

AVIS

relatif à l'inscription de l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire

5 juin 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS), le 14 octobre 2019 (cf. Annexe 1), afin d'émettre des recommandations relatives à l'opportunité de faire figurer l'encéphalite à tiques (TBE) sur la liste des maladies devant faire l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) à l'autorité sanitaire.

Cette saisine s'inscrit dans le contexte d'une augmentation de l'incidence des cas de TBE dans quelques pays européens (Pays-Bas, Suisse) et, en France, du besoin de connaissances complémentaires pour définir une éventuelle politique de prévention.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire (cf. Annexe 2).

Le présent avis repose sur :

- une analyse de la situation nationale et internationale ;
- une revue de la littérature.

LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS

L'encéphalite à tique (TBE) est une arbovirose causée par le virus TBE (TBEV), appartenant à la famille des *Flaviviridae*.

1 – Données virologiques

La découverte de l'agent causal de la « *Russian Spring Summer Encephalitis* » et du rôle des tiques dans la transmission de la maladie date des années 1930 [1].

En France, le premier cas a été décrit en 1968 chez un garde forestier en Alsace, région qui depuis demeure la zone de plus forte endémie [2].

Le TBEV est un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*. Ce genre, qui comprend un nombre important de virus transmis par des arthropodes, est divisé en 3 groupes : les virus transmis par des tiques (« *tick-borne flaviviruses* » - TBFV), ceux transmis par des moustiques (« *mosquito-borne flaviviruses* » - MBFV) et ceux dont le vecteur n'est pas connu (« *No Known Vector* » - NKV). Parmi les MBFV les plus courants se trouvent le virus de la fièvre jaune, le virus de la dengue, le virus Zika et le virus de l'encéphalite japonaise.

Les TBFV sont eux-mêmes sous-divisés en 2 groupes : un groupe de virus transmis par les tiques des mammifères (« *Mammalian Tick-borne flavivirus* » - M-TBFV), dont fait partie le TBEV, et un autre groupe de virus transmis par les tiques des oiseaux de mer (« *Seabird Tick-borne flavivirus* » - S-TBFV) [3]. Le groupe des M-TBFV comprend plusieurs agents pathogènes humains, anciennement désignés sous le nom de sérocomplexe TBE, parmi lesquels le virus de l'encéphalite à tique (TBEV), le virus de la fièvre hémorragique d'Omsk (OHFV), le virus de Langat (LGTV), le virus de la maladie de la forêt de Kyasanur (KFDV), le virus Powassan (POWV) et le virus Louping ill (LIV). Ces virus sont à l'origine d'infections du système nerveux central, à l'exception des espèces OHFV et KFDV qui causent des fièvres hémorragiques chez l'homme ; ils appartiennent aux agents biologiques de classe 3.

Trois principaux sous-types de TBEV ont été décrits : le sous-type européen (TBEV-Eu) transmis par la tique *Ixodes ricinus* et les sous-types sibérien (TBEV-Sib) et asiatique (TBEV-FE) transmis par la tique *Ixodes persulcatus* [4].

Deux nouveaux sous-types ont été récemment proposés : le sous-type baïkalien (TBEV-Bkl) [5,6] et le sous-type himalayen (TBEV-Him) identifié chez le rongeur sauvage *Marmota himalayana* sur le plateau du Qinghai-Tibet en Chine [7]. Seul le sous-type baïkalien serait impliqué en pathologie humaine, mais la possibilité d'infections humaines à TBEV-Him doit être évaluée [7].

La particule virale infectieuse, mesurant environ 50 nm de diamètre, se compose d'une nucléocapside entourée par une enveloppe lipidique contenant deux sortes de glycoprotéines : E (enveloppe) et M (membrane). La capsidie protéique, formée par l'auto-assemblage de la protéine C, renferme un génome à ARN simple brin, de polarité positive d'environ 11 kilobases (kb) [8,9]. L'organisation génomique du TBEV se caractérise par un cadre de lecture unique flanqué par deux régions non codantes (ou UTR pour *untranslated region*) : une en 5' conservée et de longueur fixe et une en 3' de longueur variable selon la souche virale considérée (31 à 728 nucléotides) [10–12].

Il existe une grande homogénéité de séquence au sein d'un même sous-type avec des variations ne dépassant pas 2,2% au niveau des acides aminés de la protéine E. La variabilité en acides aminés entre les différents sous-types est estimée entre 3,6 et 5% [13].

Le cadre de lecture code une polyprotéine précurseur de 3414 acides aminés qui est ensuite clivée en trois protéines structurales (C, M et E) et sept protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, and NS5) par des protéases virales et cellulaires.

La protéine E est impliquée dans la fixation aux récepteurs cellulaires, non encore identifiés à ce jour, et dans l'entrée du virus dans ses cellules cibles. Elle représente également une cible privilégiée de la réponse immunitaire humorale. La protéine M sert de protéine chaperonne à la protéine E, assurant ainsi un repliement et une conformation corrects de cette dernière.

À la surface des virions matures et infectieux, les protéines E se regroupent sous forme de dimères orientés tête-bêche et flottant à la surface des particules virales. Les virions immatures, non infectieux, contiennent un précurseur de la protéine M (prM) qui est ensuite clivé en protéine M lors de l'excrétion des particules virales néo-synthétisées de la cellule-hôte [10–12]

Les protéines non structurales du virus assurent diverses activités dont des activités enzymatiques. La protéine NS1 est une glycoprotéine présente dans le cytoplasme ou associée au système membranaire de la cellule infectée. Lorsqu'elle est sécrétée par la cellule infectée, elle est très immunogène. Elle est considérée comme une sorte d'antigène soluble chez de nombreux flavivirus dont le TBEV. Sous sa forme soluble, elle induit une réponse immune protectrice et exerce un effet immunomodulateur.

Les protéines NS2A et NS2B interviennent dans la formation du complexe protéase. La protéine NS3 est multi-fonctionnelle (activités protéase, hélicase et NATPase). Les protéines NS4A, NS4B et NS5 forment le complexe polymérase ARN-dépendante [10–12].

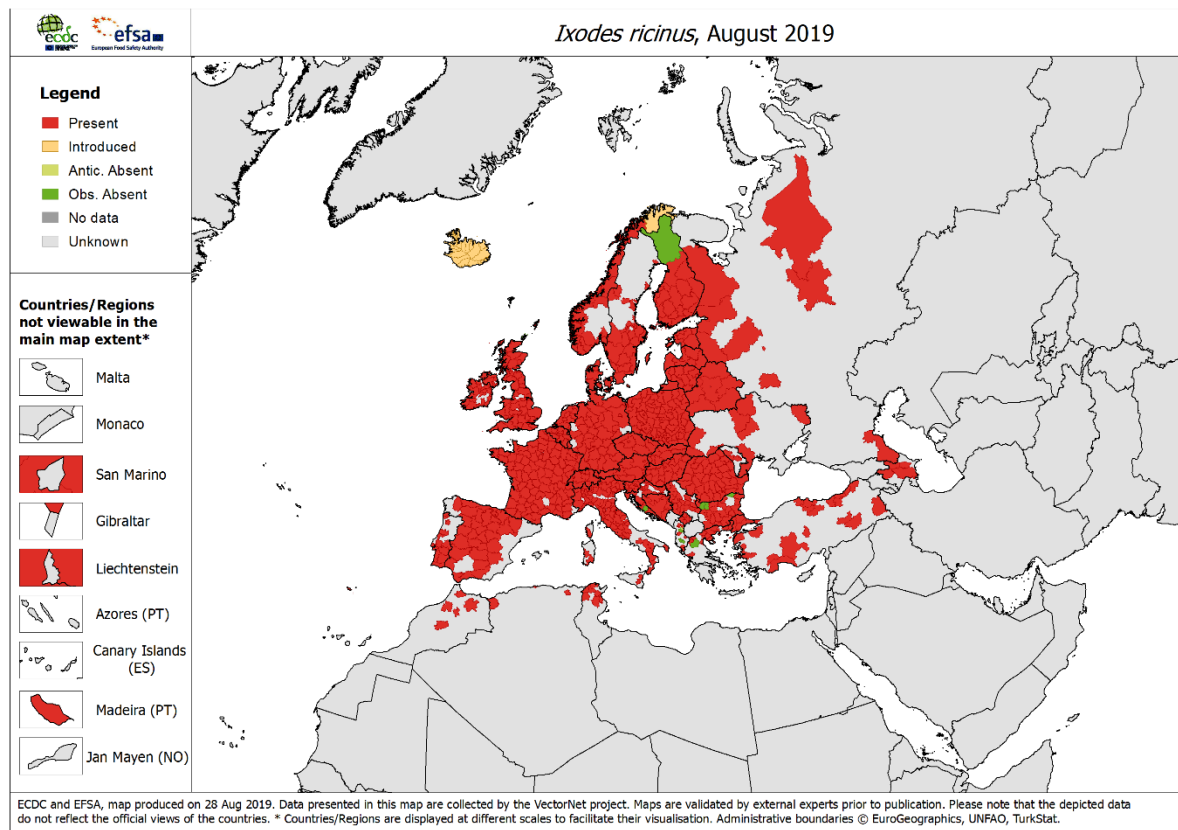
2 – Cycle de transmission

Le TBEV circule dans une vaste région qui s'étend du nord de l'Asie à l'Europe. Il y circule entre son vecteur, la tique dure du genre *Ixodes*, et de petits mammifères qui constituent le réservoir. Ils constituent les acteurs majeurs de cette pathologie vectorielle.

Le vecteur

Le vecteur est *I. ricinus* en Europe et *I. persulcatus* en Asie, avec une zone de superposition des deux espèces dans les pays Baltes, une partie de la Finlande et en Biélorussie (cf. carte de l'ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control - ci-après) [14,15].

Carte de l'Europe et des pays du bassin méditerranéen représentant la distribution connue d'*I. ricinus* en 2019. (Source ECDC : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-july-2019>)



Le développement de la tique dure *Ixodes* se caractérise par trois stades : larve, nymphe et adulte. Le cycle complet s'étend sur environ deux ans dans la nature [16]. Le repas sanguin, unique pour chaque stade, est particulièrement long, de 3 à 10 jours selon les stades, et la spoliation sanguine peut être importante [17]. Cette tique observe une diapause hivernale et sa période d'activité se situe entre mars et octobre selon les conditions environnementales. Par exemple, la variation climatique modifie le comportement des tiques en augmentant leur durée d'activité. Très sensible à la dessiccation, la tique *Ixodes* est retrouvée dans des zones géographiques où l'hygrométrie est importante, notamment dans des zones forestières à arbres à feuilles caduques ou mixtes. Bien que toutes les stades puissent être infectées, ce sont les nymphes qui sont le plus à risque pour l'homme car ce sont les plus abondantes dans l'environnement. Du fait de leur petite taille par rapport aux femelles, elles sont aussi moins facilement repérées. Elles piquent principalement la partie basse du corps chez l'homme quand elles se trouvent à l'affût sur la végétation [18].

En Asie, une autre tique dure *Haemaphysalis concinna* a été décrite comme compétente pour le TBEV. Elle est la troisième tique la plus abondante lors des collectes de tiques sur la végétation en Europe centrale. Elle est aussi présente en France, surtout dans l'ouest [19].

De même, la tique *Dermacentor reticulatus* a une répartition étendue en Europe. Elle est aussi décrite dans le maintien de la circulation du TBEV chez les animaux domestiques et le gibier. Elle pique plus rarement l'homme. C'est la deuxième tique la plus répandue dans l'environnement [20].

Les hôtes

La tique du complexe *Ixodes ricinus* est une tique exophile et télotrope qui se nourrit sur une grande variété d'hôtes tous susceptibles d'héberger le TBEV.

Les petits rongeurs *Apodemus flavicollis*, *Myodes glareolus* et *Clethrionomys glareolus* sont des hôtes très importants pour les larves et les nymphes d'*Ixodes* et développent des virémies très

élevées [21]. Du fait de leur taux de reproductivité et de leur durée de vie courte, les rongeurs constituent une population d'animaux naïfs pour une circulation efficace du virus dans l'environnement et pour les repas sanguins des larves et des nymphes [20].

De même les hérissons fortement infestés par les tiques constituent un animal privilégié pour le « co-feeding » des tiques (cf. paragraphe page 4) et donc la transmission du virus [20].

Les grands vertébrés, comme les sangliers et les renards, jouent un rôle important dans la dissémination du virus. Les oiseaux sont également responsables de la dissémination des tiques sur de longues distances et sont très fortement suspectés de disséminer également les pathogènes qu'ils hébergent, dont le virus TBE [22,23]. Les cervidés et les chevreuils sont des hôtes essentiels pour les tiques adultes compte tenu du volume de sang pris par ces tiques. La densité en tiques est corrélée à celle des cervidés. Il est probable que cela retentit aussi sur la circulation du virus dans l'environnement [24]. Une étude récente réalisée en Norvège montre que le suivi de la séroprévalence chez les cervidés pourrait être utilisé comme marqueur pour évaluer la fréquence du virus dans certaines zones géographiques [25].

Des animaux domestiques peuvent présenter des manifestations cliniques associées au TBEV comme les chiens, les chevaux, les moutons et les chèvres [20]. L'homme n'est qu'un hôte accidentel et une impasse pour l'agent infectieux.

Le cycle biologique de la tique *Ixodes ricinus* est résumé dans la figure ci-dessous adaptée de H. Mehlhorn (2001) [17].

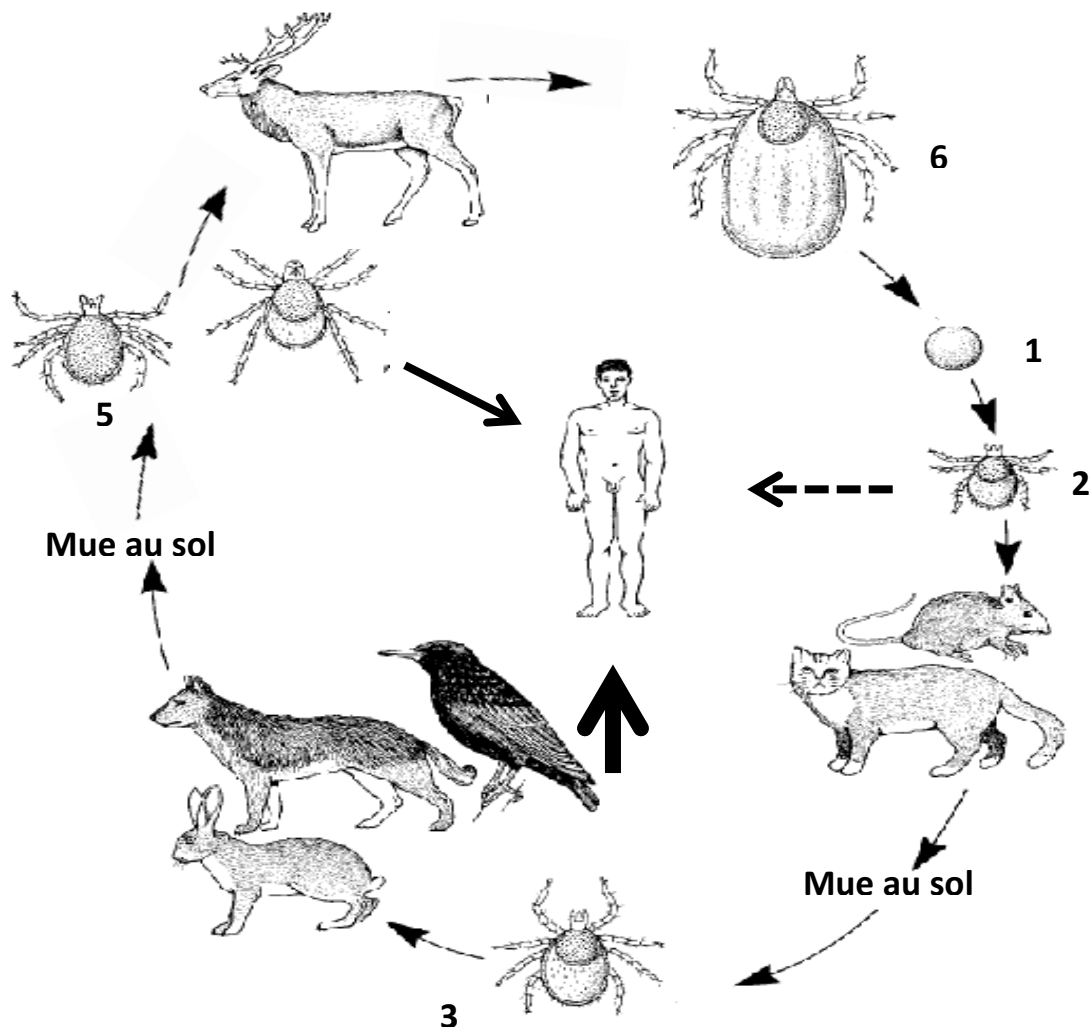


Figure 1 : Le cycle de vie d'une tique dure triphasique, télotrope (ex. *Ixodes ricinus*).

(1) œufs pondus par les femelles, qui donnent des larves hexapodes (2). Ces larves se nourrissent sur des petits mammifères pendant 3 jours environ, puis se laissent tomber au sol pour muer. Apparaissent les

nymphes octopodes (3), qui se nourrissent également sur des mammifères ou des oiseaux pendant environ 5 jours. Elles se laissent à leur tour tomber au sol pour muer et se transformer en adulte. La recherche d'un dernier hôte s'effectue. C'est le plus souvent sur des grands mammifères comme des cervidés que les femelles (4,6) vont se nourrir car la spoliation sanguine est importante avec un repas sanguin d'environ 10 jours. Les mâles (5) se nourrissent peu ou pas mais sont retrouvés sur les hôtes pour l'accouplement. L'homme n'est qu'un hôte accidentel, particulièrement piqué par les nymphes, plus rarement par les adultes qui se trouvent en quantité moins importante dans l'environnement ; l'homme est rarement piqué par les larves qui se trouvent agrégées sur le site de ponte des femelles (d'après Mehlhorn).

Transmission du TBEV

Les tiques acquièrent le virus lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré en phase de virémie et le transmettent à un autre hôte lors du repas suivant. La virémie de l'hôte ne dure que quelques jours, mais les tiques restent infectées toute leur vie, représentant ainsi le principal réservoir de ce virus. Les tiques porteuses de virus sont l'objet de modifications comportementales et se trouvent plus à l'affût en quête d'un hôte [20].

Le TBEV est transmis dès le début de la piqûre car il est déjà présent dans les glandes salivaires au début du repas sanguin [26]. La salive de tique augmente la virulence du virus et facilite sa transmission [27].

En zone endémique, 0,1 à 5% des tiques sont infectées en Europe [28] et 4 à 39% en Asie [14]. En Europe, les prévalences du TBEV dans les tiques *I. ricinus* varient généralement de 0,1 à 1,2% selon les pays, les zones étudiées et les stases de tiques analysées.

En France, l'isolement du virus en Alsace a été réalisé en 1971 [29]. Une étude récente montre des prévalences qui varient entre 0,6 et 2,1% pour les tiques adultes et entre 0,02% et 0,36% pour les nymphes [30]. Peu d'études ont été réalisées en France sur la présence de ce pathogène dans les tiques. L'infection humaine est saisonnière avec un pic de fréquence au printemps et en été, lié à l'activité des tiques vectrices.

Au total, le TBEV a la particularité de circuler entre la tique et son hôte et dans la population de tiques par différents processus [20,31] :

- chez l'homme :
 - par piqûre de tique *Ixodes* : c'est le mode le plus fréquent ;
 - par la consommation de lait ou de produits à base de lait cru dérivés d'animaux virémiques, chèvres notamment [32]. Cette modalité reste rare (1%) par rapport à la transmission vectorielle ;
- chez les animaux : cervidés, renards, rongeurs, suidés, oiseaux passereaux... : par piqûre de tique principalement. Chez les rongeurs, *Myodes rutilus* notamment, il existe une transmission verticale de la femelle à sa descendance. Dans les foyers naturels, ce phénomène expliquerait la persistance à long terme du TBEV chez les hôtes mammifères en l'absence de tiques [31].
- chez les tiques :
 - par transmission trans-ovarienne : de la femelle à sa descendance ;
 - par transmission transtasiale : une tique qui s'infecte à la stase larvaire, le demeure toute sa vie jusqu'à la stase adulte; le virus n'est donc pas affecté par le processus de mue ;
 - par co-repas (« co-feeding »), le virus pouvant se transmettre d'une tique infectée à une tique saine lors du repas sanguin sur un hôte en l'absence de virémie chez celui-ci, à condition que la tique infectée et la tique non infectée soient fixées à peu de distance l'une de l'autre ;
 - par transmission sexuelle : le mâle peut transmettre à la femelle dans 10 % des accouplements.

Le virus persiste donc dans l'environnement selon différents mécanismes de transmission et par un cycle zoonotique avec des conditions abiotiques (température et humidité notamment) et

biotiques (animaux réservoirs et tiques). En général, le pic d'incidence des infections humaines coïncide avec les pics d'activité des tiques, c'est-à-dire pour *I. ricinus* de mars à juin puis de septembre à novembre. L'activité est cependant modulée par les conditions climatiques [14]. D'autre part, en zone endémique pour le virus, on observe des micro foyers naturels, la distribution du virus n'étant pas homogène au sein d'une population de tiques dans un environnement donné, *a contrario* de la bactérie de la borréliose de Lyme [4].

3 - Epidémiologie de l'Encéphalite à tiques (TBE) en France et dans les autres pays

La répartition géographique du virus est superposable à celle des vecteurs *I. ricinus* et *I. persulcatus*. Elle présente la particularité d'être distribuée en *micro-foyers*. Au sein d'un pays ou d'une région, certaines zones présentent plus de risques que d'autres (cf. carte de l'ECDC, page 3).

En Europe

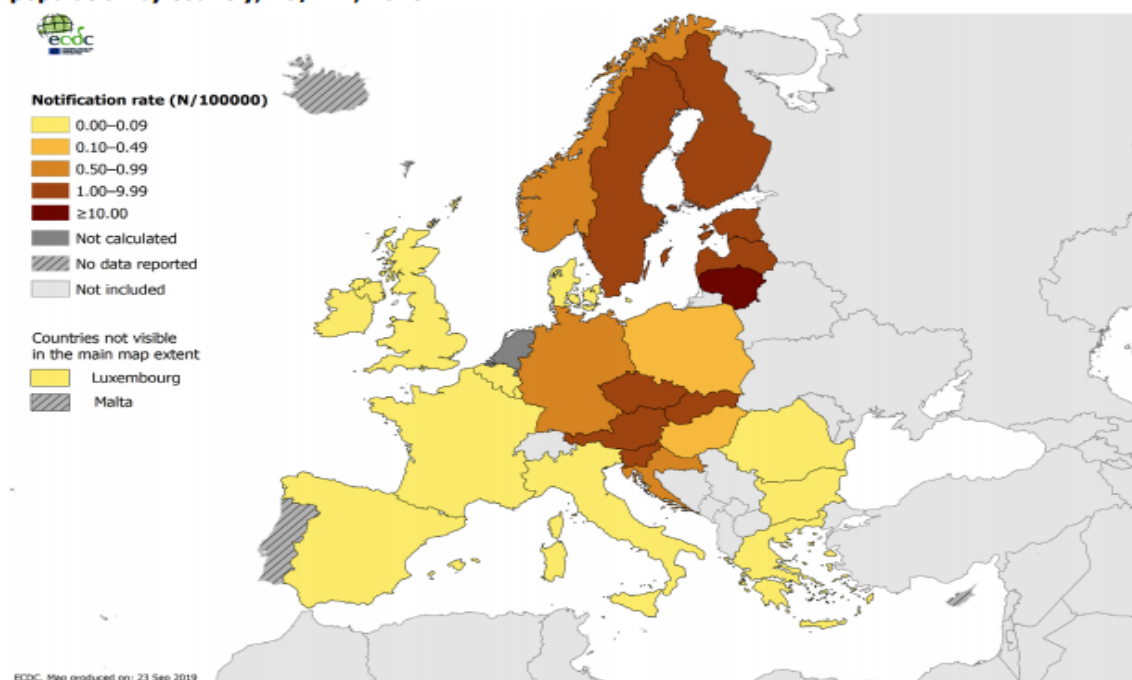
La situation est hétérogène selon les pays et à l'intérieur des pays, en fonction notamment de l'influence des politiques vaccinales et des activités humaines. En effet, l'exposition humaine varie quantitativement selon l'importance des activités agricoles au sens large (travail, culture, cueillettes) que ce soit en milieu rural ou en milieu forestier. Le pays rapportant la plus forte incidence est la République tchèque où la vaccination est obligatoire mais non remboursée. La Suisse est également un pays à très forte endémie pour les infections à TBEV (cf. infra). L'incidence des infections à TBEV au sein d'un pays peut varier fortement d'une région à l'autre ; ce fractionnement territorial est particulièrement observé en Allemagne, en République tchèque, en Pologne et en Autriche. Cet aspect de « patchwork » est susceptible d'évolution dans le temps : en Allemagne, de nouvelles zones géographiques voient leur incidence de cas humains augmenter tandis qu'elle diminue dans d'autres moins nombreux.

L'évolution en Autriche est contenue depuis 2014 en raison de la forte couverture vaccinale. *A contrario*, en république tchèque, l'absence de financement de la vaccination rend inefficace les recommandations comme en témoigne l'incidence très élevée. La Suisse a enregistré une très forte hausse du nombre de cas depuis 2018 : cette « explosion » a conduit le gouvernement helvétique à prendre un certain nombre de mesures sanitaires¹, en particulier la recommandation de vaccination pour les personnes exposées aux tiques dans tous les cantons sauf Genève). Les effets de ces mesures pourront être évalués dans les prochaines années.

La situation en Europe n'est pas figée. On constate l'émergence de nouvelles zones à risque ou de nouveaux foyers, notamment en Allemagne et en Suisse. L'augmentation est également jugée « majeure » en Suède. Les Pays-Bas et le Royaume-Uni présentent la particularité d'avoir enregistré des premiers cas humains, respectivement en 2016 et en 2019.

¹ Site de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) Suisse : <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/news/news-04-02-2019.html>

Figure 1. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis case notification rate per 100 000 population by country, EU/EEA, 2018



Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, the Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom

Source ECDC, TBE-annual-epidemiological-report-2018.pdf [33].

En France

Comparée à d'autres pays européens, la France est un pays à faible incidence de la TBE à ce jour. En pratique, le diagnostic est évoqué principalement dans les zones connues de circulation du virus ou pour des patients revenant d'un voyage dans un pays « à risque ». Il est donc difficile de savoir si le virus circule en dehors des foyers « historiques » en Alsace.

En Alsace, l'infection à TBEV est bien connue des médecins, et sans doute plus facilement repérée que dans les autres régions. Cette zone « à risque », présente le même caractère hétérogène que les zones endémiques d'autres pays, avec des cantons peu impactés, et des zones forestières précises et limitées connues comme des « hot spots » du virus.

Les travaux de l'équipe alsacienne² ont contribué à une meilleure connaissance de la maladie et à une amélioration du diagnostic. Une tendance à l'augmentation de l'incidence a ainsi été observée avec le recensement de 64 cas de 1968 à 2003 *versus* 54 cas sur la seule période 2013-2016 et la mise en évidence d'une épidémie en juin 2016 au cours de laquelle 26 cas ont été identifiés [34].

En dehors de l'Alsace, quelques situations de circulation virale plus faible, ou plus faiblement reconnue, sont à mentionner. Ainsi, des cas sporadiques sont rapportés de manière irrégulière dans l'arc alpin, en particulier en Haute Savoie depuis 2003 (Source : Santé publique France).

En 2017, un premier cas a été diagnostiqué dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, avec une exposition possible aux piqûres de tiques dans un massif forestier situé à la limite de la Loire et du Puy de Dôme (région du Livradois-Forez). La même année, un diagnostic d'infection à TBEV a été établi chez un enfant résidant dans une autre région de France mais qui avait séjourné quelques jours à proximité du même massif forestier [35]. En 2018, un troisième cas a été diagnostiqué qui résidait dans la même zone. Ces 3 cas, avec une exposition géographique identique mais dispersés dans le temps, suggèrent fortement que le virus circule de manière

² Equipe alsacienne : Y Hansmann (CHU de Strasbourg), P Kieffer (Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud Alsace), M Martinot (CH de Colmar), A Velay (CHU de Strasbourg)

pérenne (même si saisonnière) dans cette zone. Cette découverte est en faveur de la promotion d'une recherche élargie d'infections à TBEV dans les autres massifs de la région.

Enfin, en mai 2020, un épisode de cas groupés d'infections par le virus TBEV a été mis en évidence dans le département de l'Ain, situé en dehors de la zone historiquement connue de circulation du virus³. A la date du 28 mai, sur 26 cas officiellement recensés, 10 cas ont été confirmés biologiquement et 16 sont en cours d'investigation. Cet épisode présentait la particularité d'avoir commencé pendant la période de confinement de la population en réponse à l'épidémie de COVID-19, période peu favorable à l'acquisition d'infections transmises par les tiques en raison de la restriction des mouvements des personnes en dehors de leurs domiciles. L'hypothèse retenue à l'origine de la contamination des cas est la consommation de fromages au lait cru produits par la même exploitation agricole. Des mesures de gestion ont été prises en urgence sous la forme de retrait et rappel des fromages commercialisés, et arrêt de la vente des fromages en cours de production ; les investigations se poursuivent. Il s'agit du premier cluster identifié dans l'Ain, et du premier lié à la consommation de produits laitiers au lait cru en France.

4 - Facteurs pouvant modifier la situation de l'infection à TBEV en France

Plusieurs facteurs pouvant modifier l'incidence de la TBE en France sont identifiés :

1. l'augmentation de la population des tiques du genre *Ixodes* depuis plusieurs années ;
2. les modifications climatiques pouvant favoriser l'augmentation des populations de rongeurs, réservoir majeur de cette zoonose, Les changements du climat et des écosystèmes contribuent à la distribution du virus et à sa persistance sous forme de micro foyers [36] ;
3. l'augmentation significative des populations de cervidés en l'absence de prédateurs (cf. site de Office Français de la Biodiversité - ex ONCSF⁴) ;
4. les modifications des écosystèmes forestiers favorables aux tiques et aux rongeurs : la modification de la gestion forestière (arbres tombés au sol non exploités, tas de branches non éliminés, ...), ainsi que la déforestation et l'aforestation locales jouent aussi un rôle important [37] ;
5. les oiseaux responsables de la dissémination des tiques sur de longues distances et des pathogènes associés [38-40] ;
6. les changements socio-économiques qui peuvent faire émerger les infections à TBEV chez l'homme [41]. L'anthropisation des écosystèmes expliquent donc en partie l'augmentation des maladies à tiques dont l'infection à TBEV.

5 - Aspects cliniques, pronostiques, curatifs et préventifs

L'infection à TBEV peut être asymptomatique. Au vu de la séroprévalence et de l'incidence des infections symptomatiques diagnostiquées, ces formes asymptomatiques semblent majoritaires, estimées à 70 - 98 % des cas [11]. Le rôle épidémiologique des formes asymptomatiques apparaît important pour délimiter les zones de circulation du virus, mais non « pertinentes » sur le plan médical ou comme réservoir, l'homme restant un hôte accidentel du virus.

La période d'incubation dure de 2 à 28 jours après la piqûre par la tique causale [4]. Dans environ la moitié des cas diagnostiqués, l'infection commence par une phase avec des signes non spécifiques à type de tableau pseudo-grippal (fièvre, céphalées, arthro-myalgies). Après une période sans fièvre qui dure 2 à 8 jours, peuvent survenir dans une proportion de l'ordre de 30% des manifestations neurologiques. Les signes neurologiques qui y sont associées sont variables et ne présentent pas de caractère spécifique. Leur spectre peut aller de troubles neurologiques divers frustes à des troubles de la conscience (ralentissement psychomoteur, troubles de l'équilibre, syndrome cérébelleux, troubles phasiques, tremblements, ...). Les déficits moteurs

³ Cf. Communiqué de presse du 28 mai 2020 de la préfecture de l'Ain et de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes.

⁴ Depuis le 1er janvier 2020, l'Agence française pour la biodiversité et l'Office national de la chasse et de la faune sauvage sont regroupés au sein du nouvel Office français de la biodiversité, Site Internet : <https://ofb.gouv.fr/>

sont possibles mais rares. Le tableau peut aussi se résumer à un syndrome méningé fébrile [2,11,42,43]. D'autres tableaux ont plus rarement été décrits : atteintes radiculaires isolées notamment avec atteinte des paires crâniennes (paralysie faciale, atteinte oculomotrice...), myélite, encéphalomyélite correspondant à des cas sévères.

Au cours de la phase neurologique, la ponction lombaire montre dans la grande majorité des cas une pléiocytose, à prédominance préférentiellement lymphocytaire, mais des formules panachées, voire neutrophiliques, et des leucorachies faibles (inférieure à 10 leucocytes /mm³) sont possibles. La glycorachie est normale et la protéinorachie augmentée.

En pratique, les signes cliniques d'appel devant faire évoquer une infection à TBEV peuvent se résumer de la façon suivante : syndrome pseudo-grippal se manifestant par des céphalées, des arthromyalgies et de la fièvre (sans toux), des signes méningés, un tableau de méningo-encéphalite. Il n'y a pas de tableau clinique plus spécifique qui justifie une recherche systématique d'une infection à TBEV.

L'imagerie cérébrale n'apporte pas d'argument dans le cadre du diagnostic étiologique, dans la mesure où il n'y a pas de lésions caractéristiques de la TBE et les anomalies sont globalement plutôt rares, évaluées à 18 % au cours des formes encéphalitiques [11].

En revanche, en période d'activité des tiques, l'identification d'une situation à risque comme l'existence d'une piqûre de tique dans les 4 semaines précédant le début des symptômes (identifiée en moyenne dans 50 % des cas) représente un argument important orientant vers ce diagnostic. A défaut, un facteur d'exposition en zone d'endémie peut être suffisant pour évoquer le diagnostic, ce qui implique une bonne connaissance des zones à risque. Un tableau clinique évocateur, comme une évolution biphasique avec une première phase « pseudo-grippale » et des signes neuro-méningés dans un deuxième temps, est également un élément d'orientation.

Il n'y a pas de traitement curatif et l'évolution est le plus souvent favorable spontanément. Néanmoins un traitement symptomatique est nécessaire pour les formes les plus sévères. Un diagnostic précoce permet l'arrêt des traitements antibiotiques et antiviraux potentiellement toxiques (notamment amoxicilline et aciclovir) débutés devant toute méningoencéphalite infectieuse sans cause identifiée.

Le pronostic et la récupération dépendent surtout de la gravité du tableau initial. Des facteurs pronostiques des formes sévères ont pu être identifiés : sous-type viral (pronostic plus sévère pour les formes extrême-orientales), âge avancé, intensité de la réaction inflammatoire initiale et faible taux d'anticorps au moment du diagnostic [44].

Il est décrit l'existence de signes persistants à type d'encéphalopathie post-infectieuse. La fréquence de cette entité est difficile à établir avec certitude en l'absence de critères diagnostiques stricts. Certaines publications avancent jusqu'à 50 % de séquelles dans les suites d'une infection à TBEV avec expression neuroméningée [45]. Cette fréquence ne semble toutefois pas correspondre à l'expérience alsacienne [34]. Cependant les symptômes décrits ne sont pas d'une grande spécificité. En effet il peut s'agir de troubles psychiatriques, de troubles cognitifs, d'une fatigabilité, dont il est parfois difficile d'établir avec certitude un lien de causalité avec l'infection initiale. Le suivi systématique des patients permet cependant d'affirmer que l'évolution peut être régressive en quelques jours dans les meilleurs des cas ou peut prendre plus de temps. Parfois des délais de plusieurs mois sont nécessaires à la récupération *ad integrum*. Enfin, au cours des formes les plus sévères, des séquelles neurologiques diverses peuvent persister [46]. La létalité est faible, inférieure à 4 %.

Le traitement préventif repose sur la lutte contre les tiques, le port de vêtements adaptés et les répulsifs. Contrairement à la borréliose de Lyme, le retrait précoce de la tique piqueuse ne permet pas une prévention efficace car le virus est présent dans les glandes salivaires dès le début du repas sanguin de la tique. Il n'y a donc pas de délai dans la transmission du virus [26].

La vaccination (deux vaccins sont disponibles en France) est un moyen efficace de prévention mais ses indications ne sont pas clairement établies en France. L'ensemble des données exposées ci-dessus amène à se questionner sur l'intérêt de la vaccination qui est pratiquée de façon générale en Autriche et qui a largement contribué à faire baisser l'incidence de l'infection

dans ce pays. La vaccination en France reste à ce jour uniquement recommandée pour les personnes voyageant dans les pays à forte endémie, y compris en Europe. L'existence de cette possibilité de prévention primaire efficace rend nécessaire une meilleure connaissance de l'épidémiologie et du retentissement de la maladie pour adapter si nécessaire les recommandations vaccinales.

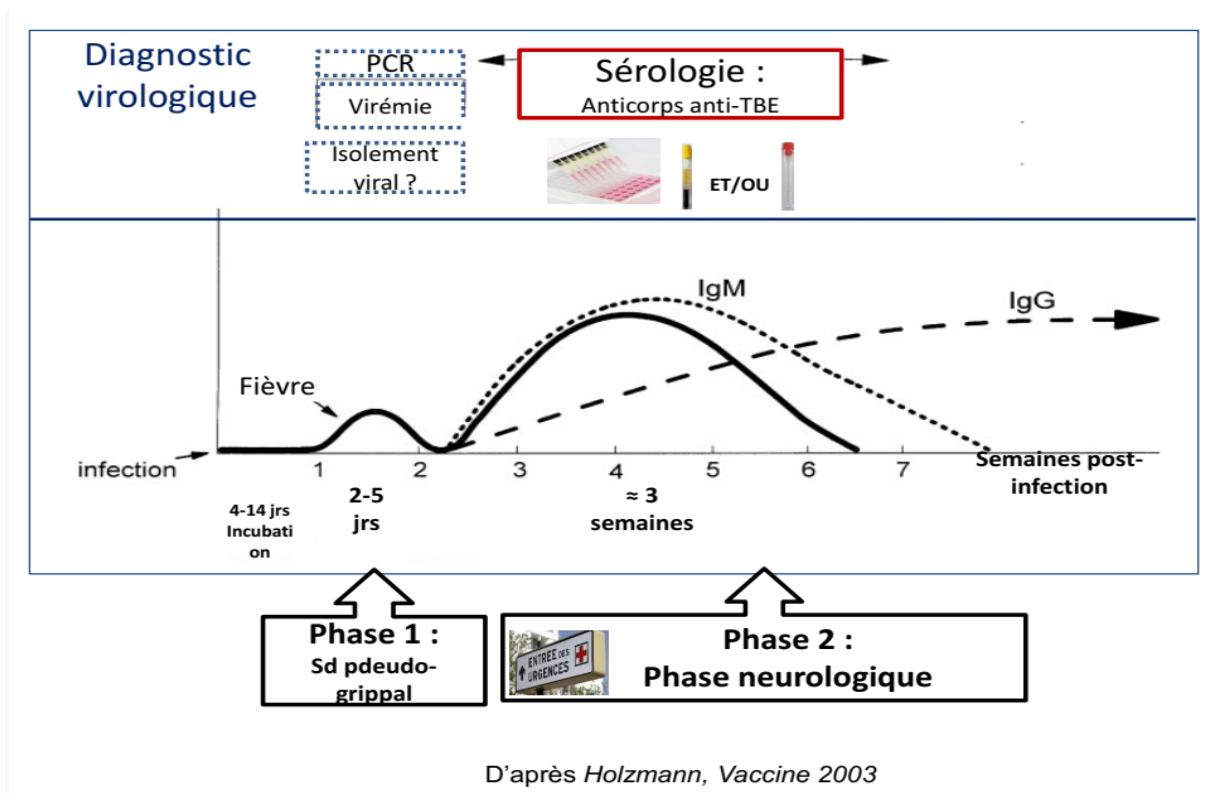
6 – Diagnostic virologique

Le TBEV appartient à la famille des *Flaviviridae* et fait partie du complexe des « tick-borne flavivirus » (flavivirus transmis par des tiques). La famille des *Flaviviridae* présente une grande homogénéité antigénique avec une variabilité de 6 % sur l'ensemble du génome, génératrice de réactions croisées en sérologie.

Cinétique des marqueurs biologiques de l'infection

La première phase de l'infection coïncide avec la phase virémique de l'infection (passage et réplication du virus dans le compartiment sanguin). Au terme de cette première phase, une amélioration peut survenir, mais certains patients évoluent vers la phase neurologique de l'infection sans régression de l'asthénie ni des céphalées [34].

L'apparition de la réponse humorale (IgM puis IgG) coïncide avec le début de la phase neurologique. Les anticorps anti-TBEV de classe IgM peuvent être détectables plusieurs mois après l'infection et les anticorps de classe IgG peuvent persister toute la vie de l'individu. Les IgM anti-TBEV sont décelables dans le LCS environ 10 jours après le début de l'infection (cf. figure ci-dessous adaptée de H Holzmann) [47].



Place des outils moléculaires (RT-PCR) dans le diagnostic de l'infection

L'amplification du génome viral par RT-PCR en temps réel permet d'établir un diagnostic spécifique de l'infection par le TBEV [48,49].

Le génome viral est détectable dans les prélèvements sanguins par RT-PCR à l'apparition des signes pseudo-grippaux, la virémie durant en moyenne 5 jours [50]. La réponse humorale, avec tout d'abord les IgM puis les IgG, apparaît vers la fin de la virémie. Au moment de l'apparition des manifestations neurologiques, le virus est rarement détectable dans le sang et la détection des anticorps spécifiques permet le plus souvent le diagnostic biologique [43,49-53].

Le génome viral a parfois été détecté sur des biopsies cérébrales *post-mortem* [54]. Quelques équipes ont suggéré une possible élimination virale urinaire, mais ces résultats issus de quelques « case report » doivent être confirmés [55,56].

Place de la sérologie dans le diagnostic de l'infection

L'essentiel des tests sérologiques utilisés de nos jours repose sur des techniques ELISA (« maison » ou commerciales). Cependant dans certains pays européens, des laboratoires ont toujours recours à des tests d'inhibition d'hémagglutination.

Plusieurs trousse ELISA marquées CE, permettant la détection des IgM et des IgG anti-TBEV, sont disponibles dans le commerce. Elles utilisent le plus souvent du virus entier inactivé de sous-types européen (souche Neudorf, souche Karlsruhe), sibérien (souche Moscow) ou asiatique (souche Sofjin) [57]. Certaines trousse sérologiques ont fait l'objet d'une évaluation dans des études européennes, du fait de contrôles externes de qualité ou d'échantillonnage des patients. Ces trousse sont très performantes en termes de sensibilité. Pour les IgM comme pour les IgG, il existe une bonne concordance des résultats fournis par ces différentes trousse, même dans le cas où elles utilisent du virus complet [57-61]. Pour les IgG, l'utilisation de virus entier est à l'origine d'importantes réactivités croisées avec d'autres flavivirus (fièvre jaune, dengue, West Nile...).

Peu de trousse permettent actuellement la détection d'anticorps de classe IgM dans le LCS. Il est toujours possible de rechercher une synthèse intrathécale mais la conférence de consensus de 2017 considère qu'elle n'est pas utile pour le diagnostic courant. Elle serait utile uniquement pour les patients avec un antécédent documenté de vaccination anti-TBEV qui développeraient une TBE du fait, dans ce contexte, d'une apparition retardée de la réponse IgM et d'une ascension rapide des IgG dans le sérum [43].

Les recommandations émises à l'échelon européen en 2017 recommandent une interprétation prudente pour les patients vivant ou ayant voyagé dans une zone de co-circulation de différents flavivirus ou vaccinés récemment contre la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise ou l'encéphalite à tiques. Dès lors, il est nécessaire de procéder à des techniques de séroneutralisation qui sont plus complexes à réaliser mais qui sont hautement spécifiques. Il existe des techniques de séroneutralisation qui utilisent des pseudo-particules virales.

La détection des anticorps anti-TBEV de classes IgM et IgG dans le sérum par ELISA est la méthode de choix pour le diagnostic de TBE. Dans les zones de co-circulation avérée d'autres flavivirus pathogènes (fièvre jaune, dengue, West Nile virus), le test de neutralisation du virus doit être utilisé pour évaluer l'immunité spécifique contre le TBEV [43].

Critères européens de définition des cas confirmés ou probables de TBE

En 2012, des critères européens de définition des cas probables et confirmés d'infection à TBEV ont été établis afin d'uniformiser la notification des cas au niveau européen (cf. Annexe 3 du document). Ils allient des critères cliniques et des critères biologiques. La conférence de consensus de 2017 ajoute à ces critères la recherche d'un facteur d'exposition [43].

7 - Surveillance actuelle des TBE

En France

Les cas identifiés en France sont notifiés à l'ECDC en vertu de la directive zoonoses (Directive 2003/99/CE).

La surveillance est assurée par le CNR des arbovirus depuis 2012 à partir des cas diagnostiqués ou confirmés au CNR. Cette surveillance concerne des diagnostics directement adressés au CNR, et des cas diagnostiqués par l'équipe alsacienne². Vingt-cinq cas ont ainsi été identifiés sur le territoire national durant l'année 2018.

Des données complémentaires sont disponibles en France, sans s'apparenter *sensu stricto* à une surveillance :

- Une enquête de séroprévalence a été réalisée par la Mutuelle Sociale Agricole en 2003. Cette enquête a porté sur des affiliés de la MSA travaillant en forêt dans le Grand Est de la France, c'est-à-dire des personnes parmi les plus exposées aux tiques et potentiellement au virus. Parmi 2 975 personnes testées, 3,4% avaient des anticorps anti-TBEV ; en Alsace, cette séroprévalence atteignait 5,5% [62]. Cette étude est actuellement renouvelée et des résultats actualisés devraient être publiés en 2021.
- Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI) permet d'explorer les cas hospitalisés d'infection par le TBEV (Données non publiées. Source : Santé publique France). Sur la période 2007-2015, le PMSI a permis d'identifier 112 patients hospitalisés (environ 12 cas par an) ; 33 % de ces cas ont été recensés en Alsace. Un décès a été recensé sans confirmation de la relation de cause à effet avec la TBE. Cette source de données souffre de l'absence de définition de cas et d'un délai significatif d'obtention des données.
- Les dispositifs de surveillance implémentés dans les laboratoires centralisateurs (Eurofins et Cerba) ont effectué 1487 sérologies anti-TBEV sur la période allant de 2013 à 2016. Vingt-cinq patients (dont 5 en Alsace) avaient des anticorps, soit une moyenne de 6 cas par an.
- Enfin, des études ponctuelles ont été réalisées sur les encéphalites infectieuses en France. En 2007, ces études ont permis d'identifier trois cas [63]. Sur la période de 2016 à 2018, elles ont permis de recenser 23 cas (6 % du nombre total), dont 2 possiblement importés [64].

La prise en compte de l'ensemble de ces données est en faveur d'une faible incidence apparente de la TBE en France par rapport à celle rapportée en Europe de l'Est et du Nord, et souligne une sous-estimation probable. Cette situation pourrait s'expliquer en partie par le fait que certains patients n'ont pas recours aux soins et surtout que la démarche diagnostique étiologique est incomplète dans certaines zones. Ainsi, sur une série de 349 TBE recensées entre 2016 et 2018, le diagnostic virologique de TBE n'a pas été demandé dans 85 % des cas [64].

En Europe

L'épidémiologie européenne fait l'objet d'une surveillance coordonnée par l'ECDC qui a produit un rapport technique en 2012 [65] et qui édite chaque année un rapport de situation. Ces rapports sont nourris par les 28 États membres de l'UE et la zone économique « euro ». À cela s'ajoutent les données produites par la Suisse, indépendamment du rapport de l'ECDC [33].

Les infections à TBEV doivent être notifiées annuellement à l'ECDC au regard de la directive européenne 2003/99/CE. Cette notification repose cependant sur des systèmes de surveillance hétérogènes en Europe : ainsi, les infections à TBEV sont à déclaration obligatoire dans 18 pays et la surveillance repose sur un CNR dans 6 pays (Belgique, Danemark, France, Luxembourg, Pays-Bas, Royaume-Uni).

Ces notifications reposent sur une définition de cas européenne comprenant des critères épidémiologiques, cliniques et biologiques (cf. Annexe 3).

8 - Critères pris en compte pour justifier la surveillance d'une maladie par la DO

En 1999, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a défini des critères principaux de santé publique et de faisabilité pour inscrire une maladie sur la liste de celles soumises à DO [66].

Le HCSP a examiné ces critères au regard des caractéristiques des infections à TBEV.

Critères principaux de santé publique

- *Maladie pouvant nécessiter une intervention locale, régionale ou nationale urgente.* : notamment si un cas est constaté dans une zone indemne, si une recrudescence des cas est observée dans une zone déjà affectée, ou lors de la survenue de cas groupés liés à la consommation de produits laitiers au lait cru (retrait-rappel du produit).

- *Maladie pour laquelle une évaluation est nécessaire du fait de la mise en œuvre par les pouvoirs publics d'un programme de lutte ou de prévention* : la TBE est une maladie pour laquelle une évaluation de la situation est nécessaire pour définir un éventuel programme de prévention via la lutte contre les piqûres de tiques et éventuellement la vaccination.
- *Gravité de la maladie* : les infections à TBEV peuvent être graves avec des risques de séquelles et une létalité non nulle (quoique faible).
- *Besoin de connaissance de la maladie en raison du caractère émergent ou mal connu de la maladie dont dépendent sa prise en charge et sa prévention* : besoin de connaissances sur la situation épidémiologique et son évolution.
- *Non existence d'un autre système de surveillance répondant aux objectifs spécifiques de surveillance du problème considéré* : le système actuel ne permet pas un recueil exhaustif des cas ; il n'existe pas d'alternative au recensement se basant sur la Déclaration Obligatoire.

Critères de faisabilité

- *Maladie peu fréquente* : c'est apparemment le cas des infections à TBEV malgré une sous-déclaration.
- *Définition de cas simple et spécifique* : il existe une définition de cas au niveau européen (cf. annexe 3).
- *Acceptabilité sociale de la déclaration aux pouvoirs publics* : a priori oui par analogie avec les autres arboviroses.
- *Acceptabilité médicale de la déclaration par les médecins et les biologistes* : a priori oui par analogie avec les autres arboviroses.
- *Coût de la mise en œuvre du système acceptable* : oui, car la plupart des organisations de surveillance sont en place, mais de manière informelle.

Objectifs de la surveillance de l'infection à TBEV

- Centraliser les données, notamment si le nombre de laboratoires effectuant les tests augmente, et uniformiser les collectes d'informations, afin de suivre plus précisément l'évolution de cette maladie en France.
- Améliorer l'identification et le signalement des cas, dans un contexte d'infection probablement sous diagnostiquée.
- Envisager, si nécessaire, une politique publique de prévention.

RECOMMANDATIONS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Le HCSP recommande :

- d'inscrire sur la liste des maladies à déclaration obligatoire l'encéphalite à tiques ;
- d'adopter les définitions des cas de l'ECDC, en y intégrant pour les critères cliniques : des formes non neurologiques (fièvre, syndrome pseudo-grippal) ;
- de mettre en œuvre une action de formation et de sensibilisation des médecins au risque et au diagnostic de l'encéphalite à tiques.

Le HCSP rappelle en annexe 3 les définitions de cas, adaptées de celles de l'ECDC.

Toute modification des définitions de cas par l'ECDC fera l'objet d'un réexamen de cet avis.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Avis validé par la commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du HCSP le 5 juin 2020 : 21 membres qualifiés présents sur 21 membres qualifiés ; 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

Références

1. Zlobin VI, Pogodina VV, Kahl O. A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s (based on reminiscences of members of the expeditions, their colleagues, and relatives). *Ticks Tick-Borne Dis.* 2017;8(6):813-20.
2. Hansmann Y, Gut J-P, Remy V, Martinot M, Allard Witz M, Christmann D. Tick-borne encephalitis in eastern France. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(6-7):520-6.
3. Grard G, Moureau G, Charrel RN, et al D. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology.* 2007;361(1):80-92.
4. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet.* 2008;371(9627):1861-71.
5. Kozlova IV, Demina T, Tkachev S, et al. CHARACTERISTICS OF THE BAIKAL SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS CIRCULATING IN EASTERN SIBERIA. *Acta Biomed Sci.* 2018;(3):53-60.
6. Kovalev SY, Mukhacheva TA. Reconsidering the classification of tick-borne encephalitis virus within the Siberian subtype gives new insights into its evolutionary history. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2017;55:159-65.
7. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):74.
8. Lindenbach B, Rice C. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. In: *Fields virology.* Lippincott W & W. Philadelphia: Knippe DM & Howley PM; 2007. p. 991-1042.
9. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):129-46.
10. Füzik T, Formanová P, Růžek D, et al. Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody. *Nat Commun.* 2018;9(1):1-11.
11. Ruzek D, Avšič Županc T, Borde J, et al A. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Res.* 2019;164:23-51.
12. Velay A, Paz M, Cesbron M, et al. Tick-borne encephalitis virus: molecular determinants of neuropathogenesis of an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol.* 2019;45(4):472-93.
13. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol.* 1999;80 (Pt 1):179-85.
14. Nuttall P, Labuda M. Tick-borne encephalitis. In: *Tick-borne diseases.* AS Press. Washington DC: Goodman JL & Dennis DT; 2005. p. 401.
15. Koenen F, Pascucci I, Jaenson TGT, et al. A. Tick-borne infections (including zoonoses) in Europe and the Mediterranean basin. In: *Ticks and Tick-borne Diseases: Geographical Distribution and Control Strategies in the Euro-Asia Region.* CABI Publishing. Salman O, Tarres-Call J, editors.; 2012. p. 33-75.
16. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:18-30.

17. Mehlhorn H. Encyclopedic Reference of Parasitology (Hardback) [Internet]. Springer Verlag and Gmbh Co. Vol. 1. Berlin & Heidelberg; 2001. 678 p. Disponible sur: <https://wordery.com/encyclopedic-reference-of-parasitology-heinz-mehlhorn-9783540668299>
18. Barbour AG, Fish D. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science*. 1993;260(5114):1610-6.
19. Rubel F, Brugger K, Walter M, et al. Geographical distribution, climate adaptation and vector competence of the Eurasian hard tick *Haemaphysalis concinna*. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2018;9(5):1080-9.
20. Michelitsch A, Wernike K, Klaus C, Dobler G, Beer M. Exploring the Reservoir Hosts of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses*. 2019;11(7):669.
21. Labuda M, Kozuch O, Zuffová E., et al. Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission between Ticks Cofeeding on Specific Immune Natural Rodent Hosts. *Virology*. Academic Press; *Virology*. 1997;(235):138-43.
22. Waldenström J, Lundkvist Å, Falk KI, et al. Migrating Birds and Tickborne Encephalitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1215-8.
23. Hasle G. Transport of ixodid ticks and tick-borne pathogens by migratory birds. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2013;3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767891/>
24. Jaenson TGT, Petersson EH, Jaenson DGE, et al. The importance of wildlife in the ecology and epidemiology of the TBE virus in Sweden: incidence of human TBE correlates with abundance of deer and hares. *Parasit Vectors*. 2018;11(1):477.
25. Paulsen KM, das Neves CG, Granquist EG, et al. Cervids as sentinel-species for tick-borne encephalitis virus in Norway - A serological study. *Zoonoses Public Health*. 2019;
26. de la Fuente J, Contreras M, Estrada-Peña A, Cabezas-Cruz A. Targeting a global health problem: Vaccine design and challenges for the control of tick-borne diseases. *Vaccine*. 2017;35(38):5089-5094.
27. Nuttall PA, Labuda M. Tick-host interactions: saliva-activated transmission. *Parasitology*. 2004;129 Suppl:S177-189.
28. Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine*. 2003;21 Suppl 1:S19-35.
29. Hannoun C, Chatelain J, Krams S, Guillon JC. Isolement, en Alsace, du virus de l'encéphalite a tiques (Arbovirus, groupe B). *Acad Sci Paris C R Ser D*. 1971;(272):766-8.
30. Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, et al. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016;10(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795628/>
31. Chitimia-Dobler L, Mackenstedt U, Petney T. Transmission/Natural cycle. In: Tick-borne Encephalitis (TBE). *Globel Health Press Pte Ltd*. Singapore: Dobler G, Erber W, Schimitt H-J, editors; 2018. p. 41-57.
32. Gresíková M, Sekeyová M, Stúpalová S, Necas S. Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. *Intervirolgy*. 1975;5(1-2):57-61.

33. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In : ECDC Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. (Surveillance report). Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TBE-annual-epidemiological-report-2018.pdf>
34. Velay A, Solis M, Kack-Kack W, et al. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2018;9(1):120-5.
35. Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Velay A, et al. Tick-Borne Encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017-2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1944-8.
36. Rizzoli A, Hauffe HC, Tagliapietra V, Neteler M, Rosà R. Forest structure and roe deer abundance predict tick-borne encephalitis risk in Italy. *PloS One.* 2009;4(2):e4336. "
37. Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2011;2(1):2-15.
38. Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in europe. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009;2009:593232.
39. Ogden NH, Mechai S, Margos G. Changing geographic ranges of ticks and tick-borne pathogens: drivers, mechanisms and consequences for pathogen diversity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:46.
40. Pfäffle M, Littwin N, Muders SV, Petney TN. The ecology of tick-borne diseases. *Int J Parasitol.* 2013;43(12-13):1059-77.
41. Kilpatrick A, Randolph S. Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet.* 2012;380(9857):1946-55.
42. Riccardi N, Antonello RM, Luzzati R, Zajkowska J, Di Bella S, Giacobbe DR. Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019;62:1-6.
43. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1214-e61.
44. Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, Lusa L, Strle F. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: A prospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2018;26:25-31.
45. Bogovič P, Stupica D, Rojko T, et al. The long-term outcome of tick-borne encephalitis in Central Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2018;9(2):369-78.
46. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases.* 2015;3(5):430-41.
47. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 1:S36-40.
48. Puchhammer-Stöckl E, Kunz C, Mandl CW, Heinz FX. Identification of tick-borne encephalitis virus ribonucleic acid in tick suspensions and in clinical specimens by a reverse transcription-nested polymerase chain reaction assay. *Clin Diagn Virol.* 1995;4(4):321-6.
49. Schwaiger M, Cassinotti P. Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA. *J Clin Virol.* 2003;27(2):136-45.

50. Saksida A, Jakopin N, Jelovšek M, et al. Virus RNA Load in Patients with Tick-Borne Encephalitis, Slovenia. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(7):1315-23.
51. Schultze D, Dollenmaier G, Rohner A, Guidi T, Cassinotti P. Benefit of detecting tick-borne encephalitis viremia in the first phase of illness. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2007;38(2):172-5.
52. Veje M, Studahl M, Johansson M, et al. Diagnosing tick-borne encephalitis: a re-evaluation of notified cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2018;37(2):339-44.
53. Nagy A, Nagy O, Tarcsai K, Farkas Á, Takács M. First detection of tick-borne encephalitis virus RNA in clinical specimens of acutely ill patients in Hungary. *Ticks Tick-Borne Dis*. 2018;9(3):485-9.
54. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, et al. A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *J Infect Dis*. 2017;215(6):896-901.
55. Veje M, Studahl M, Norberg P, et al. Detection of Tick-Borne Encephalitis Virus RNA in Urine. *J Clin Microbiol*. 2014;52(11):4111-2.
56. Caracciolo I, Bassetti M, Paladini G, et al. Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2015;69:48-51.
57. Velay A, Solis M, Barth H, et al. Comparison of six commercial tick-borne encephalitis IgM and IgG ELISA kits and the molecular characterization of their antigenic design. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(4):286-92.
58. Niedrig M, Vaisviliene D, Teichmann A, Klockmann U, Biel SS. Comparison of six different commercial IgG-ELISA kits for the detection of TBEV-antibodies. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2001;20(3):179-82.
59. Litzba N, Zelená H, Kreil TR, et al B, Kühlmann-Rabens I, Remoli ME, et al. Evaluation of different serological diagnostic methods for tick-borne encephalitis virus: enzyme-linked immunosorbent, immunofluorescence, and neutralization assay. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. févr 2014;14(2):149-59.
60. Weissbach FH, Hirsch HH. Comparison of Two Commercial Tick-Borne Encephalitis Virus IgG Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2015;22(7):754-60.
61. Ackermann-Gäumann R, Eyer C, Leib SL, Niederhauser C. Comparison of Four Commercial IgG-Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for the Detection of Tick-Borne Encephalitis Virus Antibodies. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. 2019;19(5):358-64.
62. Thorin C, Rigaud E, Capek I, et al. Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. *Médecine Mal Infect*. 2008;38(10):533-42.
63. Mailles A, Stahl J-P. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 2009;49(12):1838-47.
64. Le Maréchal M, Mailles A, Seigneurin A, et al. A prospective cohort study to identify clinical, biological and imaging features that predict etiology of acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 2020 may. Doi 10.1093/cid/ciaa598

65. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the European Union and European Free Trade Association countries. Stockholm: ECDC; 2012. (Technical report). Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epidemiological-situation-tick-borne-encephalitis-european-union-and-european>
66. Desenclos J, Frottier J, Ilie D, et al. Critères pour proposer la surveillance d'une maladie infectieuse par la déclaration obligatoire. Bull Epidemiol Hebd. 1999;47:197-9.

Annexe 1 – Saisine de la DGS



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Le Directeur général de la santé

Paris, le 14 OCT. 2019

Nos réf : D-19-022393

Monsieur le Président,

L'encéphalite à tiques (TBE) est une zoonose virale transmise principalement par les tiques. Chez l'homme la maladie est asymptomatique dans environ 70 % des cas. Les formes symptomatiques sont les plus souvent d'expression neurologique (encéphalite, méningite, radiculonévrite), responsables de séquelles (40 % des cas), voire de décès (2 % des cas). Une vaccination efficace est disponible.

Les données de surveillance disponibles en Europe suggèrent que l'incidence des cas de TBE est en augmentation dans quelques pays ; les Pays-Bas ont, par exemple, signalé leurs premiers cas en 2016 et la Suisse a connu un pic d'incidence en 2018.

Pour la France, Santé publique France (SpF) indique que la maladie est considérée comme rare avec moins de 20 cas identifiés chaque année, principalement en Alsace et en Haute Savoie. L'Alsace a connu en 2016 un pic d'incidence en rapport avec des cas groupés. Par ailleurs le réseau Sentinelles fait état d'une augmentation d'incidence en 2018 des cas de borréliose de Lyme, autre maladie vectorielle à tiques.

La surveillance opérée par SpF s'appuie sur le Centre national de référence (CNR) des arboviroses, les données du PMSI et quelques laboratoires correspondants mais ne permet ni une description détaillée de la situation géographique, nécessaire à la définition d'une politique de prévention, ni une réactivité suffisante pour circonscrire un foyer local. Ainsi, j'aimerais connaître votre avis sur l'opportunité de faire figurer la TBE sur la liste des maladies devant faire l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire (article L. 3113-1 du code de la santé publique). Je souhaite pouvoir disposer de votre avis pour le 31 mai 2020.

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Jérôme SALOMON

Monsieur Franck CHAUVIN
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 PARIS 07 SP

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Thierry BLANCHON, HCSP, CS MIME

Nathalie BOULANGER, entomologiste, UR7290 et CNR *Borrelia*, Strasbourg

Daniel CAMUS, HCSP, CS MIME, pilote du GT

Céline CAZORLA, HCSP, CS MIME

Yves HANSMANN, infectiologue, CHU Strasbourg

Isabelle LEPARC-GOFFART, CNR Arbovirus, IRBA Marseille

Alexandra MAILLES, Santé publique France

Martin MARTINOT, infectiologue, CH Colmar

Henry PARTOUCHE, HCSP, CS MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, CS MIME

Aurélie VELAY, virologue, CHU Strasbourg

Secrétariat général du HCSP

Annette COLONNIER

ANNEXE 3 – Définition de cas adaptées de celle de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Lien vers le site de l'ECDC : <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet>

1) Critères cliniques

Toute personne présentant des symptômes d'inflammation du système nerveux central ou périphérique (par exemple, méningite, méningo-encéphalite, encéphalomyélite, encéphaloradiculite), de la fièvre ou un syndrome pseudo-grippal.

2) Critères virologiques

Critères pour la confirmation des cas :

Au moins l'un des cinq suivants:

1. Anticorps IgM **et** IgG spécifiques de TBE dans le sang
2. Anticorps IgM spécifiques de TBE dans le liquide cérébro-spinal
3. Séroconversion ou multiplication par quatre des anticorps spécifiques de TBE dans des échantillons de sérum appariés
4. Détection d'acide nucléique viral TBE dans un échantillon clinique,
5. Isolement du virus TBE à partir d'un échantillon clinique

Critères pour un cas probable :

Détection d'anticorps IgM spécifiques de TBE dans un échantillon de sérum unique

3) Critères épidémiologiques

Exposition à une source commune prouvée (produits laitiers non pasteurisés)

4) Classification des cas

Cas possible : NA

Cas probable

Toute personne répondant aux critères cliniques **et** aux critères virologiques de cas probable,

ou

Toute personne répondant aux critères cliniques ayant un lien épidémiologique.

Cas confirmé

Toute personne répondant aux critères cliniques **et** virologiques pour la confirmation des cas.

Remarque: Les résultats sérologiques doivent être interprétés en fonction de l'exposition antérieure à d'autres infections à un flavivirus et du statut vaccinal vis-à-vis des flavivirus. Les cas confirmés dans de telles situations doivent être validés par un test de neutralisation sérique ou d'autres tests équivalents.

Toute modification de la définition de cas par l'ECDC fera l'objet d'un ré-examen de cet avis

Le 5 juin 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr