



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 8892

To cite this version :

Farges, Anaïs. *Importance de l'intoxication par Ixodes holocyclus en Australie*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 84 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

IMPORTANCE DE L'INTOXINATION PAR IXODES HOLOCYLUS EN AUSTRALIE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

FARGES Anaïs, Elsa
Née le 03 novembre 1987 à Nîmes (30)

Directeur de thèse : M. Philippe JACQUIET

JURY

PRESIDENT :
M. Alexis VALENTIN

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Philippe JACQUIET
M. Claude PETIT

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	M. BRAUN (émérite)
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- Mme **PRYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
- Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
- M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologi*

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Zoologie – Parasitologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Hommages respectueux.

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe JACQUIET

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie et Maladies Parasitaires

Pour avoir encadré cette thèse, pour sa disponibilité et son amabilité,

Sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Claude PETIT

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pharmacie - Toxicologie

Qui a eu la gentillesse d'accepter de participer à mon jury de thèse,

Sincères remerciements.

REMERCIEMENTS PARTICULIERS

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenue et avoir été à mes côtés.

A mes frères Philippe et David que j'adore.

A toute ma famille, pour son soutien et son amour.

A ma Féria, partie trop tôt... Merci pour ces deux belles années, je ne t'oublie pas.

A Sabine, pour ces 25 années d'amitié et toutes celles à venir.

A Gégée, pour tous les délires de ces années d'école. Merci pour ta bonne humeur et ton amitié.

A Julie et Sarah, pour avoir illuminé mes 2 années de prépa, j'aimerais pouvoir vous voir plus souvent.

A Elsa, Marine, Melinda, Sophie, Lola, pour votre amitié. J'espère que la distance et le temps ne nous éloigneront pas.

A Hanoï et Haka, pour leur tendresse.

A mes maîtres de stage et à l'équipe de la Clinique Vétérinaire de Biscaye, pour m'avoir donné ma chance.

A Jérémy.

A tous les autres, car je ne peux pas citer tout le monde.

Merci à tous.

SOMMAIRE

Liste des figures	11
Liste des tableaux	13
Introduction	15
I – Rôles pathogènes directs des tiques	17
a. Action spoliatrice	17
b. Action irritative	17
c. Action favorisante	18
d. Action toxique de la salive	18
1. Hypersensibilité	18
2. Paralysie	19
II –<i>Ixodes holocyclus</i>	21
a. Présentation de l'espèce <i>Ixodes holocyclus</i>	21
1. Taxonomie	21
2. Morphologie	21
b. Biologie	23
1. Cycle de vie	23
2. Hôtes	26
3. Habitat	27
c. Epidémiologie	28
1. Abondance du parasite	28
i. Répartition géographique	28
ii. Dynamique saisonnière	31
iii. Abondance relative par rapport aux autres espèces de tiques	32
2. Prévalence de l'intoxication par <i>Ixodes holocyclus</i>	32

i. Sensibilité par espèce	32
ii. Facteurs de sensibilité	33
iii. Taux de mortalité	34
d. Interaction avec ses hôtes	34
1. Rôles de la salive	34
i. Facteurs anti-coagulants	35
ii. Toxines paralysantes	35
iii. Autres composants	38
2. Immunité	38
i. Réponse immunitaire	38
ii. Production et efficacité du sérum anti-toxine d' <i>Ixodes holocyclus</i>	40
iii. Hypersensibilité	42
III – L’intoxication par <i>Ixodes holocyclus</i>	45
a. Présentation clinique	45
1. Chez les carnivores domestiques	45
i. Signes neurologiques.....	45
ii. Symptômes cardio-respiratoires.....	49
iii. Symptômes locaux	54
iii. Autres symptômes.....	55
2. Chez les ruminants	58
3. Chez les équidés	59
4. Chez les animaux sauvages	61
5. Chez les humains.....	62
b. Diagnostic	63
1. Diagnostic clinique et thérapeutique	63
2. Diagnostic de laboratoire	63
i. Non spécifique.....	63

ii. Spécifique	64
3. Diagnostic post-mortem	64
4. Diagnostic différentiel.....	65
c. Traitement	65
1. Retrait de la tique	65
2. Traitement spécifique : le sérum anti-toxine.....	66
3. Traitement de soutien	68
4. Soins infirmiers.....	70
d. Prévention	71
1. Traitement anti-parasitaire	71
2. Contrôle de l'environnement	72
3. Vers un vaccin ?.....	73
Conclusion	75
Bibliographie	79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification d' <i>Ixodes holocyclus</i> (d'après Nicholson <i>et al.</i> 2006 ; Perez-Eid et Gilot 1998).....	21
Figure 2 : Vue dorsale d'une femelle <i>I. holocyclus</i> partiellement gorgée (Nicholson <i>et al.</i> 2006).....	22
Figure 3 : Femelle <i>I. holocyclus</i> gorgée sur une peau humaine (Queensland Museum).....	22
Figure 4 : Vue ventrale d'une femelle <i>I. holocyclus</i> gorgée (Grattan-Smith <i>et al.</i> 1997).	23
Figure 5 : Larve d' <i>I. holocyclus</i> (Baxter <i>et al.</i> 2009).....	24
Figure 6 : Nymphe d' <i>I. holocyclus</i> sur une peau humaine (Queensland Museum)....	25
Figure 7 : Femelle <i>I. holocyclus</i> gorgée en train de pondre (Launchens Australia.com)	25
Figure 8 : Bandicoot brun du Nord (<i>Isodon macrourus</i>), principal hôte d' <i>I. holocyclus</i> (australianwildlife.org).....	26
Figure 9 : Carte générale de l'Australie (benedicte-multimedia.fr).....	27
Figure 10 : Répartition géographique d' <i>Ixodes holocyclus</i> et <i>I. cornuatus</i> en Australie (Nicholson <i>et al.</i> 2006).....	29
Figure 11 : Distribution géographique potentielle d' <i>I. holocyclus</i> d'après BIOCLIM (Jackson <i>et al.</i> 2007)	30
Figure 12 : Abondance saisonnière d' <i>I. holocyclus</i> sur les bandicoots (<i>I. macrourus</i>) capturés dans la région de Brisbane (Queensland) (Doube 1979).....	31
Figure 13 : Temps de céphaline activée de différentes dilutions d'un extrait d' <i>I. holocyclus</i> sans glandes salivaires (Anastopoulos <i>et al.</i> 1991)	36
Figure 14 : Temps de céphaline activée de différentes dilutions d'un extrait de glandes salivaires d' <i>I. holocyclus</i> (Anastopoulos <i>et al.</i> 1991).....	36
Figure 15 : Densités optiques de sérums de 10 chiens hyperimmunisés et de 10 chiens jamais exposés à <i>I. holocyclus</i> , méthode ELISA (Hall-Mendelin <i>et al.</i> 2011).41	
Figure 16 : Chien présentant une faiblesse et une hypotonie musculaires dues à une intoxication à <i>I. holocyclus</i> (Cooper 1976a).....	47

Figure 17 : Anisocorie (pupille gauche plus dilatée que la droite) et procidence de la membrane nictitante gauche chez un chien atteint d'intoxication à <i>I. holocyclus</i> (Cooper 1976a)	47
Figure 18 : Anisocorie et diminution de la fente palpébrale droite (syndrome de Horner) chez un chat atteint de paralysie à <i>I. holocyclus</i> (Holland 2008)	49
Figure 19 : Courbes respiratoires lors d'intoxication à <i>Ixodes holocyclus</i> chez le chien (Ilikiw <i>et al.</i> 1987c)	51
Figure 20 : Papules chez un chat et un chien infestés par des larves d' <i>Ixodes</i> (Baxter <i>et al.</i> 2009).....	56
Figure 21 : Histopathologie d'un site de morsure de tique chez un chat (Baxter <i>et al.</i> 2009)	56
Figure 22 : Mégaoesophage chez une chienne stérilisée Staffordshire Bull Terrier de 5 ans, 24h après son admission pour intoxication à <i>Ixodes holocyclus</i> (Campbell 2002a)	57
Figure 23 : Flacon de serum anti-toxine d' <i>Ixodes holocyclus</i> (Laboratoire Summerland Serums).....	66
Figure 24 : Nombre moyen de tiques <i>Ixodes holocyclus</i> par chien après mise en place du collier Scalibor® (courbe violette) ou sans traitement (courbe bleue). Les flèches représentent des infestations par 30 tiques (Webster <i>et al.</i> 2011)	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Réponse cutanée de cobayes naïfs ou activement immunisés à l'infestation par des larves d' <i>I. holocyclus</i> (Brown <i>et al.</i> 1984)	40
Tableau 2 : Réponse cutanée de cobayes activement immunisés ou passivement immunisés à l'infestation par des larves d' <i>I. holocyclus</i> (Brown <i>et al.</i> 1984)	40
Tableau 3 : Réactions à la morsure d' <i>Ixodes holocyclus</i> observées chez les 42 patients (Gauci <i>et al.</i> 1989)	43
Tableau 4 : Comparaison des différents comptages cellulaires observés sur les biopsies de veaux infestés par <i>I. holocyclus</i> pour la 1 ^{ère} , la 2 ^{ème} , la 3 ^{ème} ou la 6 ^{ème} fois (d'après Allen <i>et al.</i> 1977)	43
Tableau 5 : Classification des symptômes de l'intoxication à <i>I. holocyclus</i> en 5 stades d'évolution (Ilkiw <i>et al.</i> 1987)	45
Tableau 6 : Nombre de chiens à l'admission et pourcentage de guérison dans chaque catégorie de signes neurologiques lors d'intoxication à <i>I. holocyclus</i> (Atwell <i>et al.</i> 2001b).....	48
Tableau 7 : Nombre de chiens à l'admission et pourcentage de guérison dans chaque catégorie de signes cardio-respiratoires lors d'intoxication à <i>I. holocyclus</i> (Atwell <i>et al.</i> 2001b).....	50
Tableau 8 : Modifications biochimiques au cours de l'évolution de l'intoxication à <i>I. holocyclus</i> (Ilkiw <i>et al.</i> 1987b).....	58
Tableau 9 : Classement des symptômes neurologiques chez les équidés et nombre de chevaux dans chaque classe dans les cas de l'étude rétrospective (Ruppin <i>et al.</i> 2012)	60
Tableau 10 : Classement des symptômes respiratoires chez les équidés et nombre de chevaux dans chaque classe dans les cas de l'étude rétrospective (Ruppin <i>et al.</i> 2012)	60
Tableau 11 : Fréquence cardiaque, durée de l'intervalle QT et température chez des chauves-souris (<i>Pteropus conspicillatus</i>) atteintes d'intoxication à <i>I. holocyclus</i> , en rémission ou saines (Campbell <i>et al.</i> 2003).....	61
Tableau 12 : Fréquence cardiaque, durée de l'intervalle QT et température chez des chauves-souris (<i>Pteropus conspicillatus</i>) peu, moyennement ou sévèrement atteintes d'intoxication à <i>I. holocyclus</i> (Campbell <i>et al.</i> 2003).....	62
Tableau 13 : Présentation des différents traitements sur des chiens atteints de paralysie à <i>I. holocyclus</i> (Ilkiw et Turner 1988b).....	68

Introduction

Si les tiques sont surtout connues pour leur rôle en tant que vecteurs d'agents pathogènes, elles sont aussi responsables de dommages directs causés à leurs hôtes. L'intoxication par *Ixodes holocyclus* en Australie en est un exemple, et peut-être celui qui a les conséquences les plus importantes.

Ixodes holocyclus est présente sur toute la côte Est de l'Australie et elle peut parasiter de nombreux mammifères (dont l'Homme), oiseaux et a même été retrouvée sur certains reptiles. Elle produit une toxine qui entraîne une paralysie flasque ascendante de son hôte et cause aussi des problèmes cardiovasculaires, pouvant entraîner la mort en l'absence d'un traitement adéquat.

C'est l'explorateur Hovell qui, le premier, a décrit cette tique et la mort qu'elle pouvait entraîner en 1824. Neumann l'a nommée *Ixodes holocyclus* en 1899. Ce n'est qu'en 1921 que la paralysie a été reproduite dans des conditions expérimentales et qu'*Ixodes holocyclus* a été définie comme responsable de cette paralysie. Par la suite, de nombreux chercheurs ont étudié quelle partie de la tique était à l'origine de la paralysie, par quel mécanisme la toxine entraînait les symptômes observés, quels traitements étaient efficaces ...

En Australie, on estime à 100 000 le nombre d'animaux domestiques atteints chaque année par une intoxication à *I. holocyclus*, et environ 10 000 animaux de compagnie sont traités chaque année chez un vétérinaire. Devant une telle ampleur, et la gravité de certains cas, les recherches continuent pour mieux comprendre cette maladie et essayer de mettre au point un vaccin.

Le travail qui suit présentera les connaissances actuelles sur la tique *Ixodes holocyclus*, la pathogénie de sa toxine, les traitements disponibles et les perspectives d'avenir pour le traitement et la prévention de cette affection.

I – Rôles pathogènes directs des tiques

a. Action spoliatrice

Les tiques sont des parasites hématophages qui peuvent si elles sont présentes en grand nombre sur un animal, entraîner une anémie. Les tiques ont la capacité de concentrer le sang ingéré, on estime qu'une tique absorbe en réalité trois fois la différence de poids entre la tique gorgée et la tique avant le repas de sang. Certaines espèces peuvent ainsi prélever jusqu'à 2 à 3 mL de sang (Perez-Eid et Gilot 1998). On comprend donc que chez les animaux fortement infestés, la perte de sang peut être conséquente. Une étude a même montré qu'une vache peut perdre jusqu'à 90 kg de sang au cours d'une saison, lorsqu'elle est exposée à des tiques (Wall et Shearer 1997a, Wall et Shearer 2001a).

En 2006, Jonsson a montré que chaque tique *Boophilus microplus* peut être responsable d'une perte de 1 mL de sang chez les bovins qu'elle parasite et que la diminution du taux d'hématocrite constatée lors d'une infestation par 50 000 larves était d'autant plus importante que la vache était en mauvais état général (14-35% contre 2-3% chez un animal en bon état général). Les animaux de faible poids ou en mauvais état général sont donc particulièrement sensibles à l'effet spoliateur des tiques.

b. Action irritative

La morsure de tique peut entraîner une douleur et un prurit, en particulier dans le cas des Argasidés, les tiques molles, des tiques qui enfoncent profondément leurs pièces buccales dans le tégument de l'hôte, ou si le lieu d'attache est proche des centres nerveux. La salive ou le ciment produit par les Ixodides pour se fixer peut être irritant et provoquer une inflammation de la peau (Perez-Eid et Gilot 1998 ; Wall et Shearer 2001a). Dans une étude en Australie sur 16 chiens et 16 chats, 88% des chiens et 25% des chats présentaient du prurit et une attitude agitée après une infestation par des stades immatures d'*Ixodes* spp. Des papules et de l'érythème étaient présents chez de nombreux animaux (Baxter *et al.* 2009).

c. Action favorisante

Le site de morsure de la tique est une plaie septique qui, même si elle est de petite taille, peut s'infecter. Les infections dues à des Staphylocoques sont les plus fréquentes. Elles peuvent entraîner la formation d'abcès, ou une bactériémie, voire une septicémie. Cela est en particulier le cas chez les agneaux, chez lesquels les surinfections de plaies de morsures de tiques peuvent entraîner de grandes pertes (Wall et Shearer 1997c).

Des mouches peuvent également pondre à l'endroit de la morsure, entraînant une myiase. Selon le nombre d'asticots présents et l'espèce, les conséquences peuvent aller du prurit à la mort par hémorragie et toxémie, en passant par une perte de poids, une baisse de la fertilité (Wall et Shearer 1997b).

d. Action toxique de la salive

1. Hypersensibilité

Chez les animaux déjà exposés à une tique, l'action irritative (prurit, inflammation cutanée) est plus importante que lors de la première exposition (Baxter *et al.* 2009). Cette hypersensibilité est bien connue chez l'homme et lors d'exposition à d'autres ectoparasites, avec la production d'immunoglobulines E spécifiques (Wall et Shearer 2001a).

En 1977, Allen *et al* ont montré que les lésions histologiques de la peau de bovins exposés à *Ixodes holocyclus* étaient d'autant plus importantes et précoces que l'animal avait déjà été exposé à la tique.

En 1989, Gauci *et al* ont étudié les réactions de différentes personnes aux extraits de glandes salivaires d'*Ixodes holocyclus*. Différents niveaux de réactions ont été remarqués : locale et de petite taille, locale et étendue, systémique ou atypique. Dans les 2 derniers cas, des immunoglobulines E spécifiques des allergènes de la tique étaient toujours présentes, elles étaient retrouvées chez 73% des sujets présentant une réaction cutanée étendue et seulement chez 12,5% des individus avec une réaction locale limitée. Les individus ayant souvent été exposés à la tique présentaient des réactions plus importantes et avaient plus souvent des immunoglobulines E.

Cela montre que les allergènes produits par les tiques peuvent provoquer la production d'immunoglobulines E spécifiques et donc une hypersensibilité des individus exposés, qui auront alors des réactions cutanées et parfois générales plus marquées lors des infestations ultérieures.

2. Paralyse

Des paralysies dues à des tiques ont été rapportées pour une trentaine d'espèces de tiques dans le monde entier. Les plus importantes sont *Dermacentor andersoni* et *Dermacentor variabilis* aux Etats-Unis, *Ixodes holocyclus* en Australie et *Ixodes rubicundus* en Afrique. Chez les espèces où cela a été démontré, la paralysie est due à une neurotoxine salivaire produite par la tique femelle lors du repas de sang. La paralysie apparaît quelques jours après la fixation de la tique sur son hôte. Selon l'espèce de tique et l'hôte, la sensibilité est plus ou moins importante et une ou plusieurs tiques sont nécessaires pour provoquer la paralysie. En général, si la (les) tique(s) sont retirées suffisamment tôt, la maladie régresse (Perez-Eid et Gilot 1998 ; Malik et Farrow 1991).

II – *Ixodes holocyclus*

a. Présentation de l'espèce *Ixodes holocyclus*

1. Taxonomie

Ixodes holocyclus est un acarien de la famille des Ixodidae, les tiques dures. Elle appartient au genre *Ixodes* (voir Figure 1).

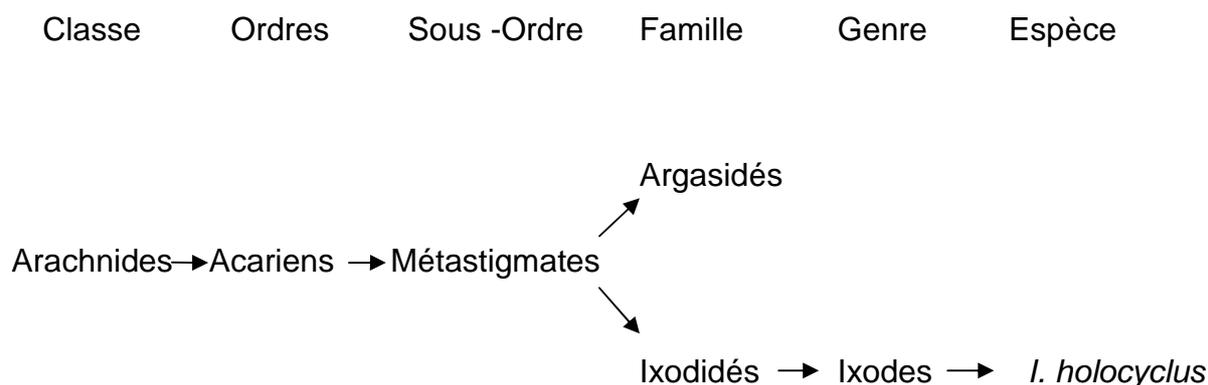


Figure 1 : Classification d'*Ixodes holocyclus* (d'après Nicholson *et al.* 2006 ; Perez-Eid et Gilot 1998).

2. Morphologie

La femelle *Ixodes holocyclus* est de couleur jaune et mesure environ 3 mm lorsqu'elle n'est pas gorgée. Elle devient grisâtre au cours du repas sanguin et grossit jusqu'à 1cm (voir Figure 2 et Figure 3). Le mâle est plus petit et plat, de couleur jaune-marron. Contrairement à la femelle, chez le mâle, l'écusson dorsal recouvre la totalité de la surface du corps.

Les première et dernière paires de pattes sont plus foncées que les deux paires médianes. Le corps est ovale. Le sillon anal a une forme en V et les festons sont absents (voir Figure 4) (Wall et Shearer 2001b ; Grattan-Smith *et al.* 1997).



Figure 2 : Vue dorsale d'une femelle *I. holocyclus* partiellement gorgée (Nicholson *et al.* 2006).



Figure 3 : Femelle *I. holocyclus* gorgée sur une peau humaine (Queensland Museum).

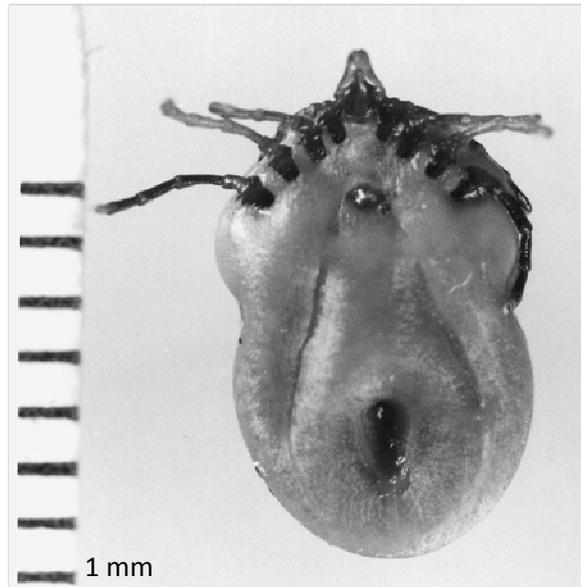


Figure 4 : Vue ventrale d'une femelle *I.holocyclus* gorgée (Grattan-Smith *et al.* 1997).

b. Biologie

Pour réaliser son cycle biologique, *Ixodes holocyclus* a besoin d'un habitat spécifique avec des conditions d'humidité et de température particulières. Elle peut parasiter de nombreux animaux différents mais certains sont plus favorables pour permettre le repas sanguin de cette tique.

1. Cycle de vie

Le cycle de vie d'*Ixodes holocyclus* dure en moyenne un an et est triphasique, c'est-à-dire qu'il comporte 3 hôtes différents (un pour chaque stade). Après une incubation de 50 à 110 jours, les œufs éclosent. La larve (voir Figure 5) en sort et grimpe sur une plante pour trouver son premier hôte. Elle peut survivre 44 à 162 jours (selon les études) sans se nourrir. Après un repas de 4 à 6 jours, la larve tombe au sol et se transforme en nymphe après 20 à 40 jours (la durée de cette étape dépend de la température).

La nymphe (voir Figure 6) trouve un autre hôte et se nourrit 4 à 7 jours. Elle peut survivre 31 à 225 jours sans se nourrir. 3 à 11 semaines après le repas (des conditions sèches prolongent cette étape et peuvent empêcher la mue), la nymphe se transforme en adulte.

La femelle adulte trouve un hôte en 7 à 77 jours et se nourrit 6 à 30 jours (la production de toxine commence vers le 3^{ème} jour). Le mâle ne se nourrit pas à partir d'un hôte mais en perçant la cuticule ventrale de la femelle partiellement gorgée et en aspirant l'hémolymphe. Ce repas peut se réaliser sur l'hôte ou quand la femelle est détachée. Le mâle peut survivre jusqu'à 142 jours sans repas. L'accouplement se fait en général sur l'hôte. L'oviposition commence 11 à 20 jours après le détachement de la femelle de son hôte. La femelle va ensuite pondre 20 à 200 œufs par jour pendant 16 à 34 jours (voir Figure 7), avant de mourir. Dans le milieu naturel, le cycle complet dure environ un an (Cooper 1976a, Wall et Shearer 2001b).

En laboratoire, il est possible d'établir un élevage d'*Ixodes holocyclus* en faisant se gorger les larves sur des cochons d'Inde (*Cavia porcellus*) ; les nymphes et les adultes sur des bandicoots à long nez (*Perameles nasuta*). Les larves se nourrissent 5 à 7 jours sur les cochons d'Inde avant de se détacher. La mue survient 4 à 6 semaines plus tard, après un éclaircissement de la larve du noir à l'orange-marron. Les nymphes sont rapidement actives et se nourrissent 5 à 6 jours sur les bandicoots. La mue survient 4 à 6 semaines après le détachement de l'hôte, semaines durant lesquelles la nymphe passe d'une couleur noire à une couleur gris-marron. Au début du stade adulte, les tiques sont gris clair. Elles deviennent gris-marron en 2 à 3 semaines et peuvent être mises sur les hôtes à 4 semaines (pendant l'expérience, l'accouplement avait lieu durant ces 4 semaines avant le repas de sang). Les tiques se détachent gorgées après 6 à 8 jours en moyenne. La ponte commence 2 semaines plus tard et dure 2 à 3 semaines. Les œufs éclosent 3 à 5 mois plus tard. Dans les conditions de laboratoire, le cycle complet dure 7 à 9 mois. (Goodrich *et al.* 1978b)



Figure 5 : Larve d'*I. holocyclus* (Baxter *et al.* 2009).



Figure 6 : Nympe d'*I. holocyclus* sur une peau humaine (Queensland Museum).



Figure 7 : Femelle *I. holocyclus* gorgée en train de pondre (Launchens Australia.com).

2. Hôtes

Ixodes holocyclus peut parasiter de nombreuses espèces de mammifères, d'oiseaux et parfois même de reptiles. Elle est fréquemment retrouvée sur des rongeurs sauvages, des marsupiaux, des chiens, du bétail et des hommes (Wall et Shearer 2001b). Ses hôtes naturels sont les bandicoots (*Perameles nasuta* et *Isoodon macrourus*) et le koala (*Phascolarctos cinereus*) (Nicholson *et al.* 2006).

Dans les forêts tropicales du Queensland, l'hôte principal d'*I. holocyclus* est le bandicoot brun du Nord (*Isoodon macrourus*) (voir Figure 8) chez lequel on peut retrouver au pic d'abondance de chaque stade, 500 à 2000 larves, 100 à 200 nymphes, 4 à 6 femelles gorgées. Contrairement à la plupart des autres animaux, le bandicoot brun du Nord ne présente pas de paralysie due à *I. holocyclus* et ne présente pas d'immunité cutanée, ce qui permet aux tiques de se gorger correctement (Doube 1979).



Figure 8 : Bandicoot brun du Nord (*Isoodon macrourus*), principal hôte d'*I. holocyclus* (australianwildlife.org).

Les nymphes et les adultes *I. holocyclus* sont également retrouvées très fréquemment chez le Brush-tailed rock wallaby (*Petrogale penicillata*) d'après une étude menée dans le Queensland (Barnes *et al.* 2010).

Dans le Sud-Est de l'Australie (Victoria), les petits rongeurs (*Rattus fuscipes*, *R. lutreolus* and *R. rattus*) sont souvent des hôtes pour les stades larvaire et nymphal d'*I. holocyclus*. Dans l'étude de Jackson *et al.* de 2007, une tique adulte a été retrouvée sur un wombat et de nombreuses chez des chiens et des chats. Aucune tique n'a été retrouvée sur les kangourous et wallabies examinés, mais d'autres études ont montré qu'ils pouvaient être parasités par *I. holocyclus*, de même que les koalas. Pour la première fois en 1998, Jackson a rapporté le phalanger au pelage rayé (*Dactylopsila trivirgata*) comme hôte potentiel pour *I. holocyclus*.

3. Habitat

Ixodes holocyclus est abondante dans les zones humides du Sud-Est et de la côte Est de l'Australie et en particulier dans les forêts tropicales du Queensland (voir Figure 9). Il existe une corrélation positive entre la pluviosité et le nombre de cas de paralysie à tiques (Doube 1979). En Nouvelle Galles du Sud, les tiques sont abondantes dans les régions montagneuses à pluviosité importante alors qu'elles sont absentes des plaines côtières ou des zones très venteuses. La présence des tiques est également liée à l'abondance de leurs hôtes (bandicoots). On retrouve de plus en plus de tiques dans les banlieues des villes, le chien semblant être un hôte adéquat (Bagnall et Doube 1975). Les tiques sont retrouvées en plus grand nombre là où la végétation est abondante, les prés et clairières étant des endroits trop exposés. Les tiques adultes sont souvent présentes à la base des arbres et des arbustes entourés par une végétation basse. Les tiques sont souvent retrouvées dans un tapis de feuilles mortes (Doube 1975).

Tous les stades du développement nécessitent une humidité importante. Les températures en-dessous de 7°C ou au-dessus de 32°C sont fatales. Les étapes du développement se font le plus rapidement aux alentours de 27°C, elles sont très ralenties entre 10°C et 20°C (Cooper 1976a).



Figure 9 : Carte générale de l'Australie (benedicte-multimedia.fr)

c. Epidémiologie

1. Abondance du parasite

i. Répartition géographique

Ixodes holocyclus est présente sur toute la côte Est de l'Australie, du nord du Queensland à l'Est du Victoria (voir Figure 10). La limite dans le Victoria se situe au niveau de Tambo River à côté de Bairnsdale. Plusieurs cas de paralysie ont été rapportés dans la banlieue de Melbourne, qui seraient dus à *I. holocyclus*, mais l'on ne peut pas démontrer si ces tiques ont été importées d'autres régions où si *I. holocyclus* est effectivement présente dans cette zone du Victoria. Dans le centre et l'ouest du Victoria et de la Nouvelle Galles du Sud, on peut trouver *I. cornuatus*, quasiment similaire morphologiquement à *I. holocyclus* (Beveridge 1991). *I. cornuatus* est mise en cause dans des cas de paralysie en Tasmanie et pourrait également être la cause des cas de paralysie dans les banlieues de Melbourne, même si cela n'a jamais été démontré (Beveridge *et al.* 2004).

La répartition géographique très limitée d'*I. holocyclus* est à la fois due aux exigences climatiques de la tique (comme une humidité importante) et à la présence de ses hôtes naturels (bandicoots en particulier). (Nicholson *et al.* 2006).

En 2007, Jackson *et al.* ont modélisé, grâce au logiciel BIOCLIM, la distribution géographique potentielle d'*Ixodes holocyclus* en prenant en compte de nombreux facteurs climatiques tels que la température, la pluviosité, l'ensoleillement et l'humidité. D'après cette modélisation, *I. holocyclus* pourrait être présente dans les banlieues de Melbourne (voir Figure 11).

La gravité des intoxications par *I. holocyclus* varie selon la zone d'origine de la tique. Par exemple, Doube *et al.* ont montré en 1977 que les tiques récoltées à Lismore (Nouvelle Galles du Sud) causaient des symptômes en moyenne un jour plus tôt que celles récoltées dans le Sud du Queensland. D'après Ruppin *et al.* (2012), les cas de chevaux atteints de paralysie à *I. holocyclus* du Sud-Est du Queensland avaient plus de chance de mourir que les cas du Nord-Est du Queensland.

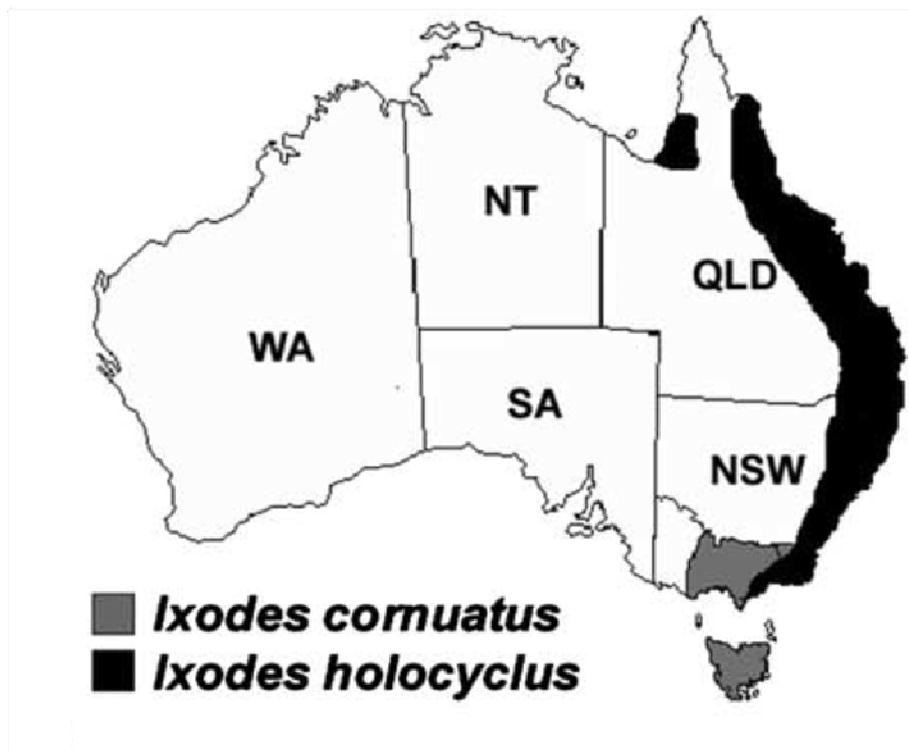


Figure 10 : Répartition géographique d'*Ixodes holocyclus* et *I. cornuatus* en Australie (Nicholson *et al.* 2006).

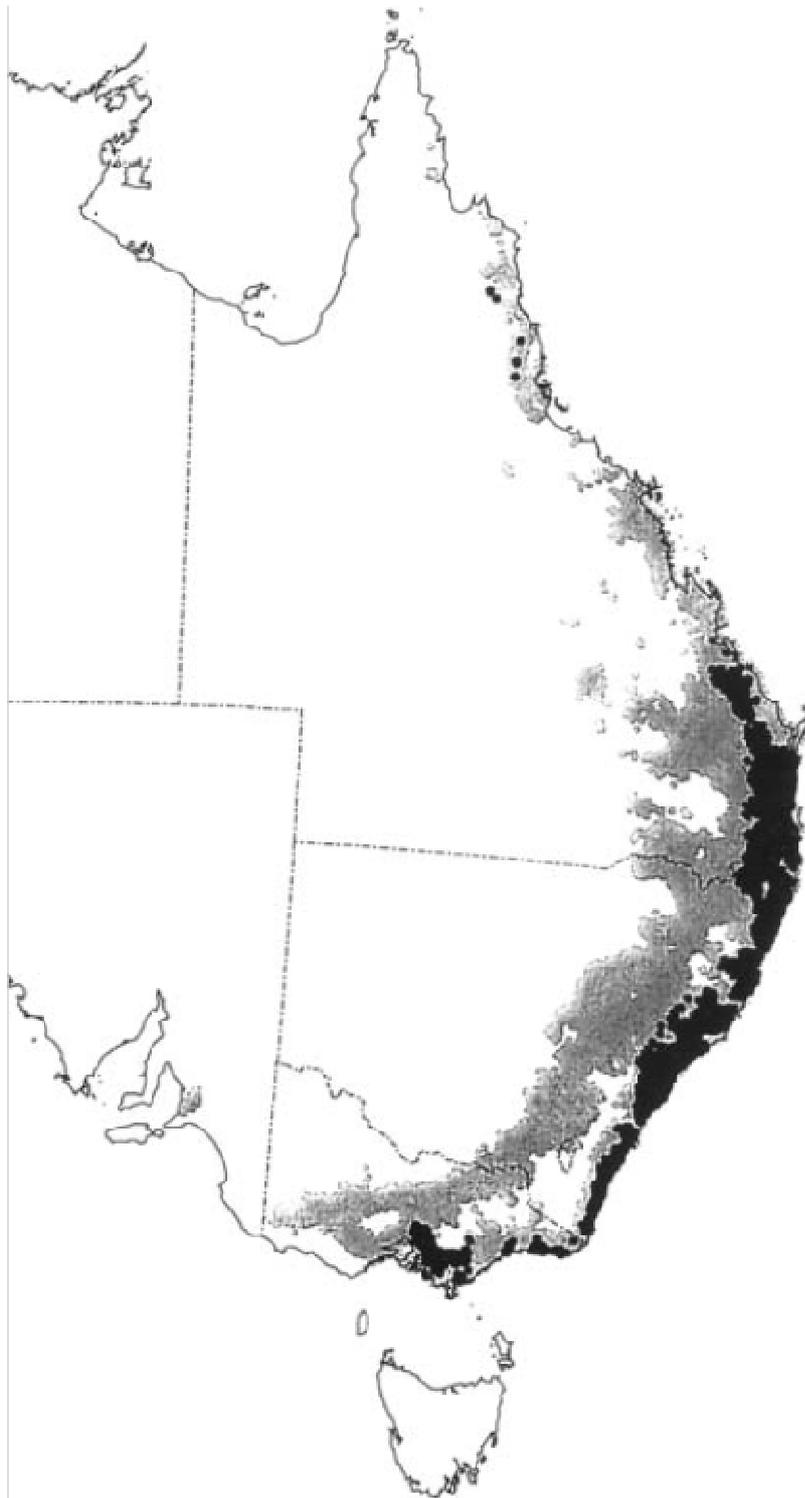
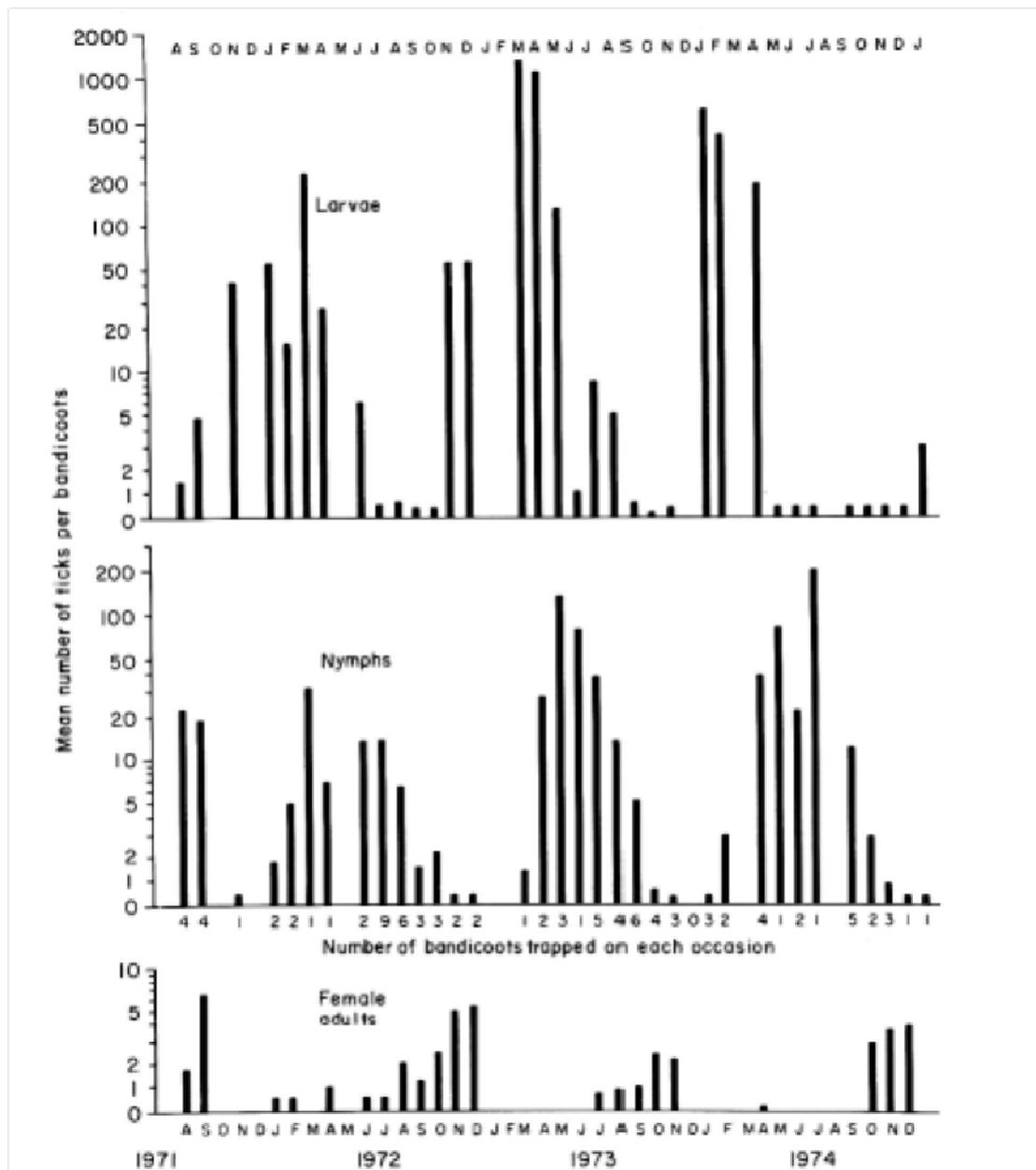


Figure 11 : Distribution géographique potentielle d'*I. holocyclus* d'après BIOCLIM. Les zones noires correspondent aux zones où tous les critères remplissent à 90% les conditions idéales, dans les zones grises un des critères ne remplit pas les conditions à 90% (Jackson *et al.* 2007).

ii. Dynamique saisonnière



iii. Abondance relative par rapport aux autres espèces de tiques

D'après l'étude de Barnes *et al.* (2010), chez le brush-tailed rock-wallaby (*Petrogale penicillata*), dans le Queensland, *Ixodes holocyclus* est présente avec une autre tique, *Haemaphysalis bancrofti*, sans que leurs proportions respectives ne soient indiquées par l'étude.

Dans l'étude de Baxter *et al.* (2009) portant sur les dermatoses causées par les tiques du genre *Ixodes* chez les chiens et les chats à Sydney, sur les 127 larves et nymphes retrouvées, 57% étaient des *I. trichosuri*, 25% des *I. holocyclus*, 1,5% des *I. tasmani*, 0,7% des *Haemaphysalis longicornis*, 15% ne pouvaient pas être identifiées.

Dans l'Est du Gippsland (Victoria), sur les petits rongeurs (rats et antechinus) capturés à l'occasion de l'étude de Jackson *et al.* en 2007, il y avait 23 larves et 109 nymphes d'*I. holocyclus*, 2 nymphes et 6 femelles d'*I. feicalis*, une nymphe d'*I. tasmani*, une larve et 2 nymphes d'*Haemaphysalis longicornis*. Sur des wombats, 9 femelles *I. cornuatus*, une *I. holocyclus*, une *I. tasmani* et une *Aponomma auruginans* ont été retrouvées. Sur les chiens et les chats, 82 larves et 5 femelles d'*I. cornuatus* ainsi que 172 femelles d'*I. holocyclus* ont été retrouvées.

On peut donc constater qu'*Ixodes holocyclus* doit partager son habitat et ses hôtes avec de nombreuses autres espèces de tiques. Selon l'endroit et l'hôte, elle peut être le parasite principal ou un secondaire.

2. Prévalence de l'intoxication par *Ixodes holocyclus*

i. Sensibilité par espèce

Les bandicoots, même lorsqu'ils portent de très nombreuses tiques *Ixodes holocyclus*, ne présentent pas de signes cliniques (Doubé 1979).

Barnes *et al.* (2010) ont retrouvé des tiques (dont *I. holocyclus*) chez 75,8% des brush-tailed rock-wallabies (*Petrogale penicillata*) capturés dans le Queensland pour leur étude. Aucun ne présentait de paralysie, même lorsqu'ils étaient fortement parasités, mais des granulomes pouvaient être observés au site de morsure.

Les souris sont souvent utilisées pour les expériences sur l'intoxication par *I. holocyclus*. Une seule tique adulte cause la mort d'une souris, de même que 3 nymphes ou 50 larves (Murray et Koch 1969).

Les cas humains, s'ils sont rapportés, sont relativement rares : il y a eu 20 morts (dont 3 adultes) entre 1900 et 1945 en Nouvelle Galles du Sud. A l'hôpital pour

enfants de Sydney, seulement 2 cas, non mortels, ont été rapportés entre 1983 et 1995. L'article de Grattan-Smith *et al.* en 1997 rapporte 6 cas de paralysie à tiques chez des enfants de 2 à 12 ans entre 1972 et 1995. Cet article souligne la difficulté de l'étude de cette affection chez l'homme étant donné le nombre de cas restreint. En comparaison, on estime à 10 000 le nombre de chiens et de chats soignés chaque année en Australie et à 10 000 le nombre de veaux mourant d'une intoxication à *I. holocyclus* dans l'état de Nouvelle Galles du Sud (Grattan-Smith *et al.* 1997).

Ilkiw *et al.* (1987a) ont étudié l'intoxication chez les chiens, 7 des 8 chiens infestés expérimentalement par *I. holocyclus* ont développé des symptômes et sont morts. Le chien restant était peut-être immunisé ou peut-être que les tiques auxquelles il a été exposé étaient peu toxiques.

3 à 10 tiques femelles sont nécessaires pour paralyser des veaux de 2 à 3 semaines pesant 30-40 kg. 20 à 25 femelles entraînent la paralysie des animaux de 80-160 kg. 90% des animaux paralysés ne survivent pas (Doubé 1975).

De manière anecdotique, un cas d'intoxication à *I. holocyclus* a été rapporté chez un lama (*Lama lama*) par Jonsson et Rozmanec en 1997.

Chez les équidés, les jeunes et les animaux de faible poids sont plus sensibles. Par contre, le nombre de tiques ne joue pas de rôle dans la survenue des symptômes ou dans la survie de l'animal (Ruppin *et al.* 2012).

La plupart des animaux domestiques sont sensibles à l'intoxication à *Ixodes holocyclus*, selon leur poids. Si certains animaux sauvages ne présentent pas de symptômes lorsqu'ils sont fortement parasités, d'autres, comme la chauve-souris *Pteropus conspicillatus*, peuvent présenter une paralysie et mourir suite à une infestation par *I. holocyclus* (Campbell *et al.* 2003).

ii. Facteurs de sensibilité

Lors d'une étude menée sur 577 chiens présentés à leur vétérinaire pour une intoxication à *Ixodes holocyclus* en 1998, il a été montré qu'il n'y a pas de relation entre l'âge des animaux et la survie, bien que les animaux ayant survécu étaient plus jeunes (4,2 ans en moyenne contre 6, 1). Ni le sexe, ni le poids de l'animal ne jouent de rôle. Les animaux à poils long étaient porteurs de plus nombreuses tiques mais cela n'influait pas la survie (Atwell *et al.* 2001b).

Chez l'humain, les enfants de 1 à 5 ans sont les plus souvent touchés (Grattan-Smith *et al.* 1997).

Chez les bovins, les jeunes veaux sont plus sensibles. Plus ils sont jeunes et ont un poids faible, moins il faut de tiques pour les paralyser. Les adultes sont moins sensibles car ils s'immunisent mais un adulte non immunisé peut présenter des

symptômes s'il est infesté par de très nombreuses tiques (Doube 1975). Certains éleveurs pensent que les veaux Zebu, ou croisés Zebu, acquièrent une immunité plus rapidement que les autres races. En 1977, Doube *et al.* ont montré qu'il n'y a pas de différence de sensibilité entre des veaux issus d'un croisement Hereford-Shorthorn et ceux croisés Sahiwal-Jersey. Par ailleurs, l'endroit du corps auquel la tique s'attache n'a pas d'influence sur la paralysie occasionnée. Des veaux infestés au niveau du thorax, de la tête ou de la croupe ont tous présenté des symptômes similaires (Doube *et al.* 1977).

Une étude rétrospective sur 103 cas chez des équidés a révélé que les jeunes étaient plus sensibles : 54% des cas avaient moins de 6 mois, 22% entre 6 et 12 mois et 24% plus de 12 mois. 73% pesaient moins de 100kg. Le nombre de tiques par cheval n'influait pas le taux de survie (Ruppin *et al.* 2012).

iii. Taux de mortalité

Dans l'étude d'Atwell *et al.* (2001b), seuls 5% des chiens de l'étude (présentés pour symptômes de paralysie à *I. holocyclus* et traités) ne guérissaient pas.

Les chats sont moins sensibles à cette intoxication que les chiens. Dans une étude, 0,6% des chats en mouraient, même après traitement (Schull *et al.* 2007).

Chez les bovins, 90% des veaux paralysés non traités meurent (Doube 1975), 43% des veaux traités meurent (Doube *et al.* 1977). Sloan (1968) a rapporté des cas chez un troupeau de moutons dans lequel 42% des animaux sont morts sans traitement.

Chez les chevaux, l'étude rétrospective de Ruppin *et al.* publiée en 2012 indique un taux de mortalité de 26%.

d. Interaction avec ses hôtes

1. Rôles de la salive

La salive d'*Ixodes holocyclus* est composée de différents éléments qui permettent à la tique de réaliser son repas dans de bonnes conditions (facteurs anti-coagulants, immunodépresseurs) et qui expliquent ses effets pathogènes et allergisants (toxine paralysante, nombreux antigènes).

i. Facteurs anti-coagulants

La présence de facteurs anticoagulants a été démontrée dans la salive de nombreux arthropodes hématophages.

Anastopoulos *et al.* ont, en 1991, mélangé des extraits de glandes salivaires ou des extraits de tiques entières sans glandes salivaires d'*I. holocyclus* à du plasma citraté pour mesurer les temps de coagulation. Le temps de céphaline activée était très augmenté pour les extraits de tique sans glandes salivaires (voir Figure 13) et augmenté pour les extraits de glandes salivaires (voir Figure 14), les temps de thrombine et de prothrombine sont augmentés pour les extraits de tique sans glandes salivaires mais non modifiés pour les extraits de glandes salivaires.

On peut supposer que les facteurs anticoagulants sont injectés dans le site de morsure au moment de la morsure, et ne sont pas en permanence présents dans les glandes salivaires. Ces résultats démontrent un effet sur les voies de coagulation intrinsèque ou commune car le facteur anticoagulant est directement dirigé contre la thrombine. C'est donc l'activité anti-thrombine qui prédomine mais l'on ne peut pas exclure d'autres effets. Par ailleurs, les facteurs anticoagulants sont différents de la toxine paralysante chez *I. holocyclus*.

ii. Toxines paralysantes

Nicholson *et al.* retracent en 2006 l'avancée des connaissances sur les neurotoxines d'*Ixodes holocyclus*. Une fraction de la salive provoquant une paralysie chez des chiens a pour la première fois été isolée chez *I. holocyclus* en 1966. Dans les années 1970 et 1980, de nombreuses études ont été menées à ce sujet. Dans les années 1990, trois neurotoxines ont été isolées : les holocyclotoxines HT-1, HT-2 et HT-3, d'environ 5 kDa chacune. HT-1 a été purifiée, ce qui a permis d'obtenir une séquence partielle d'acides-amino, puis d'isoler le gène codant pour cette toxine. Les études suivantes permettent de penser qu'un seul gène code pour HT-1, HT-2 et HT-3 et que les toxines diffèrent à cause de modifications survenant après la traduction ou dans la salive de la tique. Des études se sont également intéressées au mode d'action de ces neurotoxines. Il a été montré qu'elles ont une action périphérique au niveau de la jonction neuromusculaire, en inhibant la libération d'acétylcholine et potentiellement l'influx de calcium (Nicholson *et al.* 2006).

Les muscles des animaux atteints de paralysie à *I. holocyclus* se contractent normalement lorsqu'ils sont directement stimulés mais ne se contractent pas suite à une stimulation nerveuse. Cela laisse penser que la toxine a bien un effet au niveau de la jonction neuro-musculaire ou au niveau du terminal de la fibre nerveuse.

Temps de céphaline

activée (sec)

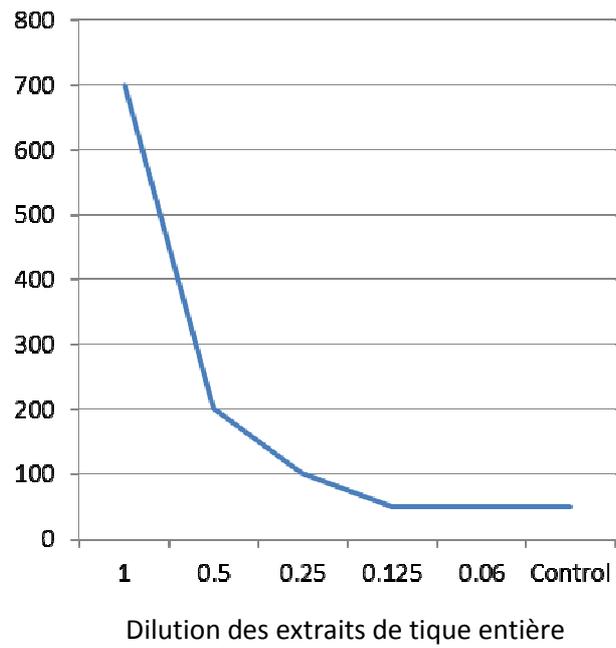


Figure 13 : Temps de céphaline activée de différentes dilutions d'un extrait d'*I. holocyclus* sans glandes salivaires (d'après Anastopoulos *et al.* 1991).

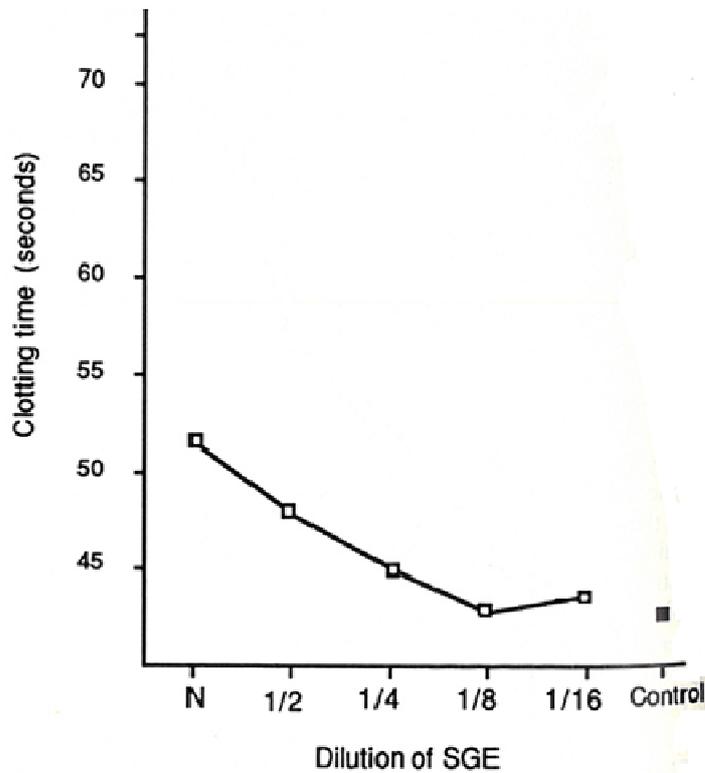


Figure 14 : Temps de céphaline activée de différentes dilutions d'un extrait de glandes salivaires d'*I. holocyclus* (Anastopoulos *et al.* 1991).

Lors de stimulation nerveuse chez des chiens paralysés par *I. holocyclus*, il y a une réduction de l'amplitude du potentiel d'action musculaire due à un nombre réduit de fibres musculaires répondant à la stimulation nerveuse. La réduction du potentiel d'action est plus importante au niveau des membres pelviens qu'au niveau des membres thoraciques. Ceci peut être dû à plusieurs mécanismes : l'échec de certaines fibres nerveuses à propager une impulsion et à libérer l'acétylcholine, la diminution de l'acétylcholine libérée au niveau des terminaux même si les fibres nerveuses sont sujettes à un potentiel d'action, la réduction de l'effet de l'acétylcholine sur les plaques motrices, l'échec de quelques fibres nerveuses à propager un potentiel d'action (Cooper 1976a).

L'effet des neurotoxines est température-dépendant. Suite à une stimulation nerveuse, les héli-diaphragmes de souris paralysées ne se contractent pas du tout à 35-36°C mais se contractent normalement entre 14 et 18°C, montrant que la toxine n'a pas d'effet à cette température. L'activité de la toxine est maximale à la température corporelle des animaux (aux alentours de 37°C) et diminue en dessous (Cooper 1976a, Cooper et Spence 1976b).

D'autres expériences, *in vitro*, ont montré qu'il n'y avait pas de modification de la sensibilité à l'acétylcholine mais plutôt une diminution de la quantité d'acétylcholine libérée suite à un potentiel d'action nerveux, cette libération étant température-dépendante (Cooper 1976a).

En ce qui concerne la production de toxine par la tique, Murray et Koch ont montré en 1969 que la production ou l'injection de toxine dans l'hôte augmentait avec le temps. Une femelle *I. holocyclus* était attachée sur la tête d'une souris jusqu'à la mort de cette dernière, puis la tique était transférée sur une 2^{ème} souris et ainsi de suite jusqu'à la 5^{ème} souris. L'expérience a été renouvelée cinq fois et à chaque fois la 1^{ère} souris mourrait en 72-96h, la 2^{ème} en 36h, la 3^{ème} en 24h, la 4^{ème} et la 5^{ème} en 12-18h. Il a également été remarqué que la tique se gorge plus rapidement à partir de 72h.

En laissant des femelles *I. holocyclus* se gorger sur des souris pendant des durées variables puis en injectant les extraits de glandes salivaires de ces tiques à d'autres souris, il a été montré que la toxine est présente dans les glandes salivaires à partir du 3^{ème} jour d'engorgement et une quantité maximale est atteinte vers 4-5 jours. Un hôte est nécessaire pour provoquer la production de toxine, mais une fois qu'elle a commencé la tique continue à en produire même si elle n'a plus d'hôte. Il n'y a pas de rapport entre le poids de la tique et la quantité de toxine qu'elle produit (Goodrich et Murray 1978a).

En 1983(a), Stone *et al.* ont montré qu'il est possible de produire la neurotoxine en nourrissant artificiellement des femelles *I. holocyclus*. Ces tiques produisent moins de toxine que les tiques nourries sur des animaux mais les toxines présentent des profils similaires en chromatographie.

Cette découverte est intéressante pour les recherches sur les vaccins et les traitements contre l'intoxication à *I. holocyclus*, puisque l'on n'aurait pas besoin d'utiliser systématiquement des animaux de laboratoires pour produire la toxine.

iii. Autres composants

Des prostaglandines (PGE₂, PGF_{2α}) ont été retrouvées dans la salive de nombreuses tiques, dont *I. holocyclus*. Ces composants ont un effet sur le tonus et la perméabilité vasculaires et sur la réponse inflammatoire de l'hôte.

I. holocyclus a un effet cardiovasculaire (modifications de l'électrocardiogramme), sans qu'un facteur cardiotoxique ait pu être isolé chez cette tique, alors qu'un tel facteur a été isolé chez *Ornithodoros savignyi* (Steen *et al.* 2006).

2. Immunité

i. Réponse immunitaire

De nombreuses études ont été menées pour déterminer la nature de la réponse immunitaire induite par *Ixodes holocyclus* chez ses différents hôtes. Cela a permis de déterminer quelles étaient les possibilités de vaccination ou d'induction d'une immunité naturelle qui permettraient de protéger les animaux de la paralysie à *I. holocyclus*.

Des veaux d'environ 120 kg ont été paralysés par 20-25 tiques adultes et environ 90% en sont morts. Lors de ré-infestation des survivants par 20-25 tiques, 30% des animaux présentaient une paralysie mais aucun n'est mort. La plupart des tiques ne pouvaient pas finir leur repas de sang et mouraient *in situ*. Cela a permis de montrer que les veaux étaient capables de développer une immunité cutanée contre *I. holocyclus* (Doube 1975).

Depuis longtemps, le sérum anti-toxine d'*I. holocyclus* est produit chez le chien en laissant des tiques se gorger sur des durées de plus en plus longues. Il a été montré qu'il est possible d'immuniser des chiens contre *I. holocyclus* en leur injectant des extraits de glandes salivaires obtenus à partir de tiques qui se sont nourri sur des rats pendant 5-6 jours. Le titre en antitoxine obtenu est équivalent à celui des chiens qui sont immunisés par infestation directe d'*I. holocyclus*. L'étude n'a pas été

suffisamment longue pour déterminer la durée de l'immunité obtenue (Wright *et al.* 1983).

Stone *et al.* ont montré en 1983(b) qu'après avoir hyperimmunisé des chiens contre *I. holocyclus*, en faisant se gorger sur eux un nombre de tiques croissant, ils pouvaient garder une immunité pendant 1 à 2 ans. Une phase d'immunosuppression a été remarquée chez beaucoup d'animaux utilisés pour l'expérience, durant la phase d'immunisation. Jusqu'alors, on pensait que l'immunité contre *I. holocyclus* était de courte durée. Les résultats de cette étude montrent que l'on peut obtenir une immunité de longue durée, ce qui constitue un bon espoir en ce qui concerne l'efficacité d'un vaccin dans le futur. Il faut cependant prendre en compte la phase d'immunosuppression qui est survenue durant l'immunisation des animaux, comprendre à quoi elle est due et comment l'éviter. On pense qu'elle serait due au fait que l'organisme doit lutter contre de nombreux antigènes différents quand une tique se gorge, cela pourrait donc être évité en immunisant les animaux par injection d'un antigène purifié. En 1984, Stone et Neish ont en effet montré qu'il était possible d'immuniser des lapins avec une fraction de glandes salivaires partiellement purifiée, sans effet secondaire.

La toxicité de tiques gorgées sur des bandicoots immunisés a été évaluée, même après un repas de 7 jours, les extraits de glandes salivaires présentaient une toxicité très faible lorsqu'ils étaient injectés à des souris. Il y a donc une réponse immunitaire ou inflammatoire qui diminue la production de toxine chez la tique, sans entraver le repas sanguin (Goodrich et Murray 1978a).

Les réponses cutanées de cobayes naïfs, naturellement ou artificiellement immunisés ont été étudiées suite à une infestation par *I. holocyclus*. Chez tous les cobayes, très peu d'éosinophiles ont été observés au niveau des réactions cutanées, ceci peut être dû à un manque de production d'IgE. La réponse est beaucoup plus importante chez les animaux qui ont déjà été exposés à la tique (voir Tableau 1). Les lymphocytes et les anticorps jouent un rôle dans l'immunité locale à *I. holocyclus* (voir Tableau 2). Ces expériences montrent que les basophiles ont un rôle primordial dans cette immunité et qu'il existe des mécanismes permettant leur recrutement grâce aux lymphocytes et à des anticorps (Brown *et al.* 1984).

Même si une immunité protectrice semble se mettre en place après plusieurs infestations par *I. holocyclus*, une expérience a montré que des cochons d'Inde ayant reçu des lymphocytes de cochons d'Inde infestés deux fois par *I. holocyclus* sont résistants à 64% alors que si les lymphocytes proviennent de cochons d'Inde infestés cinq fois, ils sont résistants à 38%. On peut donc remarquer que plus un animal a eu d'infestations, moins les lymphocytes lui apportent une protection contre *I. holocyclus*. Cela montre donc que la tique est capable de provoquer une certaine immunosuppression. Le mécanisme par lequel elle y parvient n'est pas tout à fait élucidé, sa salive pourrait contenir des substances immunomodulatrices (Barriga 1999).

Tableau 1 : Réponse cutanée de cobayes, naïfs ou activement immunisés, à l'infestation par des larves d'*I. holocyclus* (Brown *et al.* 1984)

Animaux	Apparition et durée de la réaction cutanée	Aspect macroscopique	Aspect microscopique
Naïfs	4j, pendant 10j	Erythème +	Cellules mononuclées puis basophiles non dégranulés, pas de modification structurale
Déjà exposés à <i>I. holocyclus</i>	18h, pendant 3j	Erythème +++, tiques mortes	Cellules mononuclées puis basophiles dégranulés, modification structurale

Tableau 2 : Réponse cutanée de cobayes, activement immunisés ou passivement immunisés, à l'infestation par des larves d'*I. holocyclus* (Brown *et al.* 1984)

Animaux	Aspect macroscopique	Aspect microscopique
Immunisés par une infestation par <i>I. holocyclus</i>	Erythème +++	Basophiles dégranulés
Injectés avec du sérum d'animaux immunisés	Erythème +	Basophiles dégranulés
Injectés avec des extraits de nœuds lymphatiques d'animaux immunisés	Erythème ++	Basophiles intacts

ii. Production et efficacité du sérum anti-toxine d'*Ixodes holocyclus*

Le premier sérum anti-toxine d'*Ixodes holocyclus* a été développé en Australie en 1938. Il était obtenu en immunisant activement des chiens contre *Ixodes holocyclus* par de nombreux repas sanguins de courte durée. Depuis, la méthode pour obtenir un tel sérum est la même mais les titres en anticorps ont été standardisées (Winkel *et al.* 2006).

Stone et Neish ont montré en 1984 qu'il est possible de produire du sérum anti-toxine en immunisant des lapins. Devant les effets secondaires souvent rencontrés chez les humains traités avec du sérum d'origine canine, le développement de sérum de lapin pourrait être une alternative intéressante.

Le sérum anti-toxine est préparé à partir de chiens hyperimmunisés et est ensuite testé sur des souris pour évaluer son efficacité. Ce test est très cher, prend du temps et son interprétation est subjective. C'est pourquoi certains chercheurs ont développé un test *in vitro* qui permettrait de connaître le titre en anticorps d'un sérum. Hall-Mendelin *et al.* ont donc essayé de mettre au point en 2011 un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pour détecter les anticorps dans le sérum. Un extrait de glandes salivaires d'*I. holocyclus* a été utilisé comme réactif et un extrait de celles de *Rhipicephalus microplus* comme contrôle négatif. Les sérums de chiens hyperimmunisés, de chiens jamais exposés à *I. holocyclus* et de chiens présentés chez leur vétérinaire pour paralysie à *I. holocyclus* ont été testés (voir Figure 15).

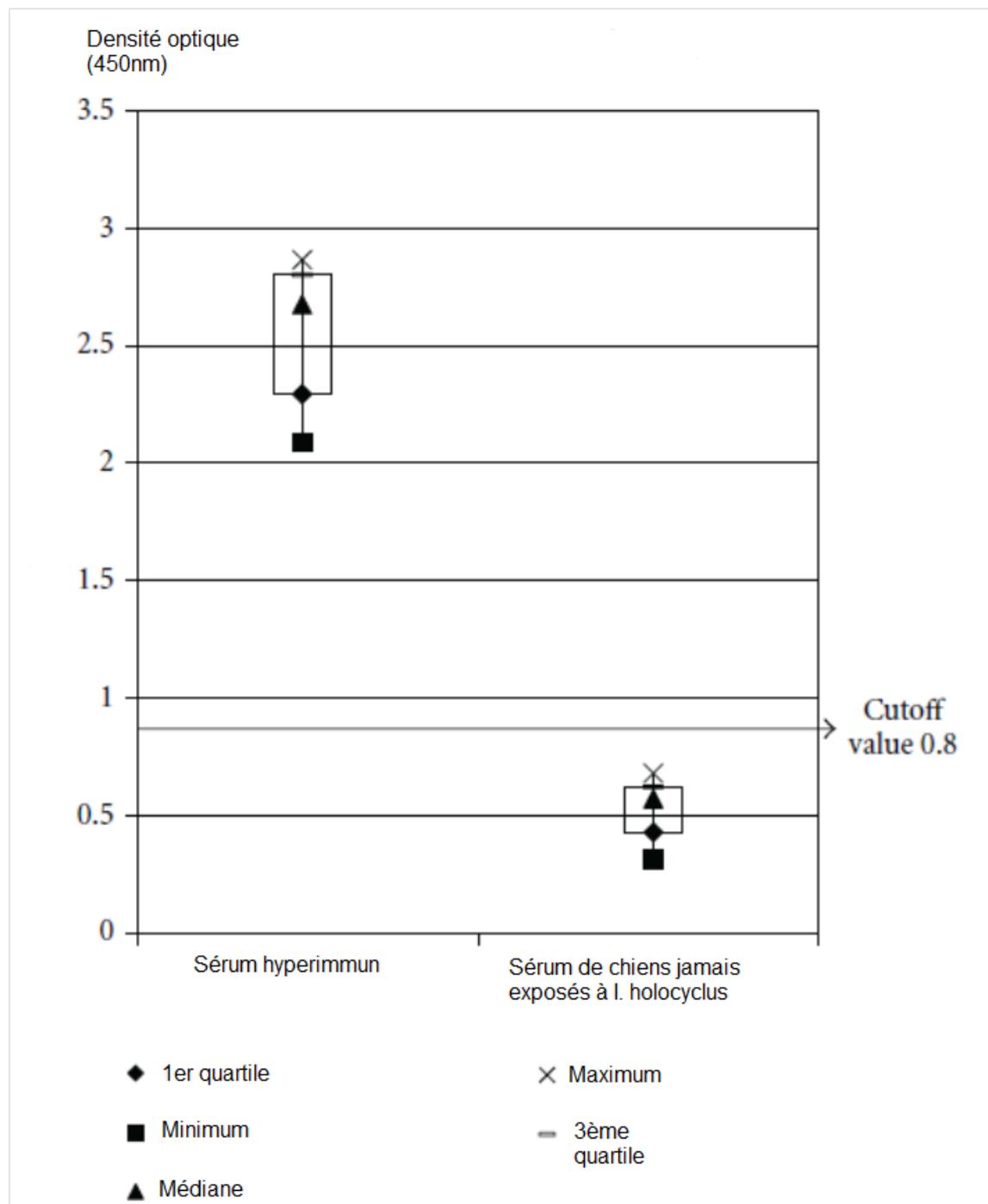


Figure 15 : Densités optiques de sérums de 10 chiens hyperimmunisés et de 10 chiens jamais exposés à *I. holocyclus*, méthode ELISA (Hall-Mendelin *et al.* 2011).

On peut voir qu'il y a une différence significative entre les densités optiques des sérums des chiens hyperimmunisés et celles des sérums des chiens naïfs.

La réaction à *Rhipicephalus microplus* était très faible. Par ailleurs, 3 chiens parmi les 8 présentés pour paralysie à *I. holocyclus* avait une quantité significative d'anticorps contre les extraits salivaires d'*I. holocyclus* d'après les résultats de l'ELISA au moment de la présentation et 2 des 7 chiens contrôlés 16 jours plus tard avait une augmentation du titre en anticorps lors de ce contrôle. Ce test ELISA est donc prometteur en ce qui concerne le test du sérum anti-toxine utilisé dans le traitement mais n'est apparemment pas utilisable en clinique pour diagnostiquer et suivre l'évolution de chiens naturellement infestés par *I. holocyclus* (Hall-Mendelin *et al.* 2011).

Le sérum a seulement une action à court terme sur la toxine paralysante d'*I. holocyclus*. Si l'on mélange du sérum anti-toxine à des extraits de glandes salivaires de tique et qu'on l'injecte à des souris, elles ne développent aucun signe clinique. Si l'on injecte du sérum anti-toxine et si 1h, 1 jour, ou 3 jours après, on injecte des extraits de glandes salivaires, les souris survivent. Par contre si l'extrait de glande salivaire est injecté 10 jours après le sérum, les souris meurent. Il a par ailleurs été montré qu'une tique qui se gorge sur une souris qui reçoit des injections de sérum peut quand même produire de la toxine (Goodrich et Murray 1978a).

iii. Hypersensibilité

Une réaction cutanée a souvent été rapportée suite à des morsures d'*Ixodes holocyclus*. Plusieurs études ont donc étudié ce phénomène, son mécanisme et ses conséquences.

42 personnes ayant eu une réaction à une morsure d'*I. holocyclus* (réactions classées en 6 catégories, voir Tableau 3) ont subi un test allergologique avec des extraits de glandes salivaires de femelles *I. holocyclus* non gorgées : skin-test et détection d'immunoglobulines E spécifiques des extraits de glandes salivaires d'*I. holocyclus*.

Les personnes souvent exposées à *I. holocyclus* présentent le plus souvent des réactions de classe 2 à 4 et ont des immunoglobulines E spécifiques.

La classe 1 concerne les personnes non allergiques, elles sont négatives aux skin-tests et aux immunoglobulines E. La classe 2 comporte 2/3 d'individus ayant des résultats positifs à un des deux tests. Dans les classes 3 et 4, les personnes avaient toutes des immunoglobulines E mais certaines étaient négatives au skin-test. Les classes 5 et 6 sont constituées de personnes positives au skin-test et aux immunoglobulines E.

La présence d'immunoglobulines E spécifiques, associés à des signes cliniques, semble être le meilleur moyen de détection des hypersensibilités à *I. holocyclus* (Gauci *et al.* 1989).

Tableau 3 : Réactions à la morsure d'*Ixodes holocyclus* observées chez les 42 patients (d'après Gauci *et al.* 1989).

Classe	Réaction à la morsure de tique	Description clinique
1	Locale, petite (n=8)	Douleur, prurit, érythème et papules persistant jusqu'à 3 jours. Point rouge persistant plusieurs semaines
2	Locale, étendue (n=15)	Douleur, érythème (>50mm de diamètre) persistant au moins une semaine. Gonflement autour du site de morsure.
3	Anaphylactique (n=12)	Réaction moyenne : urticaire, érythème et prurit à distance du site de morsure Réaction sévère : urticaire généralisé, angioœdème, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension, perte de connaissance
4	Atypique (n=5)	Réaction locale étendue associée à des maux de tête, de la nausée, des douleurs articulaires pendant 1 semaine ou plus
5	Paralysie (n=1)	Paralysie neuromusculaire, myocardite, détresse respiratoire
6	Infection (n=1)	Rougeur, lymphadénopathie, pics de fièvre, douleurs articulaires

Des veaux infestés expérimentalement pour la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} ou 6^{ème} fois par des femelles *I. holocyclus* ont fait l'objet de biopsies cutanées. Les recrutements cellulaires dans la peau ont été comparés (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des différents comptages cellulaires observés sur les biopsies de veaux infestés par *I. holocyclus* pour la 1^{ère}, la 2^{ème}, la 3^{ème} ou la 6^{ème} fois (Allen *et al.* 1977).

Hours Post Attachment	Infestation	Numbers of Cells Per Oil Immersion Field (Mean ± SE)						
		Neutrophil	Eosinophil	Basophil	(degranulated)	Mast Cell	(degranulated)	Lymphocyte
1	1st	1.9 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0	0.7 ± 0.1	(2.1 ± 0.4)	1.3 ± 0.1
1	2nd	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0	0.6 ± 0.2	(2.4 ± 0.6)	1.7 ± 0.2
1	3rd	4.8 ± 0.6	2.2 ± 0.3	6.3 ± 1.0	0	0.9 ± 0.2	(2.3 ± 0.3)	1.6 ± 0.1
4	1st	2.2 ± 0.3	1.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0	0.5 ± 0.1	(2.2 ± 0.4)	1.2 ± 0.1
4	2nd	4.3 ± 0.8	1.5 ± 0.2	6.7 ± 0.8	(0.4 ± 0.1)	0.8 ± 0.3	(2.3 ± 0.3)	1.7 ± 0.3
4	3rd	3.7 ± 0.3	7.3 ± 0.5	1.3 ± 0.1	(1.9 ± 0.3)	0.3 ± 0.1	(1.3 ± 0.5)	2.4 ± 0.4
12	1st	20.2 ± 1.3	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0	0.3 ± 0.1	(1.6 ± 0.2)	2.8 ± 0.3
12	6th	26.4 ± 1.6	14.9 ± 1.8	6.2 ± 0.6	(7.1 ± 0.5)	0.1 ± 0.1	(1.8 ± 0.3)	3.6 ± 0.4
Normal Skin	0	1.9 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0	2.3 ± 0.4	0	1.8 ± 0.1

Le nombre d'éosinophiles était élevé chez tous les animaux infestés.

1h après attachement, chez l'animal infesté pour la 3^{ème} fois, il y a une augmentation importante du nombre de basophiles dans les zones sous-épidermiques autour du site de pénétration. Un œdème était présent ainsi que des microvésicules.

4h après attachement, chez l'animal infesté pour la 2^{nde} fois, une spongiose était présente au niveau de l'épiderme, ainsi que de l'œdème et une augmentation du nombre de basophiles. Lors de la 3^{ème} infestation, les mêmes signes étaient présents mais plus marqués.

12h après attachement, chez les animaux infestés pour la 1^{ère} fois, il y avait une histolyse autour du site de morsure, un œdème, une augmentation du nombre de neutrophiles et de basophiles. Chez les autres animaux, des lésions macroscopiques de la peau étaient visibles.

24h et 40h après attachement, les animaux infestés pour la 1^{ère} fois présentaient les mêmes signes qu'à 12h. Les animaux infestés pour la 2^{ème} ou 3^{ème} fois avaient des signes plus marqués qu'à 12h.

Chez tous les animaux, les biopsies ont révélé des dégranulations des mastocytes et une infiltration éosinophilique du derme. Chez les animaux précédemment infestés, il y avait une présence de basophiles et la dégranulation de ces derniers, une spongiose, des vésicules. On peut supposer que des facteurs chémoattractifs sont à l'origine de l'arrivée de basophiles dans la zone lésée. Chez les animaux déjà exposés à *I. holocyclus*, les tiques ne peuvent pas se gorger complètement et meurent *in situ* (Allen *et al.* 1977).

Dans une autre expérimentation, 200 larves ont été appliquées sur le dos de cochons d'Inde : 40% des larves ont survécu et ont pu se gorger complètement. D'autres larves ont été appliquées sur les mêmes animaux 3 semaines plus tard, seulement 1 à 2% des larves ont survécu. La peau présentait une réaction d'hypersensibilité retardée avec une accumulation de basophiles. Il est possible de transférer l'immunité avec les cellules lymphoïdes mais pas avec le sérum des animaux immunisés. Il existe donc un mécanisme de résistance aux tiques, qui peut empêcher leur développement sur les animaux autres que leurs hôtes naturels (Bagnall et Doube 1975).

III - L'intoxication par *Ixodes holocyclus*

a. Présentation clinique

L'intoxication par *Ixodes holocyclus* a surtout été étudiée chez les carnivores domestiques et les souris de laboratoire et de nombreux résultats obtenus chez ces deux espèces ont été extrapolés à d'autres espèces.

1. Chez les carnivores domestiques

i. Signes neurologiques

En 1987(a), Ilkiw *et al.* ont défini les 5 stades d'évolution de la maladie en infestant 8 chiens avec des femelles *Ixodes holocyclus* (voir Tableau 5). Depuis, ce sont toujours ces stades qui sont utilisés, bien que parfois un peu modifiés. Les signes apparaissaient 5 à 7 jours après la fixation des tiques et la mort survenait 18 à 31h après le début des signes cliniques.

Tableau 5 : Classification des symptômes de l'intoxication à *I. holocyclus* en 5 stades d'évolution (Ilkiw *et al.* 1987a).

Stade	Signes neurologiques	Signes respiratoires	Signes digestifs
1	Changement de voix, parésie du train arrière	1 seul chien toussait	Aucun
2	Incapables de marcher, vigiles, réflexes normaux sur les 4 membres	Légères difficultés respiratoires	Vomissements chez 2 chiens
3	Décubitus latéral, réflexes diminués sur les 4 membres, difficulté à avaler, procidence des membranes nictitantes, pupilles parfois dilatées	Efforts respiratoires augmentés	
4	Mouvements spontanés des pattes mais pas de réflexes, pupilles dilatées, absence de réflexes photomoteurs, incontinence urinaire	Respiration difficile	
5 =Moribond, mort dans les 2h	Tous les réflexes sont absents à part en partie distale de la queue	Respiration très difficile, muqueuses grises	

La paralysie à *I. holocyclus* est une paralysie flasque ascendante. Les membres pelviens sont touchés les premiers, avec une ataxie. Puis la paralysie atteint les membres thoraciques et l'animal ne peut plus se tenir debout (voir Figure 13).

A l'examen neurologique, on peut constater chez les animaux atteints une baisse du tonus musculaire et des réflexes myotatiques. Il y a des anomalies au niveau des réactions posturales, comme le sautellement sur un ou deux membres ipsilatéraux, en particulier au niveau des membres pelviens. L'absence de proprioception au niveau des membres pelviens est certainement due à une déficience motrice plutôt que nerveuse car les animaux tentent de repositionner leurs pattes mais sans y parvenir. Le réflexe patellaire est très diminué. Les réflexes de retrait sont présents au début puis de plus en plus lents. Les réflexes cutanés sont habituellement présents. L'animal continue de percevoir la douleur. Le réflexe pharyngé est habituellement diminué, et le chien ne peut plus avaler. Les réflexes pupillaires photomoteurs disparaissent au cours de l'évolution de l'affection. Les pupilles peuvent être dilatées ou une anisocorie peut être présente (voir Figures 16, 17 et 18) (Malik et Farrow 1991, Cooper 1976a).

Chez les chats, l'évolution des signes neurologiques est la même que chez les chiens : il y a d'abord une faiblesse au niveau des membres pelviens, une ataxie, puis une paralysie ascendante sur plusieurs heures avec la diminution des réflexes et une incapacité à se tenir debout. Les animaux sont agités, les changements de voix sont fréquents, surtout chez les siamois et les burmeses, et constituent des signes précoces de la maladie. Les pupilles sont très souvent dilatées (Dickinson et Lecouteur 2004, Schull *et al* 2007).



Figure 16 : Chien présentant une faiblesse et une hypotonie musculaires dues à une intoxication à *I. holocyclus* (Cooper 1976a).



Figure 17 : Anisocorie (pupille gauche plus dilatée que la droite) et procidence de la membrane nictitante gauche chez un chien atteint d'intoxication à *I. holocyclus* (Cooper 1976a).

Dans une étude menée sur des chiens présentés à leur vétérinaire pour paralysie à *I. holocyclus* par Atwell *et al.* en 2001(b), les signes neurologiques ont été classés en 5 catégories (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Nombre de chiens à l'admission et pourcentage de guérison dans chaque catégorie de signes neurologiques lors d'intoxication à *I. holocyclus* (d'après Atwell *et al.* 2001b)

Score	Signes cliniques	Nombre de chiens	Pourcentage de chiens qui ont guéri
1	Aucun ou ataxie légère	86	99
2	Ataxie, faiblesse dans la démarche	224	100
3	Incapacité à marcher, peut se redresser	198	92
4	Incapacité à se tenir droit, absence des réflexes de retrait	34	77
5	Moribond	7	43
	Total	549	95

On remarque que plus les signes neurologiques étaient importants à l'admission, moins il y avait de chance que le chien guérisse. De plus, les animaux qui avaient des symptômes peu marqués à l'admission guérissaient plus vite. Si plusieurs tiques étaient présentes sur l'animal, les signes neurologiques étaient généralement plus marqués. Par contre le stade de gorgement de la tique n'avait pas d'influence sur la sévérité des signes cliniques (Atwell *et al.* 2001b).

Une étude rétrospective a été menée par Holland en 2008 sur les déficits neurologiques locaux chez des chiens et des chats atteints d'intoxication par *I. holocyclus*. Ces déficits étaient présents chez 17 chiens sur 197 et 10 chats sur 89 : paralysie faciale unilatérale (14 chiens, 2 chats), anisocorie (4 chiens, 7 chats, voir Figure 18), perte unilatérale du réflexe tronculaire (1 chien et 1 chat), syndrome de Claude Bernard-Horner (ptosis, myosis et énoptalmie sur un des yeux) chez 2 des chats avec une anisocorie.

Lors de paralysie faciale, la tique était toujours attachée sur la tête ou le cou, du côté ipsilatéral aux troubles. Cependant dans 3 cas sur 16, la tique n'était pas à l'endroit même des muscles atteints, ni sur le trajet des nerfs les innervant. Chez 58,5% des chiens et 45,5% des chats de l'étude, les tiques étaient attachées dans la même zone anatomique, sans causer systématiquement de paralysie faciale. Cela est peut être dû au fait qu'il existe plusieurs populations d'*I. holocyclus*, la toxine de certaines pourrait avoir un effet local et pas la toxine d'autres. La paralysie faciale durait plus longtemps que les signes généraux.

Pour l'anisocorie seule, la tique était attachée sur la tête ou le cou mais indifféremment d'un côté ou de l'autre. Les réflexes pupillaires étaient diminués dans plusieurs cas. Les syndromes de Claude Bernard-Horner chez 2 chats indiquent que

la fonction oculo-sympathique peut être atteinte. La tique était située dans la région ventrale du cou, du même côté que les symptômes.

Pour la paralysie tronculaire, la tique était présente au niveau axillaire du côté ipsilatéral au déficit, région où passe le nerf thoracique latéral. Cette paralysie durait plus longtemps que les signes généraux (Holland 2008).



Figure 18 : Anisocorie et diminution de la fente palpébrale droite (syndrome de Horner) chez un chat atteint de paralysie à *I. holocyclus* (Holland 2008).

ii. Symptômes cardio-respiratoires

Dans l'étude d'Atwell *et al.* (2001b) menée sur des chiens infestés par *Ixodes holocyclus*, les signes cardio-respiratoires ont été classés en 4 catégories (voir Tableau 7).

On remarque que plus les symptômes cardio-respiratoires sont importants à l'admission, moins les animaux survivent à l'intoxication. Plus il y avait de tiques, plus les signes respiratoires étaient marqués (Atwell *et al.* 2001b).

Tableau 7 : Nombre de chiens à l'admission et pourcentage de guérison dans chaque catégorie de signes cardio-respiratoires lors d'intoxication à *I. holocyclus* (Atwell *et al.* 2001b).

Score	Signes cliniques	Nombre de chiens	Pourcentage de chiens ayant guéri
A	Normal	71	100
B	Légers : augmentation des fréquences cardiaques et respiratoires	306	97
C	Modérés : respiration restrictive, toux	146	93
D	Sévères : râle expiratoire, dyspnée, cyanose	25	60
	Total	548	95

En 1987(c), Ilkiw *et al.* ont étudié les paramètres de la fonction respiratoire au cours de 4 stades cliniques (parésie, décubitus, décubitus latéral, moribond) chez le chien.

Au stade de parésie, il y avait une baisse de la fréquence respiratoire, une baisse de la concentration sanguine en bicarbonate et une augmentation du temps d'expiration.

Au stade de décubitus, on constatait une baisse de la fréquence respiratoire et de la pression artérielle en oxygène, une augmentation du temps expiratoire et une augmentation de la différence entre la pression alvéolaire en oxygène et la pression artérielle en oxygène.

Au stade de décubitus latéral, une baisse de la fréquence respiratoire et du volume respiratoire par minute était observée.

Quand l'animal était moribond, il y avait une baisse de la fréquence respiratoire, du volume respiratoire par minute, de la pression artérielle en oxygène, de la concentration sanguine en bicarbonate et du pH artériel, une augmentation du temps expiratoire et de la différence entre la pression alvéolaire en oxygène et la pression artérielle en oxygène.

La baisse de fréquence respiratoire au cours de l'évolution de la maladie peut être due à une atteinte centrale ou à une augmentation de la résistance des voies respiratoires pendant l'expiration. Dans cette étude, on constate en effet qu'il y a une augmentation de cette résistance. Une trachéostomie permet d'augmenter un peu la fréquence respiratoire. Le temps d'expiration prolongé (voir Figure 19) est dû à la fermeture des cordes vocales pendant l'expiration, fermeture qui pourrait être due à la nécessité de ré-expansion pulmonaire suite à un œdème et une congestion pulmonaire. Le même type de processus a été observé chez des bébés et était comme ici accompagné d'un râle (Ilkiw *et al.* 1987c)

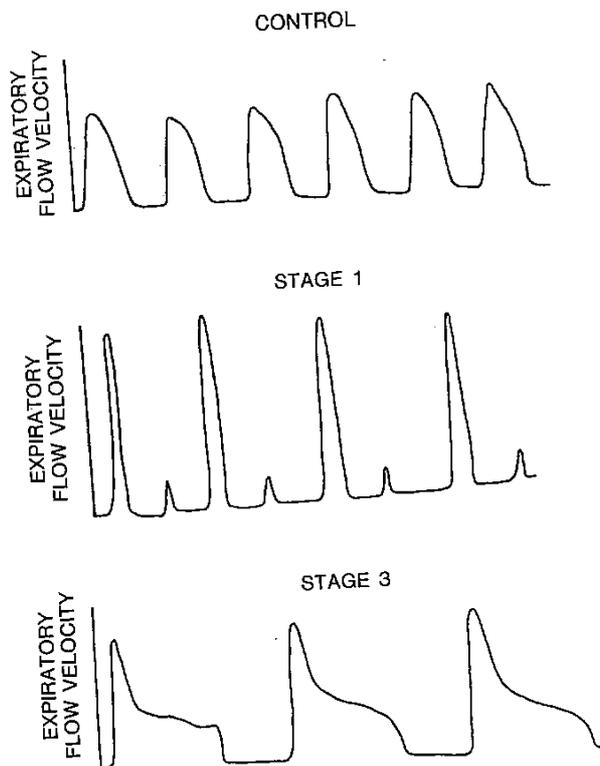


Figure 19 : Courbes respiratoires lors d'intoxication à *Ixodes holocyclus* chez le chien (Ilikiw *et al.* 1987c).

Les effets cardiovasculaires de l'intoxication à *I. holocyclus* chez le chien ont été étudiés lors de 5 stades de la maladie (parésie, décubitus, décubitus latéral, dans les 4h précédant la mort, juste avant la mort). Des différences entre stades et entre chiens ont été observées à l'examen de l'électrocardiogramme. En général, s'il y a une arythmie au stade 1 c'est une tachy-arythmie. Aux stades 2 et 3, on peut observer des tachy- et bradycardies ; aux stades 4 et 5, la bradycardie domine. D'autres anomalies étaient présentes chez certains chiens. Certaines peuvent être expliquées par une hypoxie du myocarde qui est présente aux stades 4 et 5.

La pression artérielle moyenne augmente à partir du stade 1 et jusqu'à la mort. Il y a également une augmentation de la résistance vasculaire systémique et une légère diminution de l'éjection cardiaque. La fréquence cardiaque augmente au stade 1 puis diminue progressivement jusqu'à la bradycardie au stade 5. La contractilité du myocarde n'est pas touchée.

Ces modifications sont certainement dues à une augmentation de la stimulation sympathique. La pression artérielle élevée entraîne un réflexe vagal et donc une baisse de la fréquence cardiaque (Ilikiw *et al.* 1988a).

Chez les chats, une détresse respiratoire est fréquemment décrite lors d'infestation par *Ixodes holocyclus*, avec ou sans atteinte nerveuse associée : toux, dyspnée expiratoire, cyanose. Les paramètres cardiovasculaires lors de cette maladie n'ont jamais été étudiés chez cette espèce (Schull *et al.* 2007).

Les symptômes respiratoires observés peuvent avoir plusieurs origines. Lors d'intoxication par *Ixodes holocyclus*, il y a une importante activité efférente sympathique vasomotrice qui entraîne une vasoconstriction périphérique et une hypertension artérielle. Cela provoque un déplacement du sang vers les capillaires pulmonaires, une augmentation de la pression hydrostatique à ce niveau, donc une congestion et de l'œdème pulmonaire, d'où une détresse respiratoire. Des tachyarythmies d'origine sympathique et des bradyarythmies d'origine vagales peuvent être observées. Une dilatation pupillaire peut également survenir à cause de l'influence sympathique.

La détresse respiratoire peut également être due à l'intoxication des centres de la médulla, ainsi qu'à la paralysie des muscles respiratoires. La fréquence respiratoire diminue, avec un allongement de la phase expiratoire, causant à terme une hypoxie et une acidose respiratoire. Une cyanose et des crépitations à l'auscultation apparaissent (Malik et Farrow 1991).

En 2002 (a), Campbell a étudié en détail les effets cardiovasculaires de l'intoxication à *I. holocyclus* chez le chien. L'étude clinique a montré qu'au niveau respiratoire, les symptômes vont de la tachypnée à la dyspnée (non associée à une tachypnée). Ils ont estimé que la tachypnée peut être due à l'anxiété de la paralysie et de l'hospitalisation ou, comme la dyspnée, à une atteinte des muscles respiratoires ou à un œdème pulmonaire. Des crépitements à l'auscultation pulmonaire étaient audibles chez plusieurs chiens. Au niveau de l'appareil cardiovasculaire, il y avait une tachycardie et plusieurs animaux présentaient des bruits cardiaques diminués.

Les muqueuses pouvaient être de couleur normale, hyperhémiques ou cyanotiques. La cyanose peut être due à un œdème pulmonaire ou à un problème cardiaque. Le temps de remplissage capillaire était normal chez tous les chiens. Le taux d'hématocrite était augmenté lors de muqueuses cyanotiques et cela était fortement corrélé à des symptômes respiratoires importants. On peut expliquer cette élévation de l'hématocrite par un transfert de liquide du compartiment vasculaire vers le compartiment pulmonaire.

Des radiographies thoraciques des chiens révélaient une congestion veineuse et une opacification périlobronchique à l'admission et après 24h d'hospitalisation. Sur les radiographies suivantes, l'opacité s'étendait à l'ensemble des poumons. L'interprétation de ces radiographies était rendue difficile par la tachypnée.

L'étude a montré qu'il n'y a pas de variation de la lactate deshydrogenase 1 (spécifique du muscle cardiaque) ni de la troponine T cardiaque au cours de l'évolution de la maladie. Cela n'est pas en faveur d'une atteinte du muscle cardiaque.

A l'échocardiographie réalisée à l'admission, il y avait une diminution de la fraction de raccourcissement, de la fraction d'éjection et de la taille du ventricule gauche en diastole. Après 24h d'hospitalisation, la fraction de raccourcissement avait augmenté mais était toujours plus basse que la normale. L'hématocrite et le ventricule gauche

étaient normaux. La fraction de raccourcissement était vraisemblablement diminuée du fait de la baisse de contractibilité. Le débit cardiaque était diminué (Campbell 2002a).

Sur les tracés électrocardiographiques de chiens atteints d'une paralysie à *I. holocyclus*, il y a généralement un allongement de l'intervalle QT sans allongement de QRS, cela indique un allongement du temps de repolarisation. Au cours de la guérison, l'intervalle QT diminue mais sans revenir à la normale. Cet allongement de l'intervalle QT prédispose les animaux ayant eu une intoxication à *I. holocyclus* aux torsades de pointe (tachycardie ventriculaire polymorphique) et à la mort subite au cours des mois suivant leur guérison. A l'admission des animaux, on pouvait voir des ondes T grandes et négatives, alors qu'à la fin de l'hospitalisation elles étaient plutôt petites et positives. La morphologie des ondes T à l'admission est probablement due aux changements de fréquence respiratoire, à l'ischémie cardiaque, à la stimulation du système nerveux sympathique et à la repolarisation anormale du myocarde. Les ondes R étaient en général petites, ce qui peut être dû à un œdème pulmonaire, des hémocrites et des taux de protéines totales modifiés, une diminution du volume diastolique gauche.

L'analyse du fluide d'œdème pulmonaire (prélevé par lavage broncho-alvéolaire) a révélé un taux de protéines bas, ce qui est plutôt en faveur d'une insuffisance cardiaque gauche (Campbell 2002a, Campbell et Atwell 2002b).

Une étude *in vitro* a également été réalisée par Campbell (2002a) :

- à partir de tissus cardiovasculaires de rats infestés par *I. holocyclus* : Aucune atteinte des alpha- ou bêta-adrenorécepteurs cardiaques n'a été mise en évidence, la réserve contractile du muscle cardiaque n'était pas touchée. La toxine de la tique diminue la force et le rythme de contraction cardiaque.

- à partir de tissus cardiovasculaires de rats mis en contact avec des extraits de tique entière : un effet chronotrope négatif sur l'atrium droit et inotrope positif sur le ventricule gauche ont pu être mis en évidence.

- à partir de muscles papillaires du ventricule gauche mis en contact avec des extraits de tique entière en présence de différents antagonistes (antagonistes des bêta-recepteurs, des récepteurs histamine H1 et H2, des canaux sodium, des canaux calcium, des canaux potassium) : l'entrée de calcium est certainement nécessaire à l'effet inotrope positif mais cet effet n'est pas dû à l'activation des canaux calcium. Le rôle des canaux potassium dans l'effet inotrope positif observé au niveau du ventricule gauche n'a pas pu être totalement déterminé, mais le blocage des canaux potassium intervient certainement dans le mécanisme entraînant les effets cardiovasculaires de la toxine.

- à partir de myocytes des muscles papillaires du ventricule gauche mis en contact avec des extraits de tique entière : aucun effet sur le potentiel de repos des membranes (canaux potassium rectifiants entrants) n'a été observé. Il y avait un

potentiel d'action prolongé (canaux potassium rectifiants sortants). Il y avait un effet lusitrope positif qui est certainement dû à une altération de la circulation des ions calcium ou de la sensibilité des myofibrilles au calcium.

- effet du sérum antitoxine d'*Ixodes holocyclus* : le sérum n'empêche pas les effets de la toxine sur les tissus cardiaques.

A l'histologie, aucune modification structurale du myocarde n'a été observée.

L'effet inotrope positif observé dans l'étude *in vitro* n'a pas été constaté chez les chiens atteints de paralysie à *I. holocyclus*. Cela est peut-être dû au fait qu'*in vivo* d'autres substances sont relarguées dans l'organisme et s'opposent à cet effet inotrope positif, ou que l'effet inotrope positif est diminué *in vivo* du fait de la vasoconstriction et donc de la baisse d'oxygène au niveau du myocarde.

Ces études *in vivo* et *in vitro* portant sur les effets cardiaques de l'intoxication à *I. holocyclus* ont permis de montrer que la toxine affecte la fonction mécanique et électrique du cœur en rallongeant le temps de repolarisation, ce qui prédispose aux torsades de pointe et aux morts subites et entraîne une insuffisance cardiaque gauche (Campbell 2002a, Campbell *et al.* 2004).

iii. Symptômes locaux

L'infestation par des *Ixodes holocyclus* adultes ou immatures peut provoquer l'apparition de papules et du prurit.

Dans une étude parue en 2009, Baxter *et al.* ont mis en évidence la présence de papules chez de nombreux chiens et chats infestés par des larves d'*Ixodes* (dont *I. holocyclus*). Ces papules mesuraient 3 à 5 mm de diamètre, étaient rouges avec un centre noir (correspondant aux pièces buccales enfouies) (voir figure 20). Elles étaient entourées par de l'érythème. D'autres lésions pouvaient être présentes, dues au prurit occasionné.

Une biopsie a été réalisée chez 3 chiens et 1 chat au site d'attachement de la tique. L'histopathologie a révélé des invaginations bien démarquées à la surface de la peau. Chez le chat, une pustule éosinophilique était présente. Un infiltrat éosinophilique et neutrophilique était visible chez les chiens. Chez certains animaux il y avait de l'œdème, de la nécrose ou une extravasation de cellules sanguines (voir Figure 21).

Un prurit sévère et une inflammation plus marquée étaient présents chez les animaux ayant déjà été infestés, ce qui est compatible avec un phénomène d'hypersensibilité décrit chez les humains.

iv. Autres symptômes

Certains chiens présentés pour vomissements ou régurgitations se révèlent en fait être infestés par *Ixodes holocyclus*. Cette affection doit donc entrer dans le diagnostic différentiel des vomissements et régurgitations en zone de forte prévalence d'intoxication par *I. holocyclus*.

Une paralysie laryngée, un méga-œsophage, un dysfonctionnement du pharynx peuvent être observés. La température est habituellement normale au début puis une hypothermie apparaît. (Malik et Farrow 1991).

Chez les chats, des vomissements, des nausées, des régurgitations peuvent aussi être observés mais sont beaucoup plus rares que chez le chien (Dickinson et Lecouteur 2004). Un phénomène de rétention vésicale a été décrit dans certains cas (Schull *et al.* 2007).

Campbell et Atwell ont mené en 2001 une étude sur le mégaoesophage chez 40 chiens admis chez leur vétérinaire pour intoxication à *I. holocyclus*. Des radiographies thoraciques ont été réalisées à l'admission, 24h plus tard (après traitement contre *I. holocyclus*, chez 26 chiens) et à la sortie (35 chiens).

Radiographiquement, un mégaoesophage était présent chez 70% des chiens (voir Figure 22). Il n'y avait pas de corrélation avec la présence de signes cliniques tels que régurgitations et vomissements, avec le score clinique, avec l'importance du réflexe pharyngé, avec la position de la tique (au niveau du cou par exemple) avec le sexe ou le poids des animaux. Cependant les animaux présentant un mégaoesophage étaient significativement plus âgés. A la fin de l'hospitalisation, 11 chiens présentaient encore un mégaoesophage à la radiographie (9 dilatations minimales, 2 dilatations marquées), sans signes cliniques associés (Campbell et Atwell 2001).



Figure 20 : Papules chez un chat et un chien infestés par des larves d'*Ixodes* (Baxter *et al.* 2009)



Figure 21 : Histopathologie d'un site de morsure de tique chez un chat révélant une pustule éosinophilique, une inflammation neutrophilique et éosinophilique, un œdème du derme, une extravasation de globules rouges (Baxter *et al.* 2009).

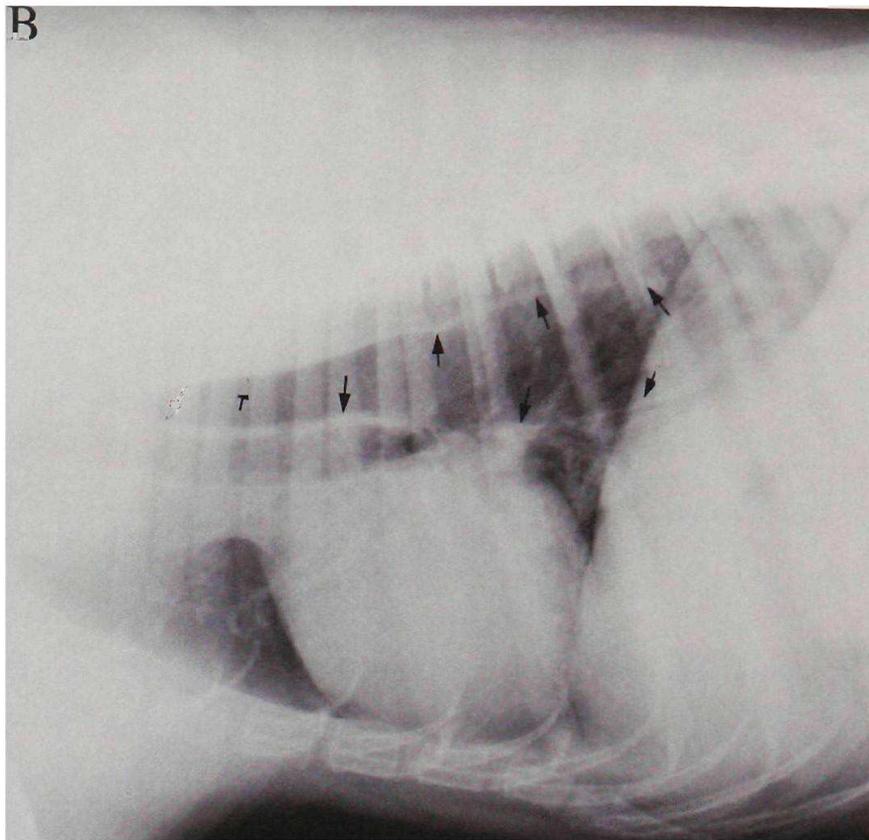


Figure 22 : Mégaoesophage chez une chienne stérilisée Staffordshire Bull Terrier de 5 ans, 24h après son admission pour intoxication à *Ixodes holocyclus* (Campbell 2002a).

Diverses modifications biochimiques peuvent apparaître au cours de l'évolution de l'affection (voir Tableau 8). Les changements observés peuvent être dus à une réponse suite à la stimulation sympathique de la médulla adrénale, causant l'excrétion d'adrénaline et de nor-adrénaline, l'excrétion d'hormones adrénocorticotrophiques, d'où une stimulation du cortex pour sécréter des corticostéroïdes (élévation en glucose, cholestérol, hémoglobine et chute du potassium). Un dommage important des cellules musculaires peut expliquer une élévation de la créatine kinase (Ilkiw *et al.* 1987b).

Tableau 8 : Modifications biochimiques au cours de l'évolution de l'intoxication à *I. holocyclus* (Ilkiw *et al.* 1987b).

Stade clinique	Modifications biochimiques mesurées dans le sang
Parésie	↗ Taux de protéines
Décubitus	↘ Potassium, albumine, urée, bilirubine totale ↗ Glucose et cholestérol
Décubitus latéral	↘ Potassium, urée, bilirubine totale ↗ Glucose et cholestérol
Absence de réflexe de retrait	↘ Potassium, urée ↗ Glucose, cholestérol
Moribond	↘ Bilirubine totale ↗ Glucose, phosphate, créatine phosphokinase, cholestérol

2. Chez les ruminants

L'intoxication à *Ixodes holocyclus* a été moins bien étudiée chez les espèces de rente.

On sait que les jeunes animaux sont plus sensibles que les adultes : 3 à 10 tiques suffisent pour entraîner la paralysie de veaux de 30-40 kg, contre 20-25 femelles pour entraîner la paralysie des animaux de 80-160 kg. Les bovins développent rapidement une immunité contre *I. holocyclus*, qui empêche les tiques de se gorger totalement et peut entraîner leur mort *in situ*. Les tiques adultes étant présentes en plus grand nombre au printemps, les cas d'intoxication surviennent le plus souvent sur des veaux nés au printemps, ou des animaux provenant d'une autre région et introduits dans une région infestée au printemps (Doube 1975).

Un cas clinique rapporte la survenue d'intoxications à *I. holocyclus* dans un troupeau de moutons. En mars 1968, des moutons d'un à deux ans ont été mis en pâture dans une zone très infestée, 15 jours plus tard, 109 des 404 animaux (27%) étaient morts. Tous les moutons étaient très parasités par des tiques, en particulier au niveau de la tête. Les animaux restants ont reçu un traitement antiparasitaire externe mais 31 de plus étaient morts une semaine plus tard. Le vétérinaire a conseillé de traiter à nouveau les animaux avec une préparation à base de Diazinon et de retirer manuellement les tiques visibles. Les 2 jours suivants, 30 autres moutons sont morts, puis la mortalité a cessé. Dans le même temps, le chien de berger a présenté une paralysie à *I. holocyclus* et a été traité par le vétérinaire. Au total, 42% du troupeau a succombé en moins d'un mois. Chez ces moutons, une ataxie des membres pelviens et une paralysie avaient été constatées. La respiration était difficile, les pupilles étaient dilatées, de la sialorrhée était visible. Les tiques étaient présentes sur tous les animaux. A l'autopsie, aucune pathologie n'a été constatée et

les analyses toxicologiques usuelles n'ont donné aucun résultat. Les tiques ont été reconnues comme appartenant aux espèces *I.holocyclus* et *I.cornuatus* dans des proportions égales. Ne pouvant trouver d'autre cause à la mort de ces animaux et devant les signes cliniques présentés, il a été conclu que ces moutons avaient très certainement été atteints d'une intoxication à *Ixodes holocyclus* (Sloan 1968).

Un autre cas clinique rapporte la survenue probable d'une intoxication à *Ixodes holocyclus* chez un lama. Dans le Queensland, un lama arrivé du Victoria trois semaines plus tôt, est présenté à son vétérinaire. Une tique gorgée avait été retirée de la face du lama, du côté droit, par les propriétaires et n'a pas pu être identifiée. L'animal a été présenté en décubitus sternal. Il présentait une paralysie faciale unilatérale droite avec la narine collabée causant un stridor. Il ne mangeait plus mais les contractions ruminales étaient régulières et les fèces normales. Le lendemain matin, il présentait un effort expiratoire, et une hyperthermie. Il a été traité sans succès. L'autopsie et les résultats d'analyses ont par ailleurs révélé qu'il présentait une lipidémie, mais rien n'expliquait les signes neurologiques observés mis à part une intoxication à *I. holocyclus* (Jonsson et Rozmanec 1997).

3. Chez les équidés

Chez les équidés comme chez les autres espèces, la toxine d'*Ixodes holocyclus* provoque l'apparition d'une parésie puis d'une paralysie flasque. On peut également observer chez cette espèce de la dysphagie, une diminution du tonus de la mâchoire, une paralysie laryngée, des fasciculations, un port de tête bas. La maladie évolue vers une défaillance respiratoire entraînant la mort (Alaman 2011).

En 2012, Ruppin *et al.* ont publié une étude rétrospective sur 103 cas présumés de paralysie à *Ixodes holocyclus* en Australie. Les symptômes neurologiques et respiratoires ont été classés en 4 catégories (voir Tableaux 9 et 10).

Le score neurologique n'a pas d'influence sur la survie de l'animal mais les animaux ayant un grade respiratoire C ou D meurent 2,7 fois plus que les autres. De même, les animaux qui étaient restés en décubitus pendant plus de 120h avaient 7,3 fois plus de chances de mourir (Ruppin *et al.* 2012).

Tableau 9 : Classement des symptômes neurologiques chez les équidés et nombre de chevaux dans chaque classe dans les cas de l'étude rétrospective (Ruppin *et al.* 2012).

Grade	Démarche	Nombre de chevaux
1	Peut marcher et se relever d'une position couchée	7 (7%)
2	Peut se maintenir debout si aidé à se lever, ne peut pas se déplacer	5 (5%)
3	Ne peut pas rester en position debout	48 (50%)
4	Ne peut pas se maintenir en décubitus sternal	36 (38%)

Tableau 10 : Classement des symptômes respiratoires chez les équidés et nombre de chevaux dans chaque classe dans les cas de l'étude rétrospective (Ruppin *et al.* 2012).

Grade	Respiration	Nombre de chevaux
A	Normale	17 (18%)
B	Fréquence élevée	50 (53%)
C	Sifflements / Grognements	19 (20%)
D	Dyspnée sévère et cyanose	8 (9%)

Une suspicion d'intoxication à *I. holocyclus* a été rapportée en 2012 par Tee et Feary chez un cheval miniature hongre de 9 ans d'environ 100kg. Quand il a été présenté à son vétérinaire, l'animal était ataxique et présentait une faiblesse des membres pelviens. Son état de conscience était normal. Il urinait et déféquait sans problème et avait de l'appétit. Quatre femelles *Ixodes holocyclus* gorgées ont été retirées de la tête et du cou du cheval. De nombreuses autres lésions cutanées suggérant des morsures de tiques étaient présentes. L'animal a reçu un premier traitement (sérum anti-toxine, perfusion) mais comme son état s'est dégradé en quelques heures jusqu'à un décubitus latéral permanent, il a été référé à l'Université Vétérinaire de Camden (Nouvelle Galles du Sud). A l'admission à l'hôpital, le cheval était en décubitus latéral, sa voix était modifiée, il présentait une tachycardie (66-80bpm), une tachypnée (40mpm) et les bruits digestifs étaient diminués. L'examen neurologique a révélé des réflexes pupillaires photomoteurs ralentis, des réflexes de retrait diminués sur les 4 membres, un tonus musculaire réduit. Les analyses sanguines ont révélé une augmentation du fibrinogène, de la créatine kinase, de la bilirubine totale et une hyperlactatémie. Le cheval a reçu un nouveau traitement contre l'intoxication à *I. holocyclus* (sérum anti-toxine, perfusion, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Après 2 jours d'hospitalisation, son état a commencé à s'améliorer et les symptômes neurologiques ont disparu le 4^{ème} jour. L'animal a donc pu rentrer chez lui. Ce cas peut très probablement être considéré comme une intoxication à *I. holocyclus* car les symptômes présentés étaient ceux de cette maladie, des tiques étaient présentes sur l'animal et l'animal s'est rétabli après le traitement par le sérum anti-toxine et un traitement de soutien (Tee et Feary 2012).

4. Chez les animaux sauvages

La plupart des espèces sauvages développent une immunité et ne présentent pas de signes neurologiques associés au parasitisme par *Ixodes holocyclus*.

Par exemple, chez le brush-tailed rock-wallaby (*Petrogale penicillata*), aucune paralysie n'est constatée chez les animaux infestés par *I. holocyclus*, par contre des granulomes pouvant atteindre 2 cm de diamètre sont quasi-systématiquement présents au site de morsure (Barnes *et al.* 2010).

Chez le jeune bandicoot brun du Nord (*Isodon macrourus*) par contre, l'infestation par *I. holocyclus* entraîne un retard de croissance, une baisse de l'hématocrite et une augmentation du nombre de cellules blanches dans le sang (Gemmell *et al.* 1991).

Le renard volant à lunettes (*Pteropus conspicillatus*) est une chauve-souris présente sur la côte Nord du Queensland. Elle a vu sa population diminuer ces dernières années et l'on suspecte le rôle de l'intoxication à *Ixodes holocyclus* dans un certain nombre de morts. Il est en effet fréquent de retrouver au sol des spécimens de cette espèce, atteints de paralysie des membres et portant une ou plusieurs tiques *I. holocyclus*. Campbell *et al.* ont publié en 2003 une étude sur les répercussions électrocardiographiques de l'intoxication à *I. holocyclus* chez des renards volants à lunettes naturellement infestés. Cette étude a révélé que l'intervalle QT était souvent prolongé chez ces animaux, ils présentaient souvent des bradycardies et des arythmies. De plus, ces animaux étaient en hypothermie. Ces modifications étaient d'autant plus importantes que les animaux étaient sévèrement atteints par la maladie (voir Tableaux 11 et 12).

Tableau 11 : Fréquence cardiaque, durée de l'intervalle QT et température chez des chauves-souris (*Pteropus conspicillatus*) atteintes d'intoxication à *I. holocyclus*, en rémission ou saines (d'après Campbell *et al.* 2003).

Chauves-souris	Fréquence cardiaque (bpm)	Intervalle QT corrigé (msec)	Température (°C)	Nombre
Saines	360 +/- 17	170 +/- 7	37,3 +/- 0,1	9
Malades	270 +/- 15	235 +/- 13	34,3 +/- 0,4	33
Guérissant lentement	230 +/- 33	205 +/- 20	Non mesurée	5
Guérissant normalement	336 +/- 24	167 +/- 8	Non mesurée	5

Tableau 12 : Fréquence cardiaque, durée de l'intervalle QT et température chez des chauves-souris (*Pteropus conspicillatus*) peu, moyennement ou sévèrement atteintes d'intoxication à *I. holocyclus* (d'après Campbell *et al.* 2003).

Atteinte	Fréquence cardiaque (bpm)	Intervalle QT corrigé (msec)	Température (°C)	Nombre
Légère	360	194 +/- 6	36,8 +/- 0,4	3
Modérée	342 +/- 18	227 +/- 18	35,0 +/- 0,6	5
Sévère	253 +/- 19	279 +/- 8	33,3 +/- 0,4	12

Certains animaux sauvages peuvent donc présenter des symptômes importants et mourir d'une intoxication à *I. holocyclus*.

5. Chez les humains

Les cas de paralysie à *Ixodes holocyclus* concernent quasi-exclusivement les enfants. Chez les adultes, les symptômes locaux et les allergies à *I. holocyclus* sont plus fréquents (Gauci *et al.* 1989).

Dans une étude sur six cas de paralysie à *I. holocyclus*, les symptômes commençaient par un prodrome suivi d'une ataxie puis une paralysie ascendante et symétrique qui évoluait sur plusieurs jours. La faiblesse musculaire était maximale environ 48h après le retrait ou la chute de la tique. Une implication des nerfs crâniens en particulier bulbaires ou faciaux a été décrite. 4 des 6 cas rapportés avaient des réflexes pupillaires photomoteurs absents. 5 avaient des anomalies des mouvements oculaires et 2 une ophtalmoplégie totale. 2 enfants présentaient des vomissements. Chez l'homme, il a été rapporté qu'une myocardite, une myosite, une myoglobulinurie avec augmentation de la créatine kinase sans répercussion rénale, peuvent survenir suite à une intoxication à *I. holocyclus* (Grattan-Smith *et al.* 1997).

Même si les symptômes neurologiques sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes, quelques cas sont rapportés comme le cas d'un homme de 48 ans infesté par 41 femelles *I. holocyclus* au niveau du crâne, du cou, des membres et du dos. Il présentait une léthargie, de la myalgie, de l'ataxie, des lèvres engourdies. 20h après le retrait des tiques, le patient présentait une paralysie des nerfs faciaux et une perte de sensibilité au niveau de la joue gauche et de la lèvre supérieure, qui ont mis 7 jours pour se résoudre (Miller 2002).

Un homme de 45 ans mordu par une tique *I. holocyclus* en région axillaire gauche a présenté, après le retrait de la tique, une faiblesse du bras gauche et une

paresthésie qui se sont résolues en quelques jours. Des études de conduction nerveuses et d'excitabilité nerveuse ont été menées sur ce patient. Une augmentation de l'effet réfractaire a été observée distalement, ce qui peut être dû à l'inactivation des canaux Na⁺ (Krishnan *et al.* 2009).

Un touriste japonais de 59 ans, revenant d'un voyage en Australie, a présenté, après le retrait d'une tique *I. holocyclus* partiellement gorgée, de l'érythème, une paralysie des muscles oculaires, de l'ataxie, de la léthargie (Inokuma *et al.* 2003).

b. Diagnostic

Dans le cas d'une intoxication à *Ixodes holocyclus*, le diagnostic est souvent clinique ou thérapeutique. Il peut être soutenu par différents examens complémentaires mais aucun test ne permet à ce jour d'établir un diagnostic de certitude en ce qui concerne cette affection.

1. Diagnostic clinique et thérapeutique

On peut fortement penser à une intoxication à *Ixodes holocyclus* chez un animal porteur d'une tique *I. holocyclus* (ou présentant une lésion évocatrice d'une morsure de tique, dans une zone où *I. holocyclus* est présente) et présentant des symptômes tels que de l'ataxie, une faiblesse des membres pelviens, un décubitus, une modification de la voix, des vomissements, des régurgitations, une détresse respiratoire. Si les symptômes rétrocedent après le retrait de la tique et l'administration du sérum anti-toxine, le diagnostic d'intoxication est quasiment certain (Schull *et al.* 2007, Malik et Farrow 1991, Tea et Feary 2012).

2. Diagnostic de laboratoire

i. Non spécifique

Chez les chiens atteints de paralysie à *I. holocyclus*, les analyses sanguines peuvent révéler une acidose non respiratoire, une élévation du taux de protéines, du glucose, du cholestérol, de la créatine kinase, une diminution du potassium, de l'albumine, de l'urée, de la bilirubine totale (Ilkiw *et al.* 1987b).

Chez les chevaux, une élévation de la créatine kinase est rapportée (Alaman 2011, Tee et Feary 2012).

Des études électrodiagnostiques ont révélé que lors de paralysie à *I. holocyclus*, il n'y a pas de changement dans la taille ou la latence des potentiels d'action nerveux mais que l'amplitude des potentiels d'actions musculaires est significativement réduite, en accord avec un échec de la transmission au niveau des plaques motrices. La réduction de l'amplitude des potentiels d'action musculaires est plus importante au niveau des membres pelviens, comme les déficits neurologiques observés cliniquement. La vitesse de conduction et la réponse des potentiels d'action musculaires sont normales après plusieurs stimulations nerveuses répétitives, alors que des potentiels de dénervation ne sont pas détectés lors de l'électromyographie (Malik et Farrow 1991).

ii. Spécifique

Hall-Mendelin *et al.* ont tenté de mettre au point en 2011 un test ELISA pour mesurer le taux d'anticorps spécifiques d'*I. holocyclus*. Même si ce test a donné de bons résultats pour mesurer les anticorps chez les animaux hyperimmunisés. Les animaux présentés pour intoxication à *I. holocyclus* ne donnaient pas tous des résultats positifs. Il n'existe pas à ce jour de test permettant d'établir un diagnostic de certitude d'intoxication à *I. holocyclus*.

3. Diagnostic post-mortem

A l'autopsie de chiens morts de paralysie à *I. holocyclus*, une congestion des vaisseaux du myocarde, une congestion passive du foie, modérée à sévère, un œdème et une congestion des poumons et une congestion sévère des glomérules rénaux ont été observés (Ilkiw *et al.* 1987a).

En 1976(a), Cooper a décrit une congestion, un œdème pulmonaire et des hémorragies au niveau du cerveau. Microscopiquement, de nombreuses fibres musculaires contenaient un nombre anormal de vacuoles proches des mitochondries et ce, plus dans les fibres musculaires rouges que dans les blanches. Il a été proposé que ces vacuoles étaient des gouttes de lipides indiquant une réserve d'énergie importante chez les animaux paralysés.

4. Diagnostic différentiel

Diverses entités peuvent entrer dans le diagnostic différentiel de l'intoxication à *Ixodes holocyclus*. Les symptômes neuro-musculaires peuvent être dus à :

- Une autre intoxication, une intoxication (botulisme, envenimation ophidienne, intoxication au fenthion, à des aminoglycosides)
- Des atteintes du rachis (traumatisme cervical, myélopathie, maladie du neurone moteur du cheval, myélencéphalopathie dégénérative équine)
- Des maladies neuromusculaires (myasthenia gravis, polyradiculoneuropathie, polyradiculonévrite, symptôme de dénervation distale)
- Des maladies musculaires (polymyosite, myopathies diverses)
- Des maladies infectieuses (chez le cheval : herpesvirus équin, West-Nile)
- Des anomalies métaboliques ou électrolytiques

(Malik et Farrow 1991, Tee et Feary 2012).

Chez l'Homme, le diagnostic différentiel inclut également le botulisme, d'autres envenimations mais aussi le syndrome de Guillain-Barré (Grattan-Smith *et al.* 1997).

c. Traitement

1. Retrait de la tique

Lors de suspicion de paralysie à *Ixodes holocyclus*, il faut chercher la présence d'une ou plusieurs tiques sur l'animal. S'il a les poils longs, il peut être intéressant de le tondre pour être sûr de ne pas passer à côté d'une tique ou d'une lésion de morsure de tique. Si une tique est présente, il faut la retirer, de préférence vivante, en prenant garde à ne pas laisser les pièces buccales dans l'animal. Pour la retirer, on peut utiliser un instrument prévu à cet effet ou une paire de clamps. Ensuite il faut vérifier que l'on avait bien affaire à un spécimen d'*I. holocyclus* pour appuyer notre diagnostic.

Si la tique est retirée avant l'apparition de signes cliniques et qu'elle est très peu gorgée, il n'est pas nécessaire de traiter l'animal avec du sérum anti-toxine d'*I. holocyclus* (Malik et Farrow 1991).

2. Traitement spécifique : le sérum anti-toxine

Les laboratoires préconisent d'injecter 1 à 4mL/kg de sérum anti-toxine d'*I. holocyclus* par voie intra-veineuse lente (Australian Veterinary Serum Laboratories, Summerland Serums) (voir Figure 23). A des doses aussi élevées, les effets indésirables sont importants et la plupart des études révèlent une efficacité du traitement avec une dose de 0,5 mL/kg.



Figure 23 : Flacon de serum anti-toxine d'*Ixodes holocyclus* (Laboratoire Summerland Serums).

Chez les chats, pour éviter un choc anaphylactique (le sérum provenant de chiens), on peut injecter de l'hydrocortisone (30mg/kg) avant injection du sérum (Malik et Farrow 1991). Même si certains recommandent d'injecter 0,5 mL de sérum par voie sous-cutanée au site de morsure de la tique, il a été démontré que ceci n'est pas efficace (Atwell *et al.* 2001b).

Chez les chats, il a été montré que la voie intra-péritonéale est aussi efficace que la voie veineuse pour l'injection du sérum. Pour éviter des réactions non désirées, il est préférable d'administrer le sérum réchauffé et dilué dans du sérum physiologique. Une administration très lente permet d'intervenir dès l'apparition des premiers effets non désirables (Schull *et al.* 2007).

Ilkiw et Turner ont comparé en 1988(b) la survie de chiens non traités et de chiens ayant reçu 0,5 mL/kg de sérum hyperimmun par voie veineuse. Les animaux non traités sont tous morts dans les 2-6h. 3 des 4 chiens traités sont morts en 38,8h en moyenne. Cette étude montre que souvent le traitement par le sérum ne suffit pas pour sauver les animaux et d'autres traitements sont nécessaires.

Atwell et Campbell (2001a) ont montré que deux types de réactions indésirables pouvaient subvenir suite à l'injection de sérum anti-toxine chez les chiens et les chats : un réflexe de Bezold-Jarish (entraînant une bradycardie, des muqueuses pâles, des signes d'hypotension, une faiblesse, une dépression, des bruits cardiaques diminués) ou une réaction anaphylactique (entraînant une tachycardie,

des muqueuses injectées, de l'anxiété, de l'agitation, une piloérection sur le dos et la nuque, un gonflement des lèvres, des papules, de l'érythème, de la diarrhée, des vomissements, de la dyspnée, de la toux). Sur les 14550 chiens concernés par l'étude, 3,3% ont présenté des effets indésirables suite à l'injection de sérum anti-toxine : 2,7% un réflexe de Bezold-Jarish et 0,6% une réaction anaphylactique. Sur les 6054 chats, 6,2% ont présenté des effets indésirables : 3,9% un réflexe de Bezold-Jarish et 2,3% une réaction anaphylactique. Les effets indésirables sont donc plus courants chez le chat (cela est certainement dû au fait que le sérum provient de chiens) et chez les deux espèces, le réflexe de Bezold-Jarish est le plus fréquent.

Dans l'étude retrospective de Ruppin *et al.* publiée en 2012, 3 des 6 chevaux (50%) non traités par du sérum sont morts contre 24 des 97 chevaux (25%) traités, les animaux ayant reçu entre 0,07 et 2,5 mL/kg par voie veineuse. Les chevaux ayant reçu plus de 0,5 mL/kg avaient un taux de survie supérieur aux autres. Un des chevaux est mort pendant l'administration et un autre a présenté une augmentation de ses fréquences cardiaque et respiratoire, qui sont revenues à la normale quand l'administration a cessé.

Dans le cas rapporté par Tee et Feary en 2012, le cheval miniature avait reçu 0,15 mL/kg de sérum anti-toxine par voie veineuse chez son vétérinaire, et a reçu de nouveau 1 mL/kg à l'hôpital vétérinaire de l'Université de Camden, les symptômes s'étant aggravés. On peut penser que 0,15 mL/kg était une dose trop faible pour permettre un rétablissement de l'animal, mais il est aussi possible que la dose ait été suffisante et qu'en attendant plus longtemps les effets auraient été visibles. Le sérum a été administré lentement, dilué dans du sérum physiologique et aucun effet non désirable n'a été constaté.

Chez l'humain, le sérum anti-toxine est réservé aux cas les plus graves, les effets secondaires étant fréquents (Grattan-Smith *et al.* 1997).

Si l'état de l'animal ne s'améliore pas dans les 24-48h suivant le retrait de la tique et l'injection de sérum, il faut chercher si une autre tique n'est pas présente, injecter une dose plus importante de sérum ou réévaluer les différentes hypothèses diagnostiques.

3. Traitement de soutien

Dans leur étude publiée en 1988(b), Ilkiw et Turner ont comparé différents traitements (voir Tableau 13).

Tableau 13 : Présentation des différents traitements sur des chiens atteints de paralysie à *I. holocyclus* (d'après Ilkiw et Turner 1988b).

	Nature du traitement	Mortalité
Traitement 1	Sérum anti-toxine 0,5 mL/kg IV	75% (3/4)
Traitement 2	Sérum anti-toxine 0,5 mL/kg IV + Prométhazine hydrochloride (antihistaminique) 1 mg/kg IV TID	50% (2/4)
Traitement 3	Sérum anti-toxine 0,5 mL/kg IV + Dexaméthasone sodium phosphate 0,5 mg/kg IV BID	25% (1/4)
Traitement 4	Sérum anti-toxine 0,5 mL/kg IV + Phénoxybenzamine hydrochloride (α bloquant) 1 mg/kg IV	0% (0/4)

La prométhazine hydrochloride est habituellement utilisée pour tranquilliser les chiens paralysés et pour éviter un choc anaphylactique. Les chiens qui sont morts après avoir reçu ce traitement (traitement 2), ont développé une détresse respiratoire, qui est un effet indésirable connu de la prométhazine. Le traitement a donc pu aggraver l'état des animaux. Etant donné sa faible utilité et les effets indésirables qu'il peut entraîner, le traitement à la prométhazine hydrochloride n'est pas conseillé dans un cas d'intoxication à *I. holocyclus*.

On peut constater que l'administration de dexaméthasone (traitement 3) est bénéfique, mais les auteurs de l'étude n'ont pas su expliquer par quel mécanisme.

La phénoxybenzamine hydrochloride est un agent bloquant alpha-adrénergique post-synaptique qui a un effet sur le métabolisme des catécholamines. En cas de vasoconstriction sympathique, il entraîne une diminution de la pression artérielle et de la résistance périphérique, ainsi qu'une augmentation de l'éjection cardiaque et de la perfusion tissulaire. Cela entraîne un mouvement des fluides vers le compartiment vasculaire et une tachycardie mais pas d'arythmie. Chez les chiens traités, on a remarqué une augmentation du rythme cardiaque, la respiration est devenue plus facile. Les animaux en mydriase sont passés en myosis. Suite à la publication de l'étude, plusieurs vétérinaires ont utilisé ce traitement avec succès, mais souvent plusieurs doses de phénoxybenzamine ont été nécessaires.

L'acétylpromazine maléate a également été utilisée avec succès chez des animaux à des stades moins avancés (Ilkiw et Turner 1988b).

Dans l'étude d'Atwell *et al.* publiée en 2001(b), l'administration de dexaméthasone ou d'acépromazine n'améliorait pas la survie des animaux atteints de paralysie à *I. holocyclus*.

En 1991, Malik et Farrow indiquent que la phénoxybenzamine (1mg/kg) ou l'acépromazine (0,05-0,1mg/kg) peuvent être utilisés pour sédaté et vasodilater les animaux traités pour une intoxication à *I. holocyclus*. Le furosémide peut être utilisé pour les animaux présentant un œdème pulmonaire, de même qu'un apport en oxygène. La ventilation à pression positive peut être nécessaire dans les cas les plus sévères. Même si les animaux atteints de paralysie à tique ne présentent pas de déshydratation, il peut être intéressant de leur apporter des fluides par voie veineuse à une dose de sub-maintenance (en faisant attention aux risques d'œdèmes pulmonaires) à partir du 2^{ème} jour d'hospitalisation. Les antibiotiques ne sont pas recommandés et l'atropine serait contraindiquée. L'administration de doses élevées de corticoïdes pourrait être intéressante.

Dans l'étude d'Atwell et Campbell (2001a) portant sur le réflexe de Bazold-Jarish et la réaction anaphylactique suite à l'injection de sérum anti-toxine chez le chien et le chat, les résultats ont montré que seulement 0,5% des chiens qui ont eu une injection d'atropine avant celle de sérum ont présenté un réflexe de Bazold-Jarish, contre 2,7% chez les chiens qui n'ont pas reçu d'atropine, et 0,9% des chats traités avec de l'atropine contre 3,9% de ceux qui n'en ont pas reçu. On voit donc que l'atropine (0,1-0,2 mg/kg IV) diminue le risque de survenue de cet effet indésirable. L'atropine était traditionnellement utilisée pour empêcher la dyspnée en entraînant une bronchodilatation et en diminuant la production de salive. Mais des études ont montré qu'elle pouvait également avoir des effets néfastes, elle est donc aujourd'hui moins utilisée. Le sérum anti-toxine étant obtenu à partir de chiens, les réactions anaphylactiques sont plus fréquentes chez le chat (2,3% chez les chats contre 0,6% chez les chiens). La molécule de choix en cas de survenue d'une telle réaction est alors l'adrénaline (1/1000) à 0,01mL/kg.

Le métoprolol (0,5 mg/kg IV) peut être utilisé en cas de vomissements ou de régurgitations (Campbell et Atwell 2001).

Chez les chevaux, différents traitements ont été tentés : corticostéroïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, atropine, anti-histaminiques, sédatifs (xylazine, acepromazine, diazepam), antibiotiques (procaine penicilline, gentamicine, ceftiofur, triméthoprime sulfadiazine) et fluidothérapie. Aucun de ces traitements n'a permis une amélioration du taux de survie (Ruppin *et al.* 2012).

Dans le cas d'un cheval miniature, rapporté par Tee et Feary en 2012, l'animal avait reçu différents traitements pendant son hospitalisation : anti-inflammatoires non stéroïdiens (flunixin meglumine 1,1 mg/kg IV BID pendant 3 jours), inhibiteur de la pompe à protons (esomeprazole 1 mg/kg IV SID pendant 3 jours) pour éviter les ulcères gastriques, et un traitement local pour son ulcère cornéen. Comme il était agité le 1^{er} jour, il a reçu 0,02mg/kg de butorphanol, 0,05mg/kg d'acepromazine et

0,75mg/kg de xylazine IV et IM toutes les 4h pendant 12h. Il a eu un lavage rectal et a reçu de l'huile de paraffine par une sonde naso-gastrique, pour éviter une éventuelle impaction due au décubitus permanent. On ne sait pas quel rôle ont joué ces différents traitements dans sa survie.

De nombreux traitements ont été testés pour soutenir les animaux atteints de paralysie à *Ixodes holocyclus*. Même si certains ont montré un rôle bénéfique (acépromazine, phénoxybenzamine), la balance bénéfice-risque doit toujours être évaluée et le traitement adapté au mieux au cas présenté.

4. Soins infirmiers

Il est important que les animaux soient hospitalisés dans un endroit frais et calme, en décubitus sternal à un endroit confortable. Pour limiter les risques de fausse déglutition, il est préférable de ne rien donner par voie orale tant que l'animal est paralysé et de bien nettoyer sa bouche s'il vomit ou régurgite. Après guérison, il faut éviter toute activité physique trop importante ou les températures trop élevées, pendant environ 2 semaines (Malik et Farrow 1991).

Les chats sont particulièrement sensibles au stress, c'est pourquoi il faut absolument diminuer les situations stressantes (manipulations trop fréquentes, pièce bruyante...) Il est important de vérifier régulièrement la taille de la vessie, et de sonder le chat au besoin, en raison du risque de rétention vésicale. Il ne faut pas oublier de protéger les yeux si le réflexe cornéen est absent, pour éviter la formation d'un ulcère (Schull *et al.* 2007).

Chez les chevaux, les soins infirmiers sont aussi très importants. Il faut que l'animal soit couché sur une litière confortable, et il faut le retourner régulièrement s'il est en décubitus latéral, pour éviter la formation d'escarres. Il faut également l'aider à s'alimenter (Ruppin *et al.* 2012).

d. Prévention

1. Traitement anti-parasitaire

Etant donné la gravité de l'intoxication à tiques, il est important de traiter correctement les animaux contre les parasites externes. L'efficacité des traitements à base de cythioate par voie orale, de fipronil, d'amitraz et de perméthrine (les deux derniers sont toxiques chez le chat) par voie cutanée a été montrée chez les animaux de compagnie. Il est également important de chercher quotidiennement la présence d'éventuelles tiques chez les animaux de compagnie, en particulier au printemps où elles sont le plus nombreuses, et de les retirer manuellement, l'efficacité des antiparasitaires n'étant pas toujours de 100% (Schull *et al.* 2007, Malik et Farrow 1991, Masina et Broady 1999).

En 2007, Holm-Martin exposait les résultats d'une étude sur l'efficacité d'un traitement à base de métaflumizone et d'amitraz (Promeris® pour chiens) chez le chien. Ce traitement a un effet plus rapide que le traitement de référence Frontline®Plus (Fipronil + S-methoprene) puisque le lendemain du traitement il a tué 93,4% des tiques *I. holocyclus* contre 39,4% pour Frontline®. Il atteint une efficacité de 100% le 3^e jour qui persiste au moins jusqu'au 17^e jour. Puis l'activité du produit diminue (96,1% le 24^e jour, 86,2% le 31^e jour) mais reste au dessus de celle du traitement de référence. Le laboratoire a donc conclu que ce produit était efficace contre *I. holocyclus* pendant 21 jours.

En 2011, il a été montré que le collier Scalibor®, contenant de la deltaméthrine (4%) est également efficace pour lutter contre *I. holocyclus* chez le chien. Il faut que l'animal ait porté le collier au moins 2 semaines pour que l'efficacité atteigne 95%, mais ensuite le collier est efficace au moins 14 semaines (voir Figure 24), ce qui permet de couvrir une bonne partie de la période pendant laquelle les tiques sont abondantes dans la nature (Webster *et al.* 2011).

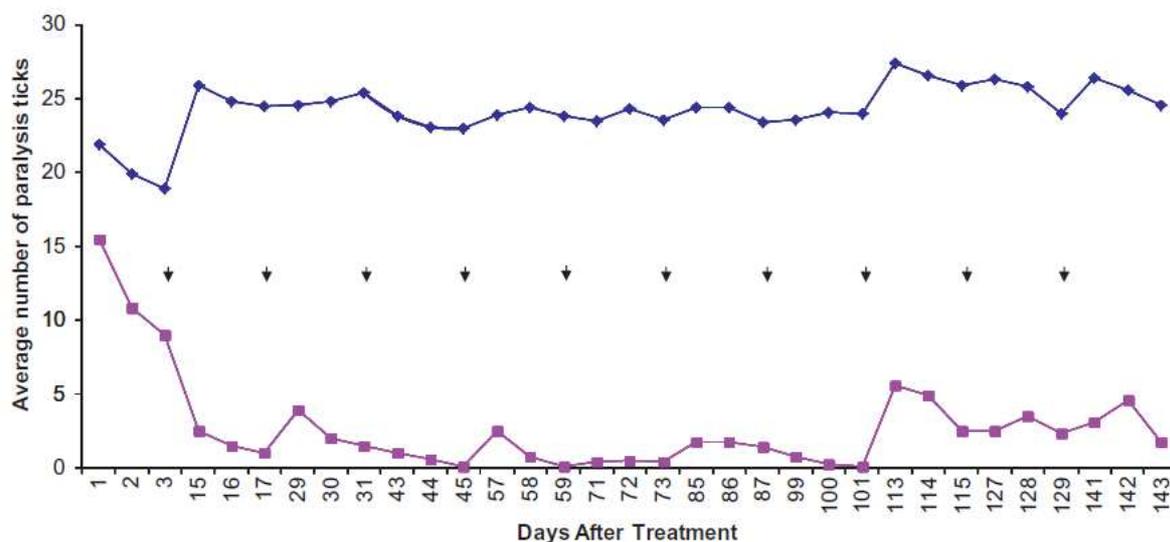


Figure 24 : Nombre moyen de tiques *Ixodes holocyclus* par chien après mise en place du collier Scalibor® (courbe violette) ou sans traitement (courbe bleue). Les flèches représentent des infestations par 30 tiques (Webster *et al.* 2011).

2. Contrôle de l'environnement

Pour diminuer la charge parasitaire dans l'environnement des animaux, il est fortement conseillé aux propriétaires de chiens et de chats de débroussailler leur jardin (Schull *et al.* 2007).

Chez les bovins, l'intoxication à *I. holocyclus* pose surtout des problèmes chez les jeunes veaux nés au printemps et chez les animaux provenant d'une autre région et introduits dans une région infestée au printemps. Les animaux adultes sont assez résistants, le problème pourrait donc être résolu par une diminution du nombre de tiques et par une absence de contact avec les animaux à risques (très jeunes). Plusieurs mesures pourraient permettre de diminuer le nombre de cas chez les bovins :

- Immunisation contre la toxine : des études montrent que cela est possible chez les chiens, et les bovins développent une résistance qui empêche les tiques de se gorger. Mais l'immunisation n'est pas encore au point et nécessiterait de multiples injections, ce qui serait trop long et trop coûteux pour être accepté par les éleveurs.
- Utilisation d'acaricides : cela permettrait de diminuer le nombre de tiques présentes sur les animaux. Cependant des études montrent qu'il faut répéter les traitements très fréquemment, cela devient donc cher et peu pratique à mettre en œuvre dans les conditions d'élevage australiennes.
- Evitement des infestations chez les animaux à risques : éviter les mises-bas au printemps ou prévoir des paddocks de mise-bas où il n'y a pas de tiques.
- Réduction du nombre de tiques : en tuant les tiques dans l'environnement ou en diminuant le nombre de leurs hôtes : les bandicoots. Cela est réalisable en piégeant ou en tuant les bandicoots, ou en diminuant leur habitat, par exemple en brûlant les broussailles et les zones de végétation très abondante. On peut également augmenter le nombre de prédateurs comme les dingos. Cela n'est pas compatible avec le maintien d'un écosystème stable et dépasse le cadre de la conduite d'élevage.

Chez les bovins, il est donc conseillé de faire particulièrement attention aux mises-bas et à l'introduction d'animaux naïfs, il faut éviter de les mettre immédiatement dans une zone fortement infestée (Doube 1975).

3. Vers un vaccin ?

Plusieurs études ont montré qu'il était possible d'immuniser des animaux contre *Ixodes holocyclus* par des injections de tout ou partie de la tique.

En 1983, Wright *et al.* ont publié les résultats de leur expérience au cours de laquelle ils ont injecté en sous-cutané à des beagles naïfs des extraits de glandes salivaires d'*I. holocyclus* préalablement gorgées sur des rats pendant 5-6 jours. Après 6 injections à 3-4 semaines d'intervalle, ils présentaient un titre en anticorps élevé (37 ATU/mL). 9 semaines après la dernière injection, les chiens supportaient 4 fois la dose qui normalement provoque une paralysie. Après 20 semaines sans injection, ils ne présentaient pas de paralysie lorsqu'ils étaient infestés par 15 tiques (les chiens contrôles ont présenté une paralysie avec 4 tiques). Cette étude a permis de montrer qu'il est possible d'immuniser des chiens avec des extraits de glandes salivaires d'*I. holocyclus*. Cependant, pendant la période d'immunisation, plusieurs chiens ont déclenché des symptômes. Il fallait donc après cette expérience trouver un moyen de rendre l'immunisation plus sûre et connaître la durée de l'immunité induite.

En 1984, Stone et Neish ont utilisé une fraction active contenant l'holocyclotoxine, partiellement purifiée, associée ou non à un adjuvant, pour immuniser des lapins. Les lapins ont reçu 3 injections à 2-4 semaines d'intervalle. A partir des semaines 4-5 (soit après 2 injections), on atteint des taux appréciables d'anticorps. Les taux sont encore augmentés après la 3^{ème} injection, et d'autant plus qu'il y a un adjuvant dans le produit injecté. 20 semaines après la dernière injection, les lapins ne présentaient aucun symptôme de paralysie lorsqu'ils étaient infestés par des tiques. Dans cette expérience, l'immunisation est assez rapide (3 injections à 2-4 semaines d'intervalle) et n'a pas entraîné de symptômes chez les lapins. Il reste cependant à préciser la durée de l'immunité.

Depuis, une forme recombinante de l'holocyclotoxine HT-1 a été produite et il a été montré qu'elle est immunogène. Les anticorps produits contre cette forme recombinante entraînent un niveau de protection important contre l'holocyclotoxine naturelle d'*I. holocyclus*. Il serait donc envisageable de mettre au point un vaccin recombinant. Les deux autres toxines HT-2 et HT-3 n'ont toujours pas été caractérisées et leurs gènes n'ont pas été isolés. On ne sait donc pas si ce sont des toxines distinctes de HT-1 ou si elles se forment suite à des modifications post-traduction de HT-1 (Masina et Broady 1999).

Conclusion

Le but de ce travail était de montrer l'importance de l'intoxication à *Ixodes holocyclus* en Australie, importance médicale mais aussi importance des recherches futures pour mieux connaître les facteurs de risque, le mécanisme et les moyens de prévention de cette affection.

Nous avons pu voir que l'intoxication à *I. holocyclus* touche de nombreux animaux sur la côte Est de l'Australie chaque année, en particulier les carnivores domestiques, les jeunes bovins, chevaux et moutons. La prévention doit s'appuyer sur la connaissance de l'épidémiologie. Il faut éviter de mettre des animaux à risque en pâture à proximité des forêts humides ou dans des endroits très broussailleux au printemps, déparasiter et chercher quotidiennement les tiques chez les carnivores domestiques s'ils ont accès à ce type de lieux. S'il a été montré que les bovins s'immunisent bien naturellement, cela n'est pas démontré chez les autres espèces et des recherches sont encore nécessaires pour connaître la nature et la durée de l'immunité. On espère le développement d'un vaccin dans les années à venir.

Depuis longtemps déjà, un sérum anti-toxine d'*I. holocyclus* est disponible et a permis de sauver de nombreuses vies. D'autres traitements ont été utilisés pour soutenir les différentes fonctions touchées lors de cette intoxication. Il n'existe pas de protocole de référence et le traitement doit s'adapter à chaque cas.

Même si les connaissances concernant l'intoxication à *I. holocyclus* ont largement progressé ces trois dernières décennies, les enjeux pour les années qui viennent sont une meilleure connaissance de la pathogénie en ce qui concerne l'appareil cardio-vasculaire, et la mise au point d'un vaccin.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

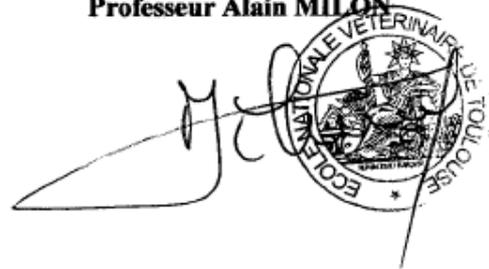
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Philippe JACQUIET**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **FARGES Anaïs** intitulée « **Importance de l'intoxication par *Ixodes holocyclus* en Australie** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

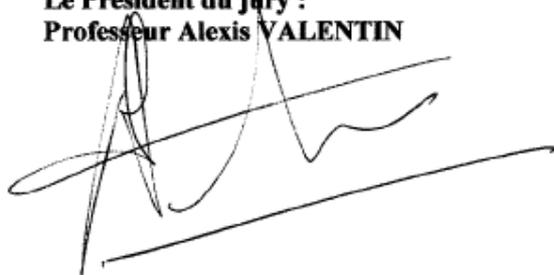
Fait à Toulouse, le 15/11/2012
Professeur **Philippe JACQUIET**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



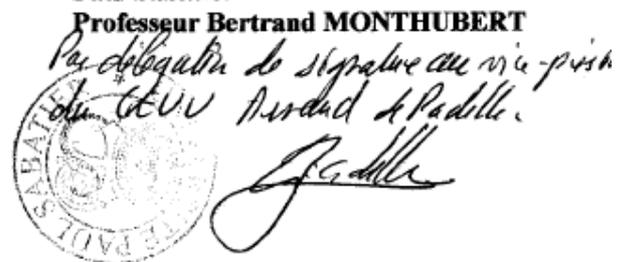
Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur **Alain MILON**



Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Alexis VALENTIN**



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**

Par délégation de signature au vice-président
du CEVU Bernard Padelle


Mlle FARGES Anaïs
a été admis(e) sur concours en : 2007
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 30/06/2011
a validé son année d'approfondissement le : 12/07/2012
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Bibliographie

- ALAMAN M (2011). Miscellaneous Neurologic or Neuromuscular Disorders in Horses. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*. **27**. 481-506.
- ALLEN JR, DOUBE BM, KEMP DH (1977). Histology of Bovine Skin Reactions to *Ixodes holocyclus* Neumann. *Canadian Journal of Comparative Medicine*. **41**. 26-35.
- ANASTOPOULOS P, THURN MJ, BROADY KW (1991). Anticoagulant in the tick *Ixodes holocyclus*. *Australian Veterinary Journal*. **68**. 366-367.
- ATWELL RB, CAMPBELL FE (2001a). Reactions to tick antitoxin serum and the role of atropine in treatment of dogs and cats with tick paralysis caused by *Ixodes holocyclus*: a pilot survey. *Australian Veterinary Journal*. **79**. 394-397.
- ATWELL RB, CAMPBELL FE, EVANS EA (2001b). Prospective survey of tick paralysis in dogs. *Australian Veterinary Journal*. **79**. 412-418.
- BAGNALL BG, DOUBE BM (1975). The Australian Paralysis Tick *Ixodes holocyclus*. *Australian Veterinary Journal*. **51**. 159-160.
- BARNES TS, GOLDIZEN AW, MORTON JM, COLEMAN GT (2010). Parasites of the brush-tailed rock-wallaby (*Petrogale penicillata*). *Journal of Wildlife Diseases*. **46**. 218-228.
- BARRIGA OO (1999). Evidence and mechanisms of immunosuppression in tick infestations. *Genetic Analysis : Biomolecular Engineering*. **15**. 139-142.
- BAXTER CG, VOGELNEST LJ, DOGGETT SL (2009). Dermatoses caused by infestations of immature *Ixodes* spp. on dogs and cats in Sydney, Australia. *Australian Veterinary Journal*. **87**. 182-187.
- BEVERIDGE I (1991). *Ixodes holocyclus* in the Melbourne metropolitan area. *Australian Veterinary Journal*. **68**. 214.
- BEVERIDGE I, COLEMAN G, GARTRELL W, HITCHMAN A, WHITNALL V (2004). Tick paralysis of dogs in Victoria due to *Ixodes cornuatus*. *Australian Veterinary Journal*. **82**. 642-643.
- BROWN SJ, BAGNALL BG, ASKENASE PW (1984). *Ixodes holocyclus* : Kinetics of Cutaneous Basophil Responses in Naive, and Actively and Passively Sensitized Guinea Pigs. *Experimental Parasitology*. **57**. 40-47.
- CAMPBELL FE, ATWELL RB (2001). Megaoesophagus in Dogs with Tick Paralysis (*Ixodes holocyclus*). *Australian Veterinary Practitioner*. **31**. 75-79.

- CAMPBELL FE (2002a). *The cardiovascular effects of the toxin(s) of the Australian paralysis tick, Ixodes holocyclus*. Doctor of Philosophy, Companion Animals Sciences, The University of Queensland (Aus). 223p.
- CAMPBELL FE, ATWELL RB (2002b). Long QT syndrome in dogs with tick toxicity (*Ixodes holocyclus*). *Australian Veterinary Journal*. **80**. 611-616.
- CAMPBELL FE, ATWELL RB, SMART L (2003). Effects of the paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, on the electrocardiogram of the Spectacled Flying Fox, *Pteropus conspicillatus*. *Australian Veterinary Journal*. **81**. 328-331.
- CAMPBELL FE, ATWELL RB, 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.
- COOPER BJ (1976a). *Studies on the pathogenesis of tick paralysis*. Doctor of Philosophy, Veterinary Pathology and Bacteriology, University of Sydney (Aus). 166p.
- COOPER BJ, SPENCE I (1976b). Temperature-dependent inhibition of evoked acetylcholine release in tick paralysis. *Nature*. **263**. 693–695.
- DICKINSON PJ, LECOUTEUR RA (2004). Feline neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics : Small Animal*. **34**. 1307–1359.
- DOUBE BM (1975). Cattle and the paralysis tick *Ixodes holocyclus*. *Australian Veterinary Journal*. **51**. 511-515.
- DOUBE BM, KEMP DH, BIRD PE (1977). Paralysis of calves by the tick *Ixodes holocyclus*. *Australian Veterinary Journal*. **53**. 39-43.
- DOUBE BM (1979). Seasonal patterns of abundance and host relationships of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* Neumann (Acarina: Ixodidae), in southeastern Queensland. *Australian Journal of Ecology*. **4**. 345-360.
- GAUCI M, LOH RKS, STONE BF, THONG YH (1989). Allergic reactions to the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*: diagnostic evaluation by skin test and radioimmunoassay. *Clinical and Experimental Allergy*. **19**. 279-283.
- GEMMEL RT, CEPON G, GREEN PE, STEWART NP (1991). Some effects of tick infestations on juvenile Northern Brown Bandicoot (*Isodon macrourus*). *Journal of Wildlife Diseases*. **27**. 267-275.
- GOODRICH BS, MURRAY MD (1978a). Factors influencing the toxicity of salivary gland extracts of *Ixodes holocyclus* Neumann. *International Journal for Parasitology*. **8**. 313-320.
- GOODRICH BS, MURRAY MD, HOLMES PR (1978b). The establishment of a laboratory colony of *Ixodes holocyclus*. *Australian Veterinary Journal*. **54**. 490-493.

GRATTAN-SMITH PJ, MORRIS JG, JOHNSTON HM, YIANNIKAS C, MALIK R, RUSSELL R, OUVRIER RA (1997). Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain*. **120**. 1975-1987.

HALL-MENDELIN S, O'DONOGHUE P, ATWELL RB, LEE R, HALL RA (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**.

HOLLAND CT (2008). Asymmetrical focal neurological deficits in dogs and cats with naturally occurring tick paralysis (*Ixodes holocyclus*): 27 cases (1999–2006). *Australian Veterinary Journal*. **86**. 377-384.

HOLM-MARTIN M (2007). Efficacy of a topically applied spot-on formulation of Metaflumizone combined with Amitraz (Promeris® for dogs) against paralysis tick (*Ixodes holocyclus*) on dogs in Australia. In : *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress*. Août 2007, Sydney, Australie.

ILKIW JE, TURNER DM, HOWLETT CR (1987a). Infestation in the dog by the paralysis tick *Ixodes holocyclus*. 1. Clinical and histological findings. *Australian Veterinary Journal*. **64**. 137-139.

ILKIW JE, TURNER DM (1987b). Infestation in the dog by the paralysis tick *Ixodes holocyclus*. 2. Blood-gas and pH, haematological and biochemical findings. *Australian Veterinary Journal*. **64**. 139-142.

ILKIW JE, TURNER DM (1987c). Infestation in the dog by the paralysis tick *Ixodes holocyclus*. 3. Respiratory effects. *Australian Veterinary Journal*. **64**. 142-144.

ILKIW JE, TURNER DM, GOODMAN AH (1988a). Infestation in the dog by the paralysis tick *Ixodes holocyclus*. 4. Cardiovascular effects. *Australian Veterinary Journal*. **65**. 232-235.

ILKIW JE, TURNER DM (1988b). Infestation in the dog by the paralysis tick *Ixodes holocyclus*. 5. Treatment. *Australian Veterinary Journal*. **65**. 236-238.

INOKUMA H, TAKAHATA H, FOURNIER P-E, BROUQUI P, RAOULT D, OKUDA M, ONISHI T, NISHIOKA K, TSUKAHARA M (2003). Tick Paralysis by *Ixodes holocyclus* in a Japanese Traveller Returning from Australia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **990**. 357-358.

JACKSON J (1998). A new host record for *Ixodes holocyclus* Neumann and *Ixodes cordifer* Neumann (Acarina: Ixodidae) in Australia. *Australian Journal of Entomology*. **37**. 113-114.

JACKSON J, BEVERIDGE I, CHILTON NB, ANDREWS RH (2007). Distributions of the paralysis ticks *Ixodes cornuatus* and *Ixodes holocyclus* in south-eastern Australia. *Australian Veterinary Journal*. **85**. 420-424.

JONSSON NN, ROZMANEC M (1997). Tick paralysis and hepatic lipidosis in a llama. *Australian Veterinary Journal*. **75**. 250-253.

- JONSSON NN (2006). The productivity effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation on cattle, with particular reference to *Bos indicus* cattle and their crosses. *Veterinary Parasitology*. **137**. 1-10.
- KRISHNAN AV, REDDEL SW, KIERNAN MC (2009). Conduction block and impaired axonal function in tick paralysis. *Muscle Nerve*. **40**. 358-362.
- MALIK R, FARROW BRH (1991). Tick Paralysis in North America and Australia. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*. **21**. 157-171.
- MASINA S, BROADY KW (1999). Tick paralysis: development of a vaccine. *International Journal for Parasitology*. **29**. 535-541.
- MILLER MK (2002). Massive tick (*Ixodes holocyclus*) infestation with delayed facial-nerve palsy. *Medical Journal of Australia*. **176**. 264-265.
- MURRAY MD, KOCH JH (1969). The engorgement of *Ixodes holocyclus* Neumann (Acarina : Ixodidae) on mice. *Journal of Australian Entomological Society*. **8**. 187-188.
- NICHOLSON GM, GRAUDINS A, WILSON HI, LITTLE M, BROADY KW (2006). Arachnid toxinology in Australia: From clinical toxicology to potential applications. *Toxicon*. **48**. 872–898.
- PEREZ-EID C, GILOT B (1998). Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte. *Médecine et Maladies Infectieuses*. **28**. 335-343.
- RUPPIN M, SULLIVAN S, CONDON F, PERKINS N, LEE L, JEFFCOTT LB, DART AJ (2012). Retrospective study of 103 presumed cases of tick (*Ixodes holocyclus*) envenomation in the horse. *Australian Veterinary Journal*. **90**. 175-180.
- SCHULL DN, LITSTER AL, ATWELL RB (2007). Tick toxicity in cats caused by *Ixodes* species in Australia: a review of published literature, *Journal of Feline Medicine and Surgery*. **9**. 487-493.
- SLOAN CA (1968). Mortality in sheep due to *Ixodes* species. *Australian Veterinary Journal*. **44**. 527.
- STEEN NA, BARKER SC, ALEWOOD PF (2006). Proteins in the saliva of the Ixodida (ticks): Pharmacological features and biological significance. *Toxicon*. **47**. 1–20.
- STONE BF, COMMINS MA, KEMP DH (1983a). Artificial feeding of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* and collection of paralyzing toxin. *International Journal for Parasitology*. **13**. 447-454.
- STONE BF, NEISH AL, WRIGHT IG (1983b). Tick (*Ixodes holocyclus*) paralysis in the dog – quantitative studies on immunity following artificial infestation with the tick. *Australian Veterinary Journal*. **60**. 65-68.

STONE BF, NEISH AL (1984). Tick-paralysis toxoid : an effective immunizing agent against the toxin of *Ixodes holocyclus*. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*. **62**. 189-191.

TEE SY, FEARY DJ (2012). Suspected tick paralysis (*Ixodes holocyclus*) in a Miniature Horse. *Australian Veterinary Journal*. **90**. 181-185.

WALL R, SHEARER D (1997a). Ectoparasite damage. In *Veterinary Entomology*. London GBR Chapman and Hall. 3-4.

WALL R, SHEARER D (1997b). Myiasis pathology. In *Veterinary Entomology*. London GBR Chapman and Hall. 202.

WALL R, SHEARER D (1997c). Ticks pathology. In *Veterinary Entomology*. London GBR Chapman and Hall. 108-114.

WALL R, SHEARER D (2001a). *Ectoparasite damage*. In *Veterinary Ectoparasites*. Second Edition. London GBR : Blackwell science. 70.

WALL R, SHEARER D (2001b). *Ixodes holocyclus*. In *Veterinary Ectoparasites*. Second Edition. London GBR : Blackwell science. 70.

WEBSTER MC, FISARA P, SARGENT RM (2011). Long-term efficacy of a deltamethrin-impregnated collar for the control of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*, on dogs. *Australian Veterinary Journal*. **89**. 439-443.

WINKEL KD, MIRTSCHEIN P, PEARN J (2006). Twentieth century toxinology and antivenom development in Australia. *Toxicon*. **48**. 738-754.

WRIGHT IG, STONE BF, NEISH AL (1983). Tick (*Ixodes holocyclus*) paralysis in the dog – induction of immunity by injection of toxin. *Australian Veterinary Journal*. **60**. 69-70.

Sites internet :

Queensland Museum. *Paralysis Tick* [en ligne]. Disponible sur :

<http://www.qm.qld.gov.au/Find+out+about/Animals+of+Queensland/Parasites/Human+parasites/Paralysis+tick> (consulté le 18/05/2012).

Australian Veterinary Serum Laboratories. *AVSL Ixodes holocyclus Antivenom* [en ligne]. Disponible sur <http://www.avsl.com.au/paralysisTick.php> (consulté le 18/05/2012).

Summerland Serums. *Paralysis Tick (Ixodes holocyclus) Antivenom* [en ligne]. Disponible sur <http://summerlandserums.com.au/v1/paralysis-tick-antivenom> (consulté le 18/05/2012).

Lowchens Australia. *The Paralysis Tick of Australia, Ixodes holocyclus* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.lowchensaustralia.com/pests/paralysis-tick/> (consulté le 18/05/2012).

Australian Wildlife Conservancy. *Northern Brown Bandicoot* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.australianwildlife.org/> (consulté le 28/10/12).

Carte d'Identité de l'Australie. *Benedicte Multimedia* [en ligne]. Disponible sur : <http://benedicte-multimedia.fr/blog-australie/non-classe/carte-didentite-de-laustralie> (consulté le 28/10/12).