

COMMUNICATION

Les tiques : infections, co-infections et moyens de prévention

MOTS-CLÉS : VECTEURS ARTHROPODES. *IXODES*. MALADIES TRANSMISES PAR LES TIQUES

Ticks : infection, co-infections and prevention

KEY-WORDS : ARTHROPOD VECTORS. *IXODES*. TICK-BORNE DISEASES

Muriel VAYSSIER-TAUSSAT*

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

*En Europe, la maladie transmise par les tiques la plus importante en termes de santé publique est la maladie de Lyme, relativement bien connue, diagnostiquée et guérie par une antibiothérapie adaptée. Cependant, dans les mois ou les années qui suivent une morsure de tique, certains patients se plaignent de symptômes très polymorphes et invalidants. Il est alors fréquent d'évoquer une maladie de Lyme, bien que dans un certain nombre de cas, il soit impossible d'en faire la preuve. Depuis la découverte dans les années 80 de la bactérie responsable de cette maladie, *Borrelia burgdorferi*, d'autres espèces impliquées ont été identifiées et de nombreux autres microorganismes transmis par les tiques sont encore découverts. Ces agents pathogènes et les pathologies qu'ils provoquent sont très peu connus du milieu médical et pour certaines, aucun test diagnostique n'est encore disponible. Cet article fait une revue des différents agents pathogènes que la tique est susceptible de transmettre (ou co-transmettre) et propose des moyens de prévention simple contre les maladies à tiques.*

SUMMARY

*In Europe, the most important tick-borne disease in terms of public health is Lyme disease, relatively well known, diagnosed and cured with appropriate antibiotic therapy. However, in the months or years after a tick bite, some patients complain of very polymorphic and disabling symptoms. It is then common to refer to Lyme disease, although in some cases it may be impossible to prove. Since the discovery in the 80s of the bacterium responsible for the disease, *Borrelia burgdorferi*, many other species involved in Lyme and other diseases have been identified and many other microorganisms transmitted by ticks are still being discovered. These pathogens and the diseases they cause are little known by general practitioners and for some of them, no diagnostic test are available yet. This article reviews the tick borne pathogens and offers means of prevention against tick diseases.*

* INRA, UMR BIPAR, Anses, 14 rue Pierre et Marie Curie 94 700 Maisons-Alfort
Article reçu le 19 août 2016, accepté le 19 septembre 2016

INTRODUCTION ET GÉNÉRALITÉS SUR LES TIQUES

Les tiques sont des arthropodes hématophages d'intérêt en médecine humaine et vétérinaire. Elles véhiculent un grand nombre d'agents pathogènes qu'elles acquièrent et transmettent à des hôtes vertébrés au cours de leurs repas sanguins. En Europe, les tiques sont les premiers vecteurs de maladies infectieuses [1, 2]. Ces invertébrés font partie du sous-embranchement des Chélicérates et de la classe des Arachnides ; l'ordre auquel ils appartiennent, les Acariens, rassemble plus de 30 000 espèces et constitue un groupe très hétérogène et adapté à de nombreux environnements [3]. Il existe trois familles de tiques :

- les Nuttalliellidae, représentées uniquement par l'espèce *Nuttalliella namaqua*, qui reste très peu connue.

- les Argasidae (ou tiques molles), qui comptent environ 180 espèces réparties dans trois genres principaux : *Argas*, *Otobius* et *Ornithodoros*. Leur tégument est dépourvu de sclérisation, ce qui leur vaut le qualificatif de tiques molles.

- les Ixodidae (ou tiques dures), comprenant 13 genres et environ 650 espèces, sont en Europe les tiques les plus importantes en termes de santé animale et humaine. Au sein de cette famille, *Ixodes ricinus* est l'espèce la plus largement répandue en France et en Europe [4], et la plus notable en terme de santé publique. Elle se nourrit sur plus de 300 espèces d'hôtes et ses trois stades de développement sont susceptibles de s'attaquer à l'homme. Elle est vectrice des espèces bactériennes à l'origine de la maladie de Lyme en Europe, mais également d'autres bactéries telles que *Anaplasma phagocytophilum*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., du virus de l'encéphalite à tique et de *Babesia* spp. [4].

CYCLE BIOLOGIQUE DES TIQUES « DURES »

Les Ixodidae sont des acariens mesurant entre 2 mm et 30 mm selon leur stade évolutif (larve, nymphe ou adulte), caractérisés par l'existence d'une plaque dure sur la partie dorsale du corps, dénommée « scutum ». Chez les adultes mâles, cette plaque recouvre entièrement la surface dorsale. Chez les larves, les nymphes et les adultes femelles, seule la partie antérieure est recouverte, le reste du corps étant revêtu par un tégument extensible qui se distend lors du repas sanguin. Ce n'est qu'au stade adulte que les mâles et les femelles peuvent être morphologiquement différenciés. Chaque stade se termine par un unique repas sanguin qui dure plusieurs jours (de 2 à 3 jours pour les larves et jusqu'à 7 à 13 jours pour les adultes femelles), et est suivi d'une mue pour les larves et les nymphes ou d'une ponte pour les adultes femelles. Les larves et les nymphes muent respectivement en nymphes et en adultes. Les mâles adultes, quant à eux, ne se nourrissent pas. L'accouplement a lieu sur l'hôte ou sur le sol et est régulé par des phéromones sexuelles. La fécondation de la femelle est indispensable pour que celle-ci puisse finir son repas sanguin. Une fois gorgées, les tiques femelles accouplées se laissent tomber de leur hôte et cherchent un endroit ombragé pour pondre une très grande quantité d'œufs (environ 20 000 œufs pour *I. ricinus*). Les tiques *Ixodes* ont un cycle gonotrophique et les femelles meurent de dessiccation après l'oviposition [3]. Contrairement à d'autres arthropodes hématophages, les tiques dures ont la particularité de se gorger sur une longue durée. Une fois sur l'hôte, elles se déplacent afin de trouver une zone fortement vascularisée, puis s'ancrent

solidement à l'aide de leur hypostome. Lorsque les tiques se préparent à insérer l'hypostome dans la peau de l'hôte, un flux de salive est produit puis dirigé vers les pièces buccales. Du ciment entre dans la plaie et baigne l'hypostome et les chélicères : il durcit très rapidement et permet aux pièces buccales d'être fermement fixées [3]. Afin d'éviter toute réaction de défense de l'hôte, la tique a développé des mécanismes d'adaptation lui permettant de dissimuler sa présence. Elle se fixe généralement dans un endroit discret et de façon indolore. Ses chélicères sont capables de couper l'épiderme sans douleur, sa salive peut digérer progressivement les tissus de l'hôte et ouvrir graduellement la voie à la pénétration de l'hypostome dans la peau, sans éveiller l'attention de l'hôte. Par la suite, la tique alterne des cycles d'ingestion de sang et de sécrétions salivaires. C'est au cours de ce processus de gorgement que les agents pathogènes présents chez l'hôte sont ingérés par la tique par le biais du sang et/ou que les agents pathogènes infectant la tique vont être transmis par la salive.

Les tiques *I. ricinus* sont principalement associées aux forêts, mais sont également présentes dans des habitats ouverts tels que les pâtures [5] et, de plus en plus fréquemment, dans les jardins et les parcs des villes [4]. La densité des tiques est autant liée aux associations végétales, à l'hygrométrie, aux cycles saisonniers qu'à la diversité des hôtes. Le climat, qui influence la végétation, les températures et l'hygrométrie, est essentiel à la présence de tiques. Lorsque les conditions climatiques ne sont pas favorables, elles entrent alors en diapause, état caractérisé par une chute du métabolisme et un développement retardé. Les tiques *I. ricinus* sont actives entre 7 et 25 °C, alors qu'elles sont quasiment inactives à des températures inférieures ou lorsque la chaleur est intense et que l'hygrométrie est basse. En France, leur période d'activité s'étend de mai à octobre, avec un ralentissement en juillet-août, et elles sont présentes sur tout le territoire à l'exception du proche pourtour méditerranéen (*I. ricinus* est en effet détectée dans l'Hérault ou le Var, à l'intérieur des terres). Les tiques passent plus de 90 % de leur temps en vie libre [6]. Elles ont développé un système de détection sensible à des stimuli divers indiquant la présence d'un hôte tels que les gaz produits par les ruminants [7], les vibrations de l'air, la variation de température associée à la présence d'un animal à sang chaud [1, 2]. Après avoir décelé la l'existence d'un hôte potentiel, elles se postent à l'affût au sommet d'une brindille. Lors du passage de l'hôte, elles s'attachent à ce dernier afin d'effectuer leur repas sanguin.

AGENTS PATHOGENES TRANSMIS PAR LES TIQUES DU GENRE *IXODES*

La tique *I. ricinus* est capable de transmettre à l'homme un très grand nombre d'agents pathogènes (virus, bactéries et parasites), acquis soit au cours de son repas sanguin, soit qu'elle maintient dans sa descendance par transmission trans-ovarienne. La très grande diversité des agents pathogènes transmis est en grande partie expliquée par le très large spectre d'hôte de *I. ricinus*. En effet, les trois stades évolutifs de cette tique peuvent se nourrir sur plus de 300 espèces animales différentes, allant des oiseaux aux mammifères de tout gabarit. Les larves se nourrissent de préférence sur des micromammifères ou des petits oiseaux. Les nymphes vont se gorger indifféremment sur tous types de mammifères et les adultes vont privilégier les animaux de grande taille [8, 9]. L'homme est, quant à lui, un hôte possible pour chacun des trois stades.

Parmi les agents pathogènes transmis par *I. ricinus*, les plus connus sont ceux responsables de la maladie de Lyme. Ce sont les spirochètes appartenant au groupe nommé *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l), qui compte au moins cinq espèces pathogènes (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B.*

afzelii, *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*) en Europe [10, 11]. Toutes sont impliquées dans la maladie de Lyme. En France, les taux d'infection des tiques par ces bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi* varient en fonction des régions : 6 % dans l'ouest de la France [12] et dans la région des Combrailles du Massif central [13], 20 % dans la forêt de Sénart – forêt la plus visitée de la région parisienne – [14], 32 % dans les Ardennes françaises et en Alsace [15, 16]. Toutefois, lorsqu'un sujet est mordu par une tique porteuse de borrelies, le risque qu'il développe la maladie de Lyme est estimé à 10 %.

Parallèlement aux bactéries responsables de la maladie de Lyme, de nombreux autres agents pathogènes peuvent être véhiculés par les tiques (Tableau) et la majorité d'entre eux ont été découverts durant les deux dernières décennies du fait des avancées des techniques de biologie moléculaire durant cette période. Ainsi, de nouvelles espèces, souches ou nouveaux variants de microorganismes pathogènes sont décelés régulièrement dans ces arthropodes, notamment dans *I. ricinus*. Parmi eux, figure *A. phagocytophilum* mis au jour au début des années 90 aux USA [17] qui est l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine et bovine [18]. De nombreux cas humains d'infection par cette bactérie de l'ordre des Rickettsiales sont décrits tous les ans aux USA, alors qu'en France et plus généralement en Europe, cette ehrlichiose a rarement été diagnostiquée jusqu'à présent.

Certains microorganismes ont été révélés dans les tiques plusieurs années avant même que leur pouvoir pathogène pour l'homme ou l'animal ne soit démontré. C'est le cas de *Borrelia miyamotoi*, isolée pour la première fois en 1995 au Japon à partir d'extraits de *Ixodes* [19, 20] et longtemps considérée comme une bactérie endogène de la tique, dénuée de pathogénie, jusqu'à ce qu'elle soit détectée chez des malades russes en 2011 [21]. Depuis, des cas humains d'infection à *B. miyamotoi* ont été décrits aux USA [22-24] et plus récemment aux Pays-Bas [24, 25]. En France, nous avons identifié ce spirochète dans les tiques *Ixodes ricinus* et dans les campagnols [26], mais aucun cas humain d'infection par *B. miyamotoi* n'a été rapporté dans notre pays ; toutefois, les symptômes cliniques induits par cette borrelie sont peu spécifiques et peuvent être confondus avec ceux induits par d'autres agents pathogènes mieux connus des médecins. Un autre exemple de bactérie transmise par les tiques est *Bartonella henselae*, l'agent de la maladie des griffes du chat qui est communément propagé à l'homme lors de griffures ou de morsures d'un chat infecté par cette bactérie [27]. En effet, des cas humains d'infection à *B. henselae* ont été observés chez des sujets sans contact avec ces animaux. L'implication des tiques dans la transmission de *B. henselae* a été suspectée pendant longtemps [28] et un lien direct entre une morsure de tique et une infection à *B. henselae* a été établi en 2010 par Angelakis et coll [29]. Toutefois, l'importance épidémiologique des tiques dans la transmission de cette bactérie reste l'objet de débats.

Enfin, au cours de la dernière décennie, de l'ADN d'une nouvelle espèce bactérienne intracellulaire de la famille des *Anaplasmatocae*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, a été détecté dans les tiques et les rongeurs de différents pays d'Europe et d'Asie. En 2011, les premiers cas humains d'infection par cette bactérie ont été diagnostiqués en Suède, en Allemagne, en Suisse et en République Tchèque [30-32]. Les symptômes causés par cette bactérie ne sont pas spécifiques (fièvre, toux, anémie, maux de tête, fatigue extrême,...), ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile. De nombreuses équipes, y compris la nôtre, ont identifié cette bactérie dans des tiques ou des animaux sauvages d'autres pays européens [33], et le fait qu'elle n'ait pas été encore isolée de sujets vivant dans ces contrées est probablement dû à l'absence de tests de diagnostic appropriés. Le dernier virus identifié dans des tiques et pathogène pour l'homme a été

découvert en 2014 aux USA et appartient à la famille des Thogotovirus. Il a été isolé d'un patient ayant retiré de son épaule une tique gorgée et qui a présenté, plusieurs jours plus tard, des nausées, une grande fatigue, des maux de tête et d'intenses douleurs musculaires. Malgré une antibiothérapie, l'état du patient s'aggrava et sa mort survint une dizaine de jours après l'apparition des premiers symptômes. Des tests sérologiques et/ou moléculaires contre tous les agents pathogènes connus transmis par les tiques furent réalisés et seul un séquençage d'ADN à haut débit permit la mise en évidence, à partir du sang du malade, d'un nouveau virus [34]. Un autre cas humain d'infection dû à ce même virus vient d'être diagnostiqué aux USA.

IMPORTANCE DES CO-INFECTIONS DES TIQUES PAR DES AGENTS PATHOGÈNES ET CONSÉQUENCES SUR LES CO-INFECTIONS HUMAINES

Lorsque l'ensemble des agents pathogènes susdits est recherché chez des tiques, on constate que les co-infections sont la règle plutôt que l'exception [35]. En France, la moitié de ces arthropodes hébergent au moins un des agents infectieux précédemment décrits, et il convient de souligner qu'une même tique peut véhiculer jusqu'à cinq microorganismes distincts. Ainsi co-infectées, des tiques peuvent transmettre simultanément à l'homme, au moins en théorie, des bactéries, des virus et des protozoaires (Tableau). Ces co-infections humaines sont très peu décrites. Une récente étude américaine portant sur 311 patients manifestant un érythème migrant après une piqûre de tique a révélé que 3 à 10 % des sujets (selon la méthode de détection utilisée) étaient infectés à la fois par *Borrelia burgdorferi* s.l et *Anaplasma phagocytophilum* [36]. Similairement, des chercheurs hollandais ont détecté dans des biopsies cutanées pratiquées chez des sujets atteints de la maladie de Lyme, la présence concomitante de *B.afzelii* et de *Rickettsia monanencis*, ainsi que de *B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum* [34]. L'importance de ces co-infections est inconnue tout comme leur impact sur les symptômes, notamment leur aggravation. Par ailleurs, si les maladies transmises par les tiques sont difficiles à diagnostiquer, les co-infections le sont encore davantage. Enfin, les antibiotiques peuvent théoriquement être utilisés efficacement pour contrecarrer des infections bactériennes mixtes ; ce n'est pas le cas lorsque des bactéries sont associées à des virus ou à des parasites et de telles co-infections pourraient expliquer l'échec de l'antibiothérapie dans certains cas de maladie de Lyme.

QUELS SONT LES MOYENS DE PRÉVENTION CONTRE LES TIQUES?

À titre individuel, le moyen le plus efficace de ne pas se faire piquer par les tiques et d'éviter leur contact et de ce fait, il est recommandé de limiter les promenades dans les herbes hautes en particulier dans les bois, mais aussi dans les jardins (en particulier si ils sont en contact avec la nature et qu'ils sont visités par des animaux sauvages) et dans les pâtures des animaux d'élevage en particulier aux saisons où leur activité est maximale (automne et printemps). Toutefois, il est aussi à préciser qu'en fonction de la température, on peut rencontrer des tiques en hiver et en été.

Il est également recommandé de porter des vêtements couvrants, éventuellement imprégnés de répulsifs dans les régions fortement infestés par les tiques et de s'inspecter après chaque sortie en forêt (ou autre milieu à risque). Si une tique est retrouvée non fixée, il n'y a aucun risque de transmission d'agents pathogènes et donc de développer des maladies. Si la tique est retrouvée fixée à la peau, il faut l'enlever avec un tire tique (vendu en pharmacie), désinfecter le site de piqûre et observer l'apparition d'un éventuel érythème migrans ou de symptômes pseudo-

grippaux qui pourraient apparaître quelques jours après la piqûre. Si de tels symptômes apparaissent il est recommandé de consulter son généraliste. Une fois enlevée, la tique peut être jetée, toutefois nous recommandons de conserver le spécimen (à 4° dans un pilulier ou au congélateur), il pourra faire l'objet d'une identification ultérieure. Plus la tique est enlevée tôt après le début de la piqûre moins le risque de transmission d'agents pathogènes est élevée.

Les animaux sauvages constituent les réservoirs majeurs des agents pathogènes transmis par les tiques et ils sont aussi la source de nourriture des tiques, une gestion contrôlée de leur nombre est de ce fait directement en lien avec la densité de tique. De manière alternative, l'efficacité d'action pour réduire la contamination des animaux (soit par les tiques, soit par les agents pathogènes qu'elles transmettent) est à l'essai. A titre d'exemple, aux USA, des chercheurs étudient la possibilité de vacciner les rongeurs contre l'agent responsable de la maladie de Lyme et dans certains parcs américains, des systèmes pour nourrir les cervidés sont installés de telle sorte que les animaux, pour se nourrir doivent passer leur tête dans une cavité recouverte d'acaricide.

A titre collectif, la prévention doit impérativement s'accompagner de campagne d'information pas encore totalement efficace en France, si on compare avec d'autres pays. Par exemple aux USA, et dans de nombreux pays d'Europe, des panneaux avertissant du risque lié aux tiques et rappelant les gestes simples à réaliser après une promenade sont présents dans de nombreux lieux publics à risques. En France, l'installation de tels panneaux est laissée au bon vouloir des municipalités et ce n'est pas là où ils seraient le plus utiles qu'on les trouve. Par exemple, ils sont présents à l'entrée de tous les espaces verts à Paris où le risque lié aux piqûres de tiques même si il existe est relativement bas, et absent aux abords de la forêt de Sénart qui est la forêt plus visitée de France et où les densités de tiques infectées sont élevées. Un plan ministériel contre les maladies à tiques qui sera présenté en automne 2016 devrait permettre d'améliorer la situation.

CONCLUSION

Pour combattre les maladies à tiques, il est primordial de bien connaître la biologie des tiques, les agents pathogènes qu'elles véhiculent et les conséquences que leur transmission peuvent avoir sur la santé humaine et animale . Ces connaissances requièrent des expertises multidisciplinaires. Les maladies transmises par les tiques sont un exemple typique de pathologies nécessitant une approche « *One Health* » (<http://www.onehealthinitiative.com>) pour mieux les connaître et les combattre. L'agence nationale de la recherche (ANR) vient de financer un projet de recherche collaboratif entre chercheurs en santé animale, humaine et en écologie, médecins et vétérinaires. Les connaissances sur ces maladies devraient donc être renforcées dans le futur. Outre la nécessité de mieux les connaître, l'un des défis des maladies transmises par les tiques concerne une meilleure connaissance par le public et les professionnels de santé des risques liés aux tiques puisque la lutte contre les maladies à tiques reposent sur des moyens de préventions relativement simple, à condition d'être à la fois bien informé et impliqué. A ce titre l'INRA est en train de préparer un projet de science participative (Citicks). Ce projet aura pour objectif de proposer des stages de recherche pour un large public (chercheurs, patients, naturalistes, chasseurs, randonneurs, forestiers ...) pour apprendre à se familiariser avec la démarche scientifique, à recueillir et reconnaître les différentes espèces de tiques, et à caractériser les agents pathogènes

qu'elles véhiculent. Parallèlement, sera adaptée une application smartphone qui permettra aux personnes mordues par des tiques d'indiquer quand et où elles ont été mordues. Les tiques pourront être envoyés à un laboratoire qui les analysera ; les données seront automatiquement analysées et permettront de générer en temps réel une cartographie des risques par les utilisateurs de l'application. L'application fournira également une surveillance des signes cliniques pour les personnes mordues en collaboration avec les professionnels de la santé.

Tableau. Tiques d'importance en France et agents infectieux transmissibles à l'homme et aux animaux qu'elles véhiculent.

Espèces de tiques	Agents pathogènes	Maladies (espèce(s) cible(s))	Réservoirs
<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato (<i>B. burgdorferi</i> , <i>B. afzelii</i> , <i>B. garinii</i> , <i>B. valaisiana</i> , <i>B. spielmanii</i> , <i>B. lusitaniae</i> , <i>B. bavariensis</i>)	Maladie de Lyme (homme, bœuf, chien, cheval)	Rongeurs, oiseaux, reptiles
	<i>Borrelia miyamotoi</i>	Fièvre récurrente* (homme)	Rongeurs, oiseaux
	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasmose (homme, bœuf, chèvre, mouton, chien)	Rongeurs, ruminants
	<i>Babesia</i> spp.	Babésiose (homme, bœuf)	Chevreuril, boeuf, rongeurs
	<i>Coxiella burnetii</i>	Fièvre Q (homme, chèvre, mouton...)	Rongeurs
	<i>Francisella tularensis</i>	Tularémie (homme, rongeurs, chèvre, mouton, ...)	Lièvre
	<i>Bartonella</i> spp.	Bartonellose (homme, chien)	Rongeurs, chat, bœuf, ...
	Virus de l'encéphalite à tiques	Encéphalite à tiques (homme, chien)	Rongeurs
	<i>Candidatus Neorhlichia mikurensis</i>	Fièvre (homme, chien)	Rongeurs
<i>Rickettsia helvetica</i> (suspecté)	Fièvre (homme) ?*	Inconnu	
<i>Dermacentor</i> spp.	<i>Anaplasma ovis</i>	Anaplasmose (chèvre, mouton)	Inconnu
	<i>Babesia caballi</i>	Babésiose (cheval)	Inconnu
	<i>Theileria equi</i>	Theilériose (cheval)	Inconnu
	<i>Rickettsia slovaca</i> , <i>Rickettsia raoulti</i>	TIBOLA (<i>Tick-BOrne LymphAdenopathy</i>) (homme)	Inconnu
<i>Haemaphysalis</i> spp.	<i>Babesia</i> spp.	Babésiose (homme, bœuf, chien)	Inconnu
	<i>Theileria</i> spp.	Theilériose (bœuf)	Inconnu
<i>Hyalomma</i> spp.	<i>Theileria annulata</i> *	Theilériose (bœuf)	Inconnu
	Virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo*	Fièvre hémorragique (homme)	Rongeurs, oiseaux ?
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Rickettsia conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne (homme)	Chien
	<i>Ehrlichia canis</i>	Ehrlichiose (chien)	Chien

* Jamais rapporté en France.

RÉFÉRENCES

- [1] Parola P, Raoult D: Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2001;7(2):80-83.
- [2] Parola P, Raoult D: Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(6):897-928.
- [3] Anderson JF, Magnarelli LA: Biology of ticks. *Infectious disease clinics of North America*. 2008;22(2):195-215.
- [4] Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, Rudolf I, Hubalek Z, Foldvari G, Plantard O, Vayssier-Taussat M, Bonnet S, Spitalska E et al: *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Frontiers in public health*. 2014;2:251.
- [5] Boyard C, Barnouin J, Gasqui P, Vourc'h G: Local environmental factors characterizing *Ixodes ricinus* nymph abundance in grazed permanent pastures for cattle. *Parasitology*. 2007;134(Pt 7):987-994.
- [6] Needham GR, Teel PD: Off-host physiological ecology of ixodid ticks. *Annual review of entomology*. 1991;36:659-681.
- [7] Donze G, McMahon C, Guerin PM: Rumen metabolites serve ticks to exploit large mammals. *The Journal of experimental biology*. 2004;207(Pt 24):4283-4289.
- [8] Estrada-Pena A, Guglielme AA, Mangold AJ: The distribution and ecological 'preferences' of the tick *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae), an ectoparasite of humans and other mammals in the Americas. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2004;98(3):283-292.
- [9] Estrada-Pena A, Quiez J, Sanchez Acedo C: Species composition, distribution, and ecological preferences of the ticks of grazing sheep in north-central Spain. *Medical and veterinary entomology*. 2004;18(2):123-133.
- [10] Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc' HG, Neteler M, Rosa R: Lyme borreliosis in Europe. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16(27).
- [11] Vandenesch A, Turbelin C, Couturier E, Arena C, Jaulhac B, Ferquel E, Choumet V, Saugeon C, Coffinieres E, Blanchon T et al: Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19(34).
- [12] Cotte V, Bonnet S, Cote M, Vayssier-Taussat M: Prevalence of five pathogenic agents in questing *Ixodes ricinus* ticks from western France. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(8):723-730.
- [13] Halos L, Bord S, Cotte V, Gasqui P, Abrial D, Barnouin J, Boulouis HJ, Vayssier-Taussat M, Vourc'h G: Ecological factors characterizing the prevalence of bacterial tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* ticks in pastures and woodlands. *Applied and environmental microbiology*. 2010;76(13):4413-4420.
- [14] Reis C, Cote M, Paul RE, Bonnet S: Questing Ticks in Suburban Forest Are Infected by at Least Six Tick-Borne Pathogens. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010.
- [15] Cosson JF ML, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, Pouille ML, Huet D, Galan M, Geller J, Moutailler S and Vayssier-Taussat M.: Genetic characterization of the Human Relapsing Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Vectors & Parasites* [In press].
- [16] Ferquel E, Garnier M, Marie J, Bernede-Bauduin C, Baranton G, Perez-Eid C, Postic D: Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and Anaplasmatidae members in

- Ixodes ricinus* ticks in Alsace, a focus of Lyme borreliosis endemicity in France. *Applied and environmental microbiology*. 2006;72(4):3074-3078.
- [17] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH: Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. *Journal of clinical microbiology*. 1994;32(3):589-595.
- [18] Bakken JS, Dumler JS: Human Granulocytic Anaplasmosis. *Infectious disease clinics of North America*. 2015;29(2):341-355.
- [19] Fukunaga M, Koreki Y: The flagellin gene of *Borrelia miyamotoi* sp. nov. and its phylogenetic relationship among *Borrelia* species. *FEMS microbiology letters*. 1995;134(2-3):255-258.
- [20] Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M: Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *International journal of systematic bacteriology*. 1995;45(4):804-810.
- [21] Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, Fish D, Krause PJ: Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1816-1823.
- [22] Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, Barbour A, Fish D: Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):291-293.
- [23] Chowdri HR, Gugliotta JL, Berardi VP, Goethert HK, Molloy PJ, Sterling SL, Telford SR: *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Annals of internal medicine*. 2013;159(1):21-27.
- [24] Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR, 3rd: Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):240-245.
- [25] Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, Oei A, Knol H, Narasimhan S, Hodiament CJ et al: A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet*. 2013;382(9892):658.
- [26] Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, Poulle ML, Huet D, Galan M, Geller J et al: Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasites & vectors*. 2014;7:233.
- [27] Biancardi AL, Curi AL: Cat-scratch disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2014, 22(2):148-154.
- [28] Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, Lecuelle B, Lilin T, Vayssier-Taussat M: Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(7):1074-1080.
- [29] Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, Edouard S, Dellamonica P, Raoult D: Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(4):549-551.
- [30] Diniz PP, Schulz BS, Hartmann K, Breitschwerdt EB: "Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*" infection in a dog from Germany. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(5):2059-2062.
- [31] von Loewenich FD, Geissdorfer W, Disque C, Matten J, Schett G, Sakka SG, Bogdan C: Detection of "Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*" in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(7):2630-2635.

- [32] Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, Jacobsson S, Wenneras C: First case of human "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(5):1956-1959.
- [33] Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Buffet JP, Maaoui N, Galan M, Guivier E, Charbonnel N, Cosson JF: Candidatus Neoehrlichia mikurensis in bank voles, France. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(12):2063-2065.
- [34] Tijssse-Klasen E, Sprong H, Pandak N: Co-infection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Rickettsia* species in ticks and in an erythema migrans patient. *Parasites & vectors*. 2013;6:347.
- [35] Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, Cosson JF, Gasqui P, Van VT, Mavingui P et al: Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016;10(3):e0004539.
- [36] Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Holmgren D, McKenna D, Schwartz I, Cox ME, Wormser GP: Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis coinfection: impact of case definition on coinfection rates and illness severity. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(1):93-99.