, 1969. *In Ticks of Domestic Animals in Africa : a Guide to Identification of Species*. Atalanta, Houten, The Netherlands. Bioscience Reports, Edinburgh, Scotland, ed 2007, Chap 4, 77-73

WALKER A.R., BOUATTOUR A., CAMICAS J.L, ESTRADA-PENA A., HORAK I.G., LATIF A.A., PEGRAM R.G., PRESTON P.M. (2007 b). *Ixodes rubicundus* Neumann, 1904. *In Ticks of Domestic Animals in Africa : a Guide to Identification of Species*. Atalanta, Houten. The Netherlands. Bioscience Reports, Edinburgh, Scotland, ed 2007, Chap 4, 137-139

WALKER A.R., BOUATTOUR A., CAMICAS J.L, ESTRADA-PENA A., HORAK I.G., LATIF A.A., PEGRAM R.G., PRESTON P.M. (2007 c). *Rhipicephalus evertsi evertsi* Neumann, 1897. *In Ticks of Domestic Animals in Africa : a Guide to Identification of Species*. Atalanta, Houten, The Netherlands. Bioscience Reports, Edinburgh, Scotland, ed 2007, Chap 4, 177-179

WEISER J, SLAMA K. (1964) Effects of the toxin of *Pyemotes (Acarina : Pyemotidae)* on the Insect Prey with special reference to respiration, *Annals of the entomological Society of America*, **57** : 479-482

WHITE E.M., Cornell University College of Veterinary Medicine. *CONSULTANT, a Diagnostic Support System for Veterinary Medicine : Tick paralysis*, [en-ligne] Mise à jour 2011, [<http://www.vet.cornell.edu/consultant/consult.asp>] (Consulté le 10 février 2011)

WILLADSEN P. (1987). Immunological approaches to the control of ticks. *The International Journal of Parasitology*, **17** : 671-677

WILLIAMS R.E. (2010). *Veterinary entomology, Livestock and Companion Animals*, Kindle Edition, 165-187

Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de Santé Animale commercialisés en France (2011) Les Editions du Point Vétérinaire, 16^{ème} éd, Publication sous la direction éditoriale de Sylvie Petit, Docteur Vétérinaire

Manuel Vétérinaire MERCK(2008). Éditeurs : Cynthia M. Kahn, B.A., M.A., Publié par MERCK & CO., INC. WHITEHOUSE STATION, N.J., U.S.A. en collaboration avec MERIAL LIMITED

<http://www.tickinfo.com/rockymtnwoodtick.htm>, [en-ligne] Mise à jour 2000 (consulté le 11 février 2012)

Syndrome paralysie dû aux morsures de tiques chez les Ruminants. Étude bibliographique.

NOM et Prénom : DURREY Karine

RÉSUMÉ

Les tiques sont des parasites hématophages obligatoires capables de transmettre de nombreuses maladies notamment virales, bactériennes et parasitaires, et de provoquer des toxicoses, la plus connue étant la paralysie à tiques. Les tiques paralysantes les plus importantes sont : *Ixodes holocyclus*, présente sur le littoral Est australien, *Dermacentor andersoni* et *Dermacentor variabilis* aux États-Unis et Canada, et *Ixodes rubicundus* et *Argas walkerae* en Afrique du Sud. Chez les tiques dures, ce sont les adultes femelles qui sont responsables de paralysie, chez les tiques molles ce sont les larves. La paralysie lieu lors de la phase rapide de gorgement de la tique, entre le 4^{ème} à 5^{ème} jour après leur fixation.

La paralysie observée est ascendante et flasque. Elle peut provoquer la mort par hypoxie cérébrale suite à la paralysie des muscles respiratoires. La guérison, après traitement par étiquage précoce, est complète et souvent rapide, sauf dans le cas de paralysie à *I. holocyclus*, pour laquelle le pronostic est plus sombre. En zone tempérée, le diagnostic différentiel des paralysies à tiques comprend principalement le botulisme, le tétanos, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie. La lutte contre les paralysies à tiques se fait par l'utilisation d'acaricides, l'étiquage manuel ou chimique, la gestion intégrée de l'environnement et des zones d'habitat naturel des tiques.

Les toxines paralysantes sont synthétisées par les tiques *via* leurs glandes salivaires. Les neurotoxines de *R. evertsi evertsi*, d'*A. walkerae* et d'*I. rubicundus* auraient des épitopes en commun, mais pas avec celle d'*I. holocyclus*. Cette dernière agit sur la jonction neuromusculaire, elle bloque la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

La réponse immunitaire des ruminants est complexe et dirigée contre de multiples protéines salivaires de la tique. L'immunisation active et passive sont possibles et semblent spécifiques de la toxine. Les études scientifiques en cours sont dirigées vers le séquençage de ces toxines, la découverte de nouveaux acaricides efficaces, de sérums anti-toxines, de vaccins et la sélection de races résistantes.

Mots clés

TOXICOSE, TIQUE, PARALYSIE, ACARICIDE, TOXINE, NEUROTOXINE, RUMINANTS

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. Millemann

Assesseur : Pr. Chermette

Tick paralysis syndrome in Ruminants. Bibliographic study.

SURNAME Name : DURREY Karine

SUMMARY

Ticks are haematophagous parasites which are the vectors of many viral, bacterial and parasitic agents, and that can provoke toxicosis, such as tick paralysis. Well known paralyzing ticks are *Ixodes holocyclus*, on the East Australian Coast, *Dermacentor andersoni* and *D. variabilis* in the United States and Canada, and *Ixodes rubicundus* and *Argas walkerae* (soft tick) in South Africa. Adults female hard ticks and larvae of soft ticks are able to paralyse their host. Paralysis always occurs during the period of engorgement, about four or five days after attachment of the tick.

Tick paralysis is an acute, progressive, ascending motor paralysis that provokes weakness of the hind limbs, then forelimbs, and can end up with death as the respiratory muscles are paralysed. Removal of the tick is the main treatment, and has to be done before respiratory symptoms occur. Otherwise, symptoms are irreversible. In our temperate countries, the differential diagnosis of tick paralysis mostly includes botulism, tetanus, hypocalcemia and hypomagnesemia. Prevention of tick paralysis syndrome includes the use of acaricides and integrated tick control.

Ticks synthesise the paralyzing toxins in their salivary glands. They are protein components, of 5 to 80 kDa molecular weight. Neurotoxins of *R. evertsi evertsi*, *A. walkerae*, and *I. rubicundus* are believed to have common epitopes. The holocyclotoxin of *I. holocyclus* acts on the neuromuscular junction and blocs the liberation of the neurotransmitter. The action is temperature dependent.

Ruminant's immune response to tick paralysis is complex and can be active or passive. Artificial active immunisation is specific to the paralyzing toxin and is the most efficient, but dependent on species of host, ticks, number of ticks, and time of exposition. Scientists are still researching on new types of acaricides, vaccination against ticks and against the neurotoxines. Researchers are also working on genetic resistance to paralysis.

Keywords

TOXICOSIS, TICK, PARALYSIS, ACARICIDE, TOXINE, NEUROTOXINE, RUMINANTS

Jury :

President : Pr.

Director : Pr. Millemann

Assessor : Pr. Chermette