
UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° 81

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES (D.E.S.)
DE BIOLOGIE MEDICALE**

qui, conformément aux dispositions réglementaires tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

PRESENTE ET SOUTENU

PAR

Raphaël DELAGE

Né le 18/05/1990 à Clermont-Ferrand (63)

**Encéphalite à tique (TBE) :
Connaissance de la pathologie et évaluation des habitudes de prescription
aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg**

JURY

Président : Yves HANSMANN, Professeur
Membres : Samira FAFI-KREMER, Professeur
Philippe GEORGEL, Professeur
Aurélie VELAY, Maître de conférences (directeur de thèse)
Martin MARTINOT, Docteur

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeyre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeyre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCHE Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepeyre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeyre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepeyre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeyre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeyre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLUX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GIOQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Haute-pierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPPERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	46.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Haute-pierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Haute-pierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Génologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepleine • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepleine / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mikael P0211	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepleine	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDP	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepleine	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepleine	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepleine	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0190	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
 (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017
 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017
 (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017
 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud MO001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina MO003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine MO109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARCEMI-Xavier MO442 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil	46.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle MO117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy MO110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie MO008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrlle MO091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent MO099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier MO092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto MO118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héline MO124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn MO012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas MO016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie MO018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE-Christel Mmes (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier MO019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina MO034		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILUSETTI Denis MO025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien MO125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline MO120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice MO033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie MO101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
HERMITTE Benoit M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	46.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les Isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoit M0051		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOGZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAÏ Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette Dr LORENZO Mathieu	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
--	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepleire
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepleire
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepleire
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dr GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dr GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepleire
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dr TEBACHER-ALT Martine	NRP0 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr TOURNOUD Christine	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
 BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
 CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
 MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 DUFOUR Patrick (Cancérologie Clinique)
 NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaand/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCC Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.85	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.16	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rea.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.06	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.16 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.63.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves Hansmann,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Samira Fafi-Kremer,

pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de participer à ce jury de thèse, et pour toute l'expérience que vous avez pu m'apporter lors de mon passage dans votre service.

A Monsieur le Professeur Philippe Georgel et au Docteur Martin Martinot,

Merci d'avoir accepté si promptement de faire partie du jury et de juger ce travail.

Au Docteur Aurélie Velay,

Merci de m'avoir proposé ce sujet passionnant, pour ton enthousiasme et ta disponibilité.

Merci de m'avoir si bien accompagné dans la réalisation de ce travail.

A ma famille,

A mes parents, qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de croire en moi durant toutes ces années. Tout cela n'aurait jamais été possible sans vous. Merci pour votre implication tout au long de mes études. Merci pour la relecture et votre aide à la mise en page de mon travail.

A Nicolas, Laurene, Nora et au petit dernier Simon.

A mes tantes et mes oncles. A ma marraine et mon parrain. A mes cousines et cousins.

A mes grands-parents

A mes co-internes

- A Laure, avec qui j'ai fait mes débuts. A tout le chemin parcouru ensemble au travail et en dehors.
- A Marie, Paul, Nico, François, Léa et Pierre avec qui j'ai découvert les joies du PTM et des gardes.
- A la Star-team : Ibrahim, Max et Mathieu et au laboratoire d'hématologie, Marie, Laure, Ming, Aurélie, Emilie, Marianne, Alex et Claudie.
- A Barbapa : Estelle, Guilaine, Lucie, Lucie et JP, toujours présent pour les fins de soirées ;)
- A Emilie, Tiffany, Alain, Lyne, Louise, Bastien et Simba, malgré votre mental fragile, vous avez bon fond ;) Merci pour votre bonne humeur au quotidien. Et à Emmanuelle parce qu'elle l'a demandé ^^

A tous ceux que j'ai pu rencontrer durant mon parcours : Marine, Jeanne, Charlotte et Mathieu, et à tous les autres que j'oublie peut-être.

A mes amis Strasbourgeois, Anna et Benj, Estelle, Maxime, merci pour tous ces bons moments passés (et à venir) avec vous depuis le début ou presque.

A mes amis de Clermont, au groupe Qui est Chaud :) Marie et Bat, Audrey et Antho, Joh et Arthur, Cedricou, Sam et Max, Alex et Dam, Amandine et Yo, Nina et Lilou.

Aux anciens de Sainte Marie : Caro, Momo, Tom, Clément.

A Baptiste, malgré nos parcours différents et les distances, on est toujours aussi proche.

Notre amitié est toujours restée la même et merci pour ton soutien sans faille <3

A Gaëlle, de Clermont à Strasbourg, merci pour tout, pour ton soutien à toute épreuve et d'avoir toujours été là quand il fallait. Merci aussi pour toutes nos aventures qui laisseront des souvenirs inoubliables. Merci <3

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	21
LISTE DES ABREVIATIONS	24
1. INTRODUCTION	27
1.1. Le virus de l'encéphalite à tique (TBEV)	27
1.1.1. Histoire	27
1.1.2. Le virus	30
1.1.2.1. Taxonomie	30
1.1.2.2. Structure	34
1.1.2.2.1. De la particule virale	34
1.1.2.2.2. Les protéines de structures	37
1.1.2.2.3. Les protéines non structurales	40
1.1.3. Le cycle viral	41
1.2. L'encéphalite à tique (TBE)	43
1.2.1. Le cycle de transmission	43
1.2.2. Physiopathologie / histoire naturelle de l'infection	48
1.2.3. Clinique	52
1.2.3.1. Sous-type TBEV-Eu	52
1.2.3.2. Sous-type TBEV-FE	54
1.2.3.3. Sous-type TBEV-Sib	54
1.2.3.4. Chez l'enfant	55
1.2.4. Diagnostic	57
1.2.4.1. Critères de définition	57
1.2.4.2. Le diagnostic biologique	58
1.2.4.3. Le diagnostic sérologique	58
1.2.4.4. La place de la biologie moléculaire	60
1.2.5. Traitement et prévention de l'encéphalite à tique	61
1.2.5.1. Prise en charge et pistes thérapeutiques	61
1.2.5.2. Outils de prévention	62
1.3. L'épidémiologie de l'encéphalite à tique et son évolution	64
1.3.1. Les outils sentinelles	64
1.3.1.1. Etude de la présence du virus chez le vecteur tique	64
1.3.1.2. Les animaux sentinelles	64
1.3.2. L'encéphalite à tique à l'échelle mondiale	66
1.3.2.1. En Europe	66
1.3.2.2. En Russie	71
1.3.2.3. En Asie	72

1.3.3. En France	73
1.4. Objectifs de l'étude	77
2. MATERIELS ET METHODES	79
2.1. Recueil des échantillons	79
2.1.1. Analyse prospective	79
2.1.2. Analyse rétrospective	79
2.2. Trousses ELISA utilisées	80
2.3. Classification des cas confirmés	82
2.4. Questionnaire	82
2.5. Analyses statistiques	83
3. RESULTATS	84
3.1. Analyse de l'activité diagnostique au Laboratoire de Virologie des HUS	84
3.2. Analyse rétrospective	101
3.3. Analyse du questionnaire	107
4. DISCUSSION	114
4.1. Analyse de l'activité diagnostique au Laboratoire de Virologie des HUS	114
4.2. Analyse rétrospective	118
4.3. Réponses au questionnaire	119
5. CONCLUSION	123
6. ANNEXES	127
BIBLIOGRAPHIE	140

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

<i>Figure 1 : Histoire du virus de l'encéphalite à tique</i>	29
<i>Figure 2 : Phylogénie des séquences conservées dans le RdRp (NS5 ou NS5B) de membres classés de la famille des Flaviviridae (ICTV)</i>	31
<i>Figure 3 : Relation phylogénétique du sous-type himalayen avec d'autres sous-types du TBEV (Dai et al. 2018).</i>	33
<i>Figure 4 : Organisation génomique du virus TBE (Velay et al 2019 RFL (b))</i>	34
<i>Figure 5 : Micrographie cryoélectronique de préparations purifiées de virions TBE immature (A) et mature (B). (Heinz et al. 2003)</i>	36
<i>Figure 6 : Représentation schématique des particules virales immature (C) et mature (D) (Heinz et al. 2019)</i>	36
<i>Figure 7 : Représentation des protéines E et M telles qu'elles se trouvent dans le virion TBEV. (Pulkkinen et al. 2018).</i>	39
<i>Figure 8 : Représentation schématique du cycle de vie du TBEV (Ruzek et al. 2019)</i>	42
<i>Figure 9 : Processus de co-feeding (Michelitch et al. 2019)</i>	45
<i>Figure 10 : Cycle de transmission du virus TBE (Velay et al. 2019 (b))</i>	47
<i>Figure 11 : Physiopathologie de l'infection par le TBEV (Velay et al. 2019 (b))</i>	51
<i>Figure 12 : Cinétique des anticorps (antibodies : ab) (Holzmann et al. 2003).</i>	59
<i>Figure 13 : Cas de TBE en Europe (hors Russie) enregistrés de 1990 à 2009 (Süss et al. 2011).</i>	66
<i>Figure 14 : Répartition du taux de notification des cas confirmés de TBE pour 100 000 habitants par pays (UE/EEE) sur les années 2015, 2016, 2017.</i>	69
<i>Figure 15 : Cas de TBE en Russie enregistrés de 1990 à 2009 (Süss et al. 2011).</i>	71
<i>Figure 16 : Variations saisonnières de l'infection par le TBEV en Alsace (Hansmann et al. 2006).</i>	73
<i>Figure 17 : Distribution saisonnière des cas confirmés sur les années 2013 à 2017 (Velay et al. 2018 (c)).</i>	75
<i>Figure 18 : Activité diagnostique TBE au Laboratoire de Virologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 2013-2017 (Velay et al. 2018 (c)).</i>	75
<i>Figure 19 : Objectifs de l'étude.</i>	78
<i>Figure 20 : Algorithme décisionnel des critères de sélection des échantillons pour l'analyse rétrospective.</i>	80
<i>Figure 21 : Répartition des services prescripteurs aux HUS en 2018</i>	87
<i>Figure 22 : Répartition des services prescripteurs aux HUS en 2019</i>	87
<i>Figure 23 : Détail des UF prescriptrices de pédiatrie en 2018.</i>	89
<i>Figure 24 : Détail des UF prescriptrices de pédiatrie en 2019.</i>	89
<i>Figure 25 : Répartition des prescriptions en Alsace hors HUS en 2018.</i>	91
<i>Figure 26 : Répartition des prescriptions en Alsace hors HUS en 2019.</i>	91

<i>Figure 27 : Distribution mensuelle des prescriptions pour les années 2018 et 2019 (Services des HUS et Extérieurs)</i>	<i>92</i>
<i>Figure 28 : Distribution des classes d'âge des patients pour lesquelles une sérologie TBE a été prescrite sur les années 2018 et 2019.</i>	<i>95</i>
<i>Figure 29 : Distribution des classes d'âge par genre en 2018 et 2019.....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 30 : Cas confirmés de TBE au cours des années 2018-2019 par le Laboratoire de Virologie</i>	<i>96</i>
<i>Figure 31 : Distribution mensuelle des cas confirmés de TBE par le Laboratoire de Virologie des HUS au cours des années 2018-2019.....</i>	<i>97</i>
<i>Figure 32 : Répartition géographique des cas confirmés de TBE au cours des années 2018 et 2019 par le laboratoire de Virologie.</i>	<i>97</i>
<i>Figure 33 : Distribution des classes d'âge des cas autochtones diagnostiqués au Laboratoire de Virologie des HUS sur les années 2018 et 2019.....</i>	<i>98</i>
<i>Figure 34 : Durée d'hospitalisation des cas.....</i>	<i>99</i>
<i>Figure 35 : Délai entre l'admission du patient et la prescription.</i>	<i>99</i>
<i>Figure 36 : Répartition des services pour lesquels nous avons effectué rétrospectivement une sérologie TBE sur des échantillons sériques prélevés entre mai et septembre 2018.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 37 : Répartition des services pour lesquels nous avons effectué rétrospectivement une sérologie TBE sur des échantillons sériques prélevés entre mai et septembre 2019.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 38 : Fonction actuellement exercée au sein du service</i>	<i>107</i>
<i>Figure 39 : Spécialités médicales des médecins ayant répondu au questionnaire.</i>	<i>108</i>
<i>Figure 40 : Contexte dans lequel les médecins ont entendu parler de la TBE.....</i>	<i>109</i>
<i>Figure 41 : Réponses à la question « Cette pathologie est transmise par »</i>	<i>110</i>
<i>Figure 42 : Réponses à la question « L'agent pathogène responsable de la TBE est ».....</i>	<i>111</i>
<i>Figure 43 : Réponses aux questions de connaissances sur la TBE.....</i>	<i>113</i>

TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des trois sous-types.....</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 2 : Définition des cas : critères diagnostic d'encéphalite à tique d'après Taba et al. 2017.....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 3 : Synthèse des rapports épidémiologiques annuels ECDC pour les années 2015, 2016 et 2017.</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 4 : D'après les données de Velay et al. 2018. Sensibilité et spécificité des deux troupes ELISA utilisées au Laboratoire de Virologie des HUS testées sur 94 échantillons (Velay et al. 2018 (a)).</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 5 : Résumé des sérologies prescrites et réalisées au Laboratoire de Virologie des HUS sur les années 2018 et 2019.</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 6 : Données patients (âge et sexe) global et des HUS sur les années 2018 et 2019--</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 7 : Distribution géographique des cas confirmés autochtones</i>	<i>97</i>

<i>Tableau 8 : Distribution dans le temps et données patients pour lesquels nous avons effectué rétrospectivement une sérologie TBE sur des échantillons sériques prélevés entre mai et septembre 2018 et 2019. -----</i>	<i>101</i>
<i>Tableau 9 : Données cliniques des patients ayant un profil sérologique IgM négatives et IgG positives -----</i>	<i>104</i>
<i>Tableau 10 : Données du patient et résumé du cas ayant un profil sérologique compatible avec une primo-infection. -----</i>	<i>106</i>
<i>Tableau 11 : Réponses aux questions de connaissances sur la TBE -----</i>	<i>113</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

BEH: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

BMECs: Brain Micro Vascular Endothelial cells

CHG: Centre Hospitalier Général

CMV: cytomégalovirus

EBV: Epstein-Barr virus

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EEG: Electroencéphalogramme

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMG: Electromyogramme

HHV6: Human Herpesvirus - 6

HIV: Human Immunodeficiency virus

HSV: Herpes simplex virus

HUS: Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses

IgG: Immunoglobuline type G

IgIV: Immunoglobuline Intra-Veineuse

IgM: Immunoglobuline type M

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

JCV: JC Virus

KFDV: Kyasanur Forest Disease Virus

LABM: Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

LGTV: Langat Virus

LIV: Louping ill Virus

MBFV: Mosquito-Borne flavivirus

M-TBFV: Mammalian Tick-borne flavivirus

NC: Nucléocapside

NKV: No Known Vector

NMJ: Neuromuscular Junction

OHFV: Omsk Hemorrhagic Fever Virus

ORF: Open Reading Frame

PL: Ponction Lombaire

PNN: Polynucléaire Neutrophile

POWV: Powassan Virus

RE: Réticulum Endoplasmique

RT-PCR: Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

SNC: Système Nerveux Central

S-TBFV: Seabird Tick-borne flavivirus

TBE: Tick-Borne Encephalitis

TBEV: Tick-Borne Encephalitis Virus

TBEV-Bkl: Tick-Borne Encephalitis Virus Baïkalian

TBEV-EU: Tick-Borne Encephalitis Virus European

TBEV-FE: Tick-Borne Encephalitis Virus Far Eastern

TBEV-Him: Tick-Borne Encephalitis Virus Himalayan

TBEV-Sib: Tick-Borne Encephalitis Virus Siberian

TBFV: Tick-Borne Flavivirus

THOV: Thogoto Virus

UTR: Untranslated Region

VZV: Varicella-Zoster virus

1. Introduction

1.1. Le virus de l'encéphalite à tique (TBEV)

1.1.1. Histoire

Si des descriptions de tableaux cliniques évocateurs d'encéphalite à tique (TBE) datant du XVIIIe siècle ont été retrouvées dans les registres d'églises scandinaves, la première description clinique a été publiée en 1931 par le médecin autrichien H. Schneider (Lindquist *et al.* 2008). A la même époque, au début des années 1930, une maladie aiguë du système nerveux central (SNC) avec une mortalité élevée est décrite en extrême orient de l'ex Union Soviétique (URSS). L'étiologie, l'épidémiologie et la pathogenèse n'étaient pas clairement établies et les neurologues locaux suspectaient des cas d'encéphalite japonaise ou de poliomyélite. En raison de l'augmentation de cas constatée parmi les troupes militaires, le ministère de la santé de l'ex URSS décide d'envoyer une expédition, menée par le Professeur Lev Zilber, à Khabarovsk en Sibérie en 1937. Peu de temps après, le Professeur Zilber et son équipe mettront en évidence l'agent causal (le virus TBE - TBEV) chez l'homme à partir de sang de malades, mais également chez la tique du type *Ixodes persulcatus* (Zlobin *et al.* 2017). La maladie va alors prendre le nom de Russian Spring Summer Encephalitis (RSSE).

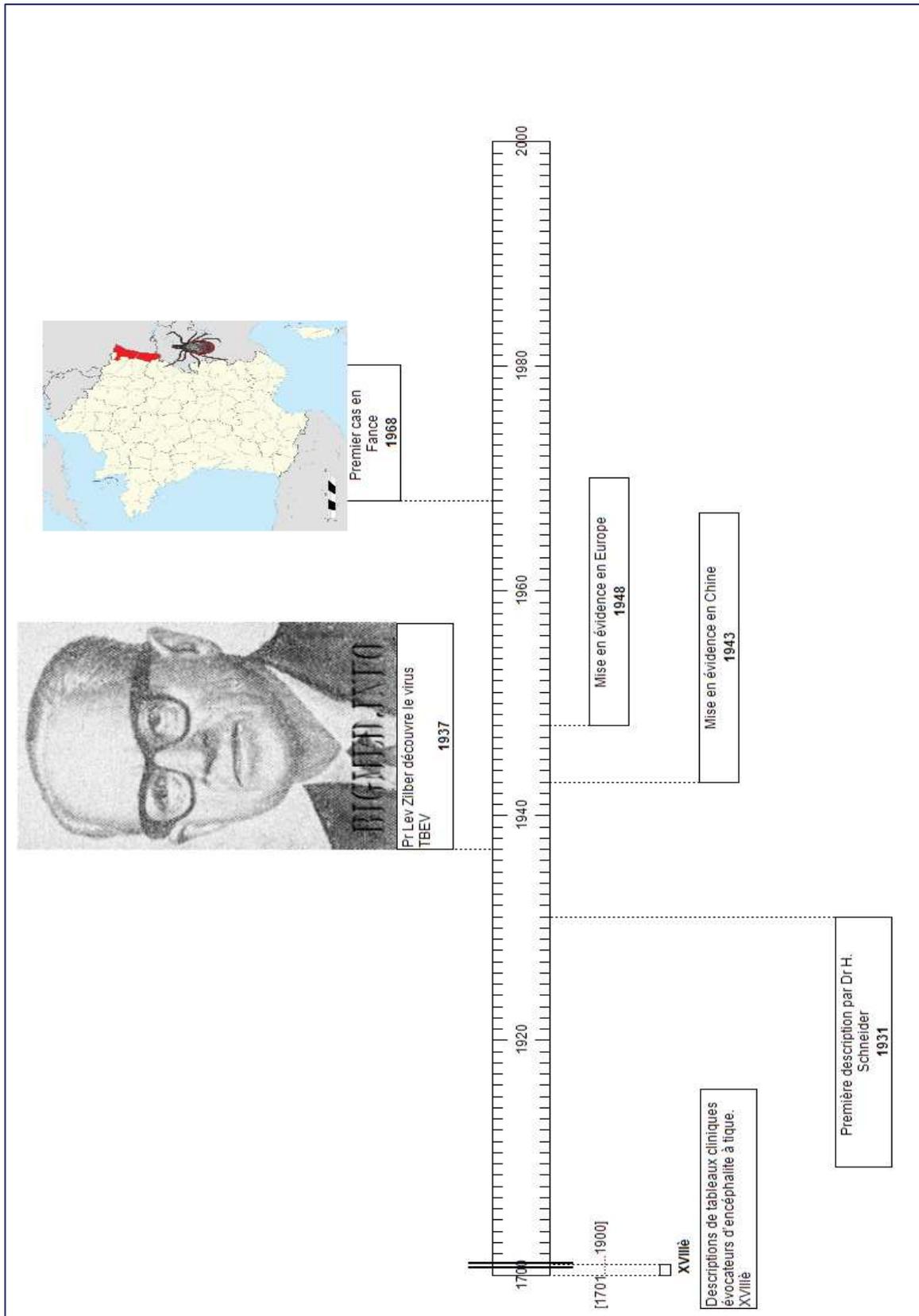
En Europe centrale, le virus sera retrouvé chez des patients et chez une espèce de tique, *Ixodes ricinus*, lors d'une épidémie similaire en Tchécoslovaquie en 1948 (Rampas *et al.* 1949).

En Asie de l'est, les premiers cas de TBE ont été signalés en Chine en 1943 et le virus a été isolé un an plus tard à partir d'échantillons de cerveau de patients ainsi que chez des tiques *Ixodes persulcatus*. Durant l'été 1952, une épidémie a été enregistrée chez des travailleurs forestiers dans le nord-est du pays avec un taux de mortalité dépassant 20%. Le TBEV a été isolé dans les tissus cérébraux des patients décédés. Au Japon, le premier cas d'encéphalite virale diagnostiqué comme encéphalite à tique a été signalé en 1993 dans le sud d'Hokkaido.

Le TBEV a été isolé chez des chiens et des tiques *Ixodes ovatus* dans la région où vivait la patiente, et la souche a été identifiée comme appartenant au sous-type asiatique (Takashima *et al.* 2001 ; Yoshii *et al.* 2017).

En France, le premier cas est décrit chez un garde forestier en Alsace en 1968, région qui depuis demeure la zone de plus forte endémie (Hansmann *et al.* 2006).

Figure 1 : Histoire du virus de l'encéphalite à tique



1.1.2. Le virus

1.1.2.1. Taxonomie

Le virus de l'encéphalite à tique (TBEV) est un arbovirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*. Ce genre comprend un nombre important de virus transmis par des arthropodes qui peuvent être divisés en 3 groupes : le groupe des flavivirus transmis par les tiques (tick-borne flaviviruses - TBFV), le groupe des flavivirus transmis par les moustiques (mosquito-borne flaviviruses - MBFV) et les flavivirus dont le vecteur n'est pas connu (No Known Vector - NKV) (Figure 2). Parmi les MBFV les plus courants, on trouve les virus de la fièvre jaune, de la dengue, de l'encéphalite japonaise et le virus Zika (Grard *et al.* 2007).

Les TBFV comprennent au moins 12 espèces reconnues que l'on peut sous diviser 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 par les tiques des oiseaux de mer (Seabird Tick-borne flavivirus – S-TBFV) (Grard *et al.* 2007).

Le groupe des flavivirus transmis par les tiques des mammifères comprend plusieurs agents pathogènes humains, anciennement connus sous le nom d'encéphalite à tique (TBE) serocomplexe, parmi lesquels le virus Louping ill (LIV), 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 forêt Kyasanur (KFDV) et le virus Powassan (POWV). 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 (Kemenesi *et al.* 2018).

L'analyse phylogénétique a révélé trois sous-types principaux de TBEV : 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* (Lindquist *et al.* 2008).

Deux nouveaux sous-types ont été proposés :

- L'analyse de la séquence complète d'acides aminés de 22 souches dans la région du lac de Baïkal en Sibérie et du nord de la Mongolie montre une structure génétique unique qui est un « mélange » de séquences communes aux sous-types FE-TEBV, Eu-TBEV et Sib-TBEV. Le nom de sous-type baïkalien (TBEV-Bkl) leur a été attribué (Kozlova *et al.* 2018 ; Kovalev *et al.* 2017).
- Le sous-type himalayen (TBEV-Him) identifié chez le rongeur sauvage *Marmota himalayana* sur le plateau du Qinghai-Tibet en Chine (Dai *et al.* 2018).

Seul le sous-type baïkalien serait impliqué en pathologie humaine, mais les possibles infections humaines à TBEV-Him doivent être évaluées (Dai *et al.* 2018).

Les analyses phylogénétiques sont réalisées à partir des séquences de nucléotides et d'acides aminés de la protéine d'enveloppe E ou de la polyprotéine précurseur. Il existe une grande stabilité à l'intérieur d'un même sous-type avec des degrés de variation ne dépassant pas 2,2% au niveau des acides aminés de la protéine E. La différence entre les membres des différents sous-types varie de 3,6 à 5% au niveau des acides aminés, ce qui se situe dans la plage de variation signalée pour les autres *flavivirus* (figure 3) (Ecker *et al.* 1999).

La détermination du sous-type est importante, car comme nous le verrons par la suite (paragraphe 1.2.3), selon le virus en cause, la gravité de l'atteinte clinique, l'évolution, et la présence de séquelles neurologiques peuvent varier.

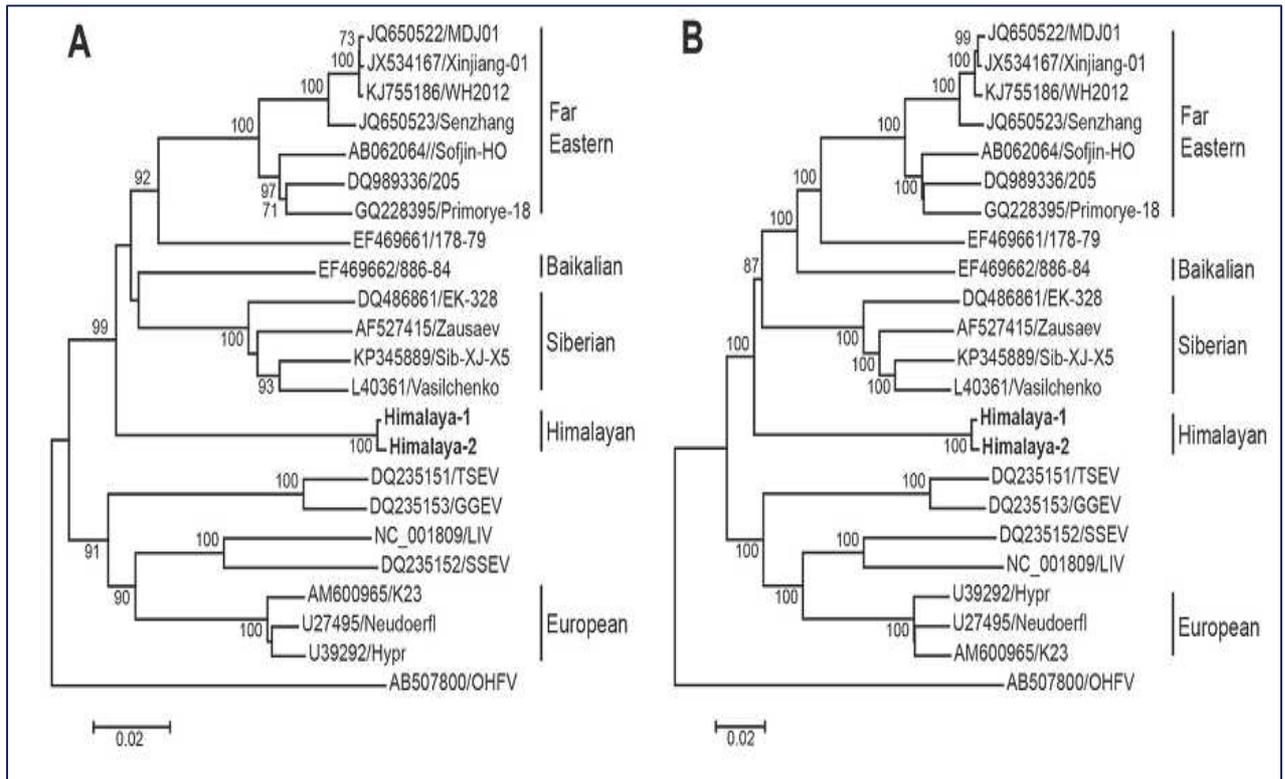


Figure 3 : Relation phylogénétique du sous-type himalayen avec d'autres sous-types du TBEV

(Dai et al. 2018).

A. Arbre phylogénétique : alignement des séquences en nucléotides de la protéine E.

B. Arbre phylogénétique : alignement des séquences en nucléotides de la polyprotéine précurseur.

1.1.2.2. Structure

1.1.2.2.1. De la particule virale

Le TBEV est un virus enveloppé, mesurant 50 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un simple brin d'ARN de polarité positive d'environ 11 kilo bases (kb) (de 10.405 à 11.103 nucléotides), ayant un seul cadre de lecture (ORF) encadré par deux régions non codantes (UTR : untranslated region) à ses deux extrémités. L'extrémité 5'UTR est conservée et a une longueur fixe de 131 nucléotides. L'extrémité 3'UTR, variable selon la souche virale considérée (31 à 728 nucléotides) joue un rôle majeur dans la détermination de la longueur du génome. Les souches TBEV-Eu ont les génomes les plus longs et les souches TBEV-FE les plus courts (Velay *et al.* 2019 (a))

Le cadre de lecture code pour une polyprotéine précurseur de 3414 acides aminés qui sera clivée par les protéases virales et cellulaires en trois protéines structurales (capside (C), membrane (M) (dérivée d'un précurseur prM) et enveloppe (E)) et sept protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) (figure 4) (Pulkkinen *et al.* 2018 ; Fuzik *et al.* 2018).

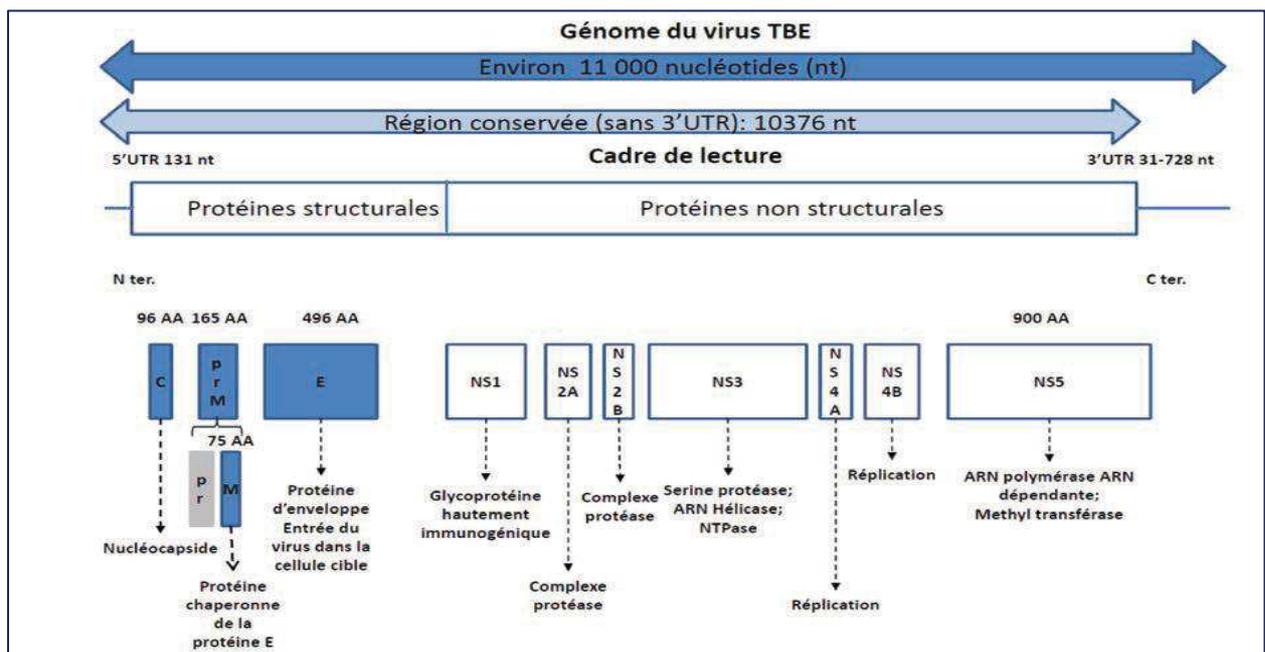


Figure 4 : Organisation génomique du virus TBE (Velay *et al.* 2019 RFL (b))

Le virion existe sous deux formes, immature et non infectieux et mature et infectieux. La particule virale mature (ou infectieuse) est constituée d'une nucléocapside (NC) entourée d'une membrane composée de lipides dérivés de l'hôte dans laquelle les protéines de l'enveloppe virale (E), sous forme d'homodimères, et de la membrane (M) sont incluses. La NC est faite de multiples copies de la protéine de capsid C entourant une seule copie du génome (Pulkkinen *et al.* 2018).

L'assemblage du virus a lieu dans le réticulum endoplasmique (RE) et conduit, dans un premier temps, à la formation de particules immatures et non infectieuses. A ce stade, la surface du virion est recouverte de trimères d'hétérodimères prM-E formant des « pointes » (figure 5 et 6) (Fuzik *et al.* 2018 ; Heinz *et al.* 2019).

La protéine prM (26 kDa) agit comme chaperon de la protéine E pour faciliter son repliement correct et la protège des changements de conformation prématurés et irréversibles pendant le transport du virion immature (Velay *et al.* 2019 (a)).

Les virions nouvellement formés rencontrent un pH acide lorsqu'ils sont transportés dans le complexe de Golgi. Dans les vésicules acides du réseau trans-Golgien, la protéine prM est clivée par la furine, une protéase de la cellule hôte, pour produire des virions matures infectieux contenant M (Stadler *et al.* 1997). Ce clivage final conduit à la réorganisation de la protéine E en homodimères capables de fusionner (Velay *et al.* 2019 (a)).

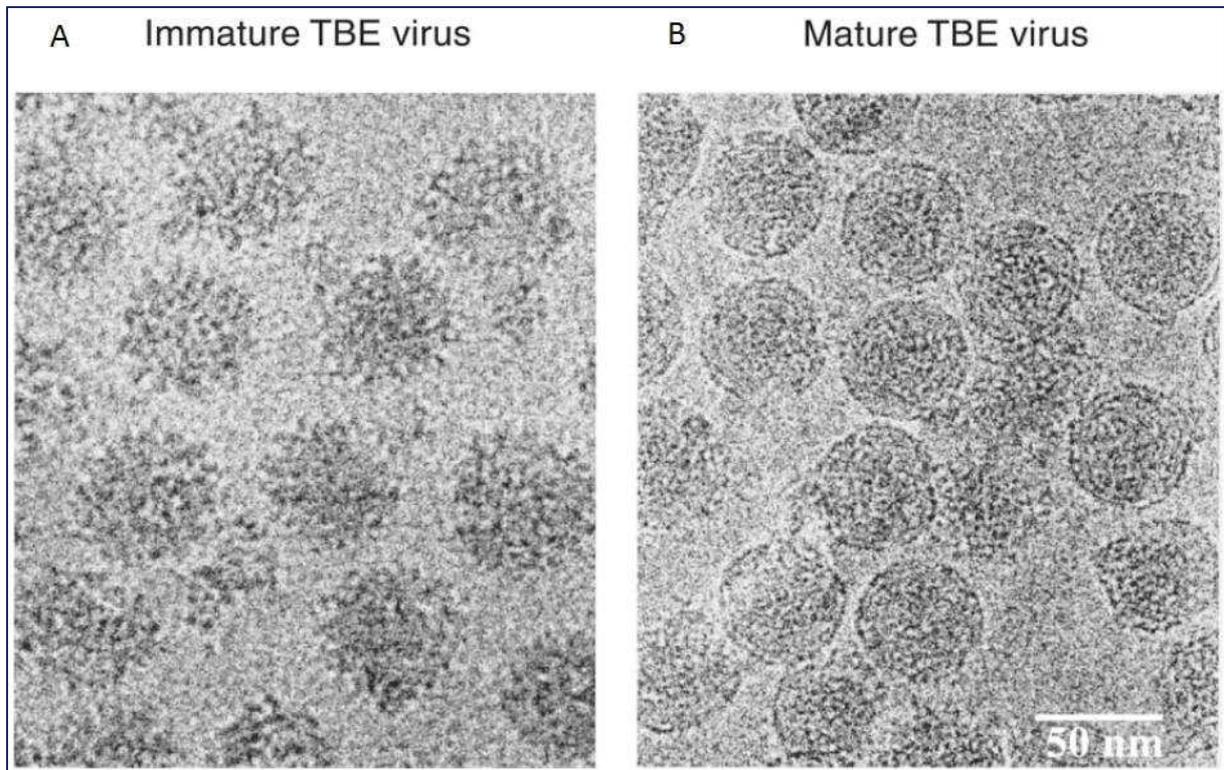


Figure 5 : Micrographie cryoélectronique de préparations purifiées de virions TBE immature (A) et mature (B). (Heinz et al. 2003)

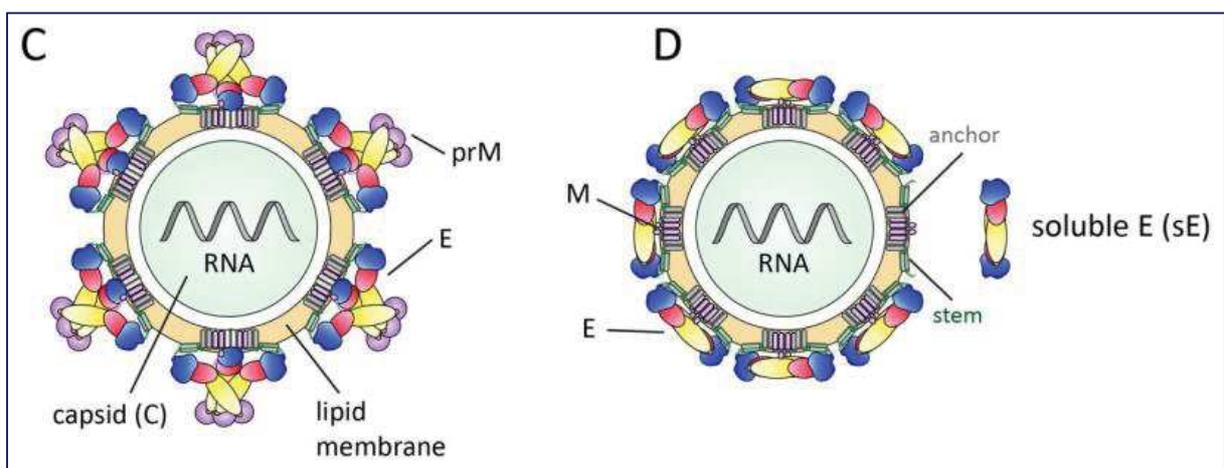


Figure 6 : Représentation schématique des particules virales immature (C) et mature (D) (Heinz et al. 2019)

1.1.2.2.2. Les protéines de structures

La glycoprotéine d'enveloppe E (496 AA, 50kDa) est le principal composant de la particule mature du TBEV. Cette protéine est responsable de fonctions essentielles pendant l'entrée du virus, y compris la liaison des récepteurs et la fusion membranaire. Elle se compose de trois domaines (DI, DII et DIII) et d'une région d'ancrage membranaire. Dans le virion mature, les protéines E sont dimérisées dans une orientation tête bêche et flottent à la surface virale. Les dimères plats s'étendent dans une direction parallèle à la membrane virale, les résidus importants pour la liaison des anticorps étant exposés sur la surface externe de la protéine (Rey *et al.* 1995 ; Füzik *et al.* 2018 ; Velay *et al.* 2019 (a)).

Le domaine I est situé en position N-terminale et forme une structure en tonneau bêta. Dans la conformation tridimensionnelle de la protéine E, il occupe une position centrale (figure 7). De plus, il contient le seul site de glycosylation du virus mature (Asn154), qui joue un rôle dans la sortie des cellules, ainsi que dans la neurovirulence (Füzik *et al.* 2018).

Le domaine II se compose de deux zones de feuillets bêta reliées par des boucles et deux hélices courtes. C'est le site de dimérisation. À son extrémité, le domaine II contient également une boucle de fusion hautement conservée, responsable de la fusion des membranes virale et hôte dans les étapes finales de l'entrée du TBEV. Le domaine III de la protéine E serait un domaine de liaison aux récepteurs des cellules hôtes, mais ces derniers n'ont pas encore été identifiés (Füzik *et al.* 2018 ; Pulkkinen *et al.* 2018).

La protéine E constitue également un des principaux antigènes et joue donc un rôle majeur dans la réponse immunitaire humorale (Velay *et al.* 2019 (a)).

La protéine M, plus petite (75 AA, 8 kDa), provient du clivage de la protéine précurseur prM (162 AA) portée par le virion dans sa conformation « immature » lors de sa sortie de la cellule hôte. La protéine M se compose d'une boucle N-terminale et de trois hélices. La première

hélice est périmembranaire et les deux dernières sont transmembranaires. Cette protéine va servir de « ciment » au sein d'un hétérotétramère E-M-M-E formé de deux hétérodimères E-M tête bêche (Pulkkinen *et al.* 2018). Ce complexe est l'élément de base du virion mature. La boucle N-terminale de la protéine M interagit avec le domaine II de la protéine E et empêche probablement la réorganisation des dimères de la protéine E en trimères fusogènes. La partie membranaire de la même protéine M interagit avec le domaine transmembranaire de l'autre protéine E du même hétérotétramère, stabilisant ainsi le dimère de la protéine E (Fuzik *et al.* 2018).

La protéine de capsid, ou protéine C (11 kDa) du TBEV, constituée de 96 acides aminés, est une protéine hautement basique. L'assemblage des protéines C entoure le génome ARN formant des nucléocapsides du côté cytoplasmique de la membrane RE. Le rapport molaire de la protéine E à la protéine C dans un virion mature a été estimé à environ 1:3, ce qui signifie environ 540 copies de C par virion (Pulkkinen *et al.* 2018).

Elle est très probablement organisée en quatre hélices alpha, $\alpha 1$ - $\alpha 4$. La protéine C forme des dimères antiparallèles avec dimérisation entre les hélices $\alpha 2$ et $\alpha 4$ de chaque sous-unité. Dans chaque monomère, les hélices $\alpha 1$ - $\alpha 3$ sont disposées en faisceau, et les deux faisceaux du dimère forment une surface hydrophobe qui est censée interagir avec les membranes hôtes (Pulkkinen *et al.* 2018 ; Oliveira *et al.* 2017).

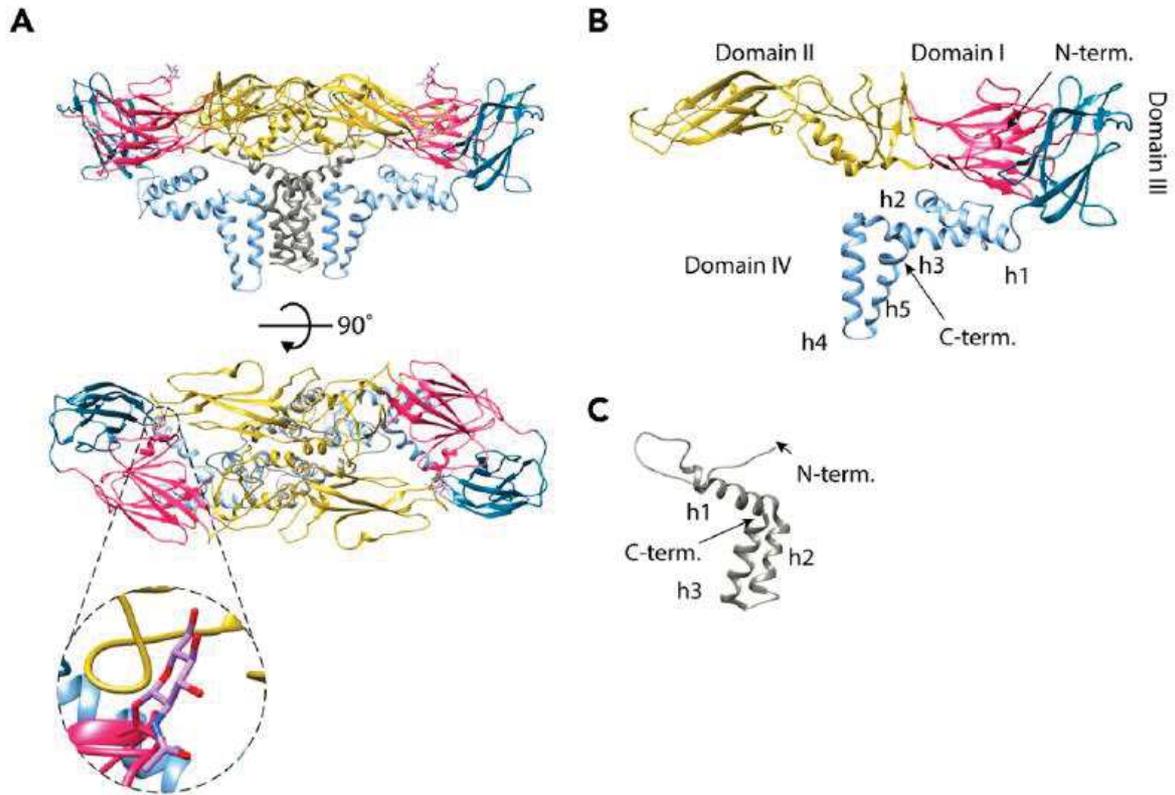


Figure 7 : Représentation des protéines E et M telles qu'elles se trouvent dans le virion TBEV.

(Pulkkinen et al. 2018).

(A) Hétérodimère de deux protéines E et deux protéines M. Les protéines E sont colorées selon le domaine : les protéines rouge (I), jaune (II), bleu (III) et bleu clair (transmembranaire) et les protéines M sont représentées en gris. La légende agrandie montre la représentation en bâtonnet d'un site de glycosylation Asn154 (rose) avec une N-acétylglucosamine fixée (violette). **(B)** La structure du monomère de la protéine E colorée selon les domaines. **(C)** La structure du monomère de la protéine M

1.1.2.2.3. Les protéines non structurales

La protéine NS1 a de multiples formes et rôles, dont une forme associée aux cellules intervenant dans la réplication de l'ARN viral, et une forme sécrétée qui régule l'activation du complément. L'une de ces formes, une protéine NS1' joue un rôle dans la neuroinvasion virale (Melian *et al.* 2010). Le tiers N-terminal de NS1 forme avec NS2B le complexe sérine-protéase virale qui est impliqué dans la maturation de la polyprotéine. Les protéines NS2A et NS2B sont toutes deux des protéines membranaires qui jouent un rôle dans l'assemblage des particules. NS2B est un cofacteur de la protéase NS3. Le complexe NS2B-NS3 a à la fois des activités protéase et hélicase et est responsable du clivage de la polyprotéine. La protéine NS3 (70 kDa) est multifonctionnelle, avec des domaines nucléoside triphosphatase (NTPase) et hélicase dans la région C terminale (Wengler et Wengler 1991) et un domaine sérine protéase dans la région N terminale. Les protéines NS4A (16 kDa) et NS4B facilitent probablement l'orientation appropriée de la polyprotéine dans les membranes intracellulaires, assurant ainsi un clivage correct et la fonction des complexes polymérase.

La protéine NS5 est la protéine la plus volumineuse (900 AA, 103 kDa) et la mieux conservée. Elle agit en tant que ARN polymérase ARN-dépendante et possède également une activité méthyltransférase impliquée dans la modification de la structure de la capsule virale. La réplication du TBEV se produit en contact étroit avec la membrane du RE, qui est largement réorganisée par NS1, NS2B, NS4A et NS4B (ICTV ; Pulkkinen *et al.* 2018 ; Velay *et al.* 2019 (a)).

1.1.3. Le cycle viral

Les principales étapes du cycle viral sont représentées dans la figure 8. Le cycle réplcatif viral débute par la fixation du virion dans sa conformation mature, c'est à dire infectieuse, à la cellule cible. Les récepteurs cellulaires impliqués dans l'entrée virale n'ont pas encore été identifiés à ce jour. Cependant deux principaux récepteurs candidats dans les cellules de mammifères ont été envisagés, la protéine de liaison à la laminine (LBP) et l'intégrine $\alpha\beta_3$ (Ruzek *et al.* 2019). Aucun récepteur candidat dans les cellules de tiques n'a été identifié jusqu'à présent. Les particules virales pénètrent dans les cellules par endocytose (Figure 8-1). Une fois que les particules du TBEV ont pénétré dans les cellules, les virions sont localisés à l'intérieur des vésicules d'endocytose (figure 8-2). Dans l'endosome, le pH diminue progressivement, ce qui entraîne un changement de conformation des protéines E du virion. Cela conduit à un réarrangement des formes dimériques en formes trimériques (état fusogène) et à la fusion de l'enveloppe virale avec l'enveloppe endosomale libérant ainsi la nucléocapside (NC) dans le cytoplasme. Une fois dans le cytosol, la nucléocapside se désintègre et libère l'ARN viral (Figure 8-3). Puis la réplcation du virus se produit par la synthèse de l'ARN antisens (négatif), qui sert de modèle pour la production de l'ARN du génome. Les complexes de réplcation sont localisés dans des structures membraneuses à l'intérieur du RE (Figure 8- 4). Le génome du TBEV est traduit au niveau du réticulum endoplasmique (RE) en une polyprotéine précurseur. Cette polyprotéine est clivée par des protéases virales et cellulaires pour produire les protéines structurales et les protéines non structurales possédant des activités enzymatiques. Les nucléocapsides assemblées acquièrent des enveloppes lipidiques en bourgeonnant dans la lumière du RE (Figure 8-5). Les particules immatures traversent le complexe de Golgi (Figure 8-6). Le processus de maturation des virions a lieu dans le réseau transgolgien, impliquant le clivage de la prM et la réorganisation

des protéines E (Figure 8-7). Les particules matures sont transportées dans des vésicules cytoplasmiques et libérées dans l'espace extracellulaire par exocytose (Figure 8-8) (Mandl 2005 ; Pulkkinen *et al.* 2018 ; Ruzek *et al.* 2019).

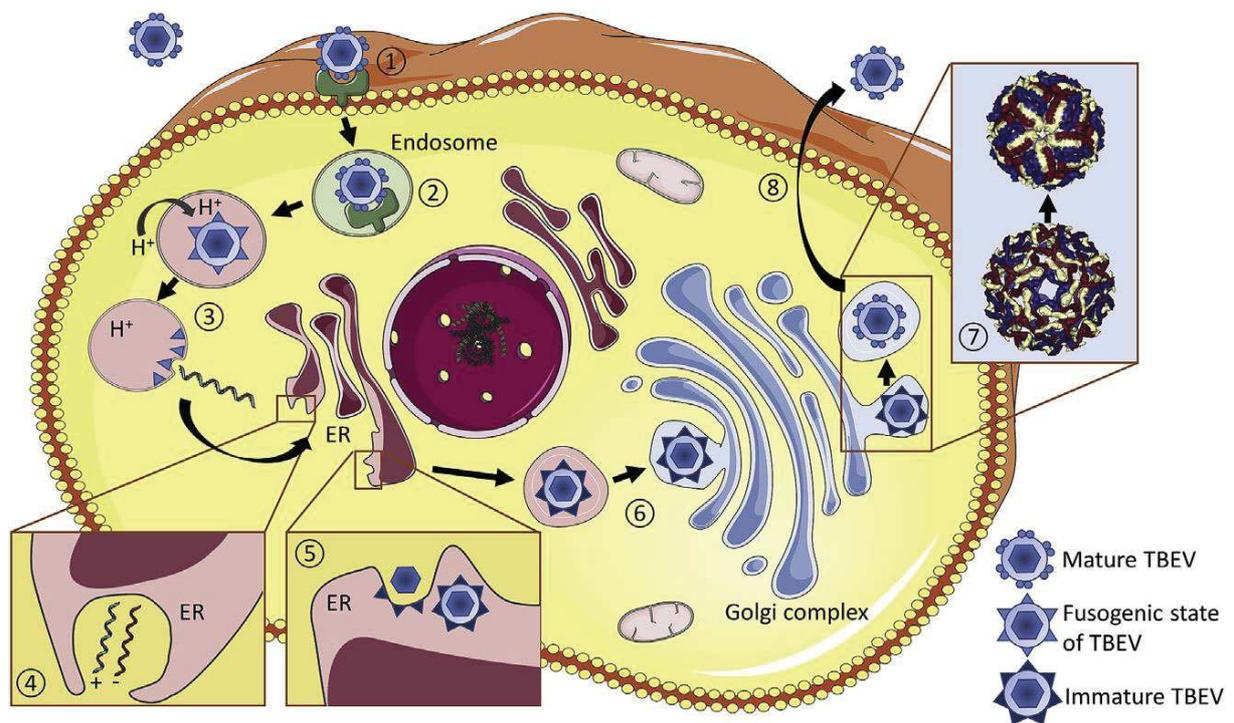


Figure 8 : Représentation schématique du cycle de vie du TBEV (Ruzek *et al.* 2019)

1.2. L'encéphalite à tique (TBE)

1.2.1. Le cycle de transmission

L'encéphalite est une zoonose principalement transmise par piqûre de tique du genre *Ixodes*. Sa prévalence est donc étroitement liée à l'écologie (zones de présence et période d'activité) et à la biologie de son vecteur.

Par conséquent, le cycle de transmission du virus TBE implique trois acteurs principaux : le virus, son vecteur, une tique du genre *Ixodes* et un hôte naturel.

Ixodes persulcatus est le vecteur majoritaire des sous-types sibériens et asiatiques alors que *Ixodes ricinus* est celui du sous-type européen. Il existe une transmission trans-stadiale du virus chez la tique, et ainsi, une fois infectée, la tique le reste toute sa vie. Les nymphes sont considérées comme le stade le plus important de la transmission du TBEV à l'homme et aux mammifères de grande taille, car elles sont plus nombreuses que les adultes (Mansfield *et al.* 2009).

Les hôtes naturels impliqués dans ce cycle de transmission sont des mammifères de petite taille comme les rongeurs ou les insectivores (mulots : *Apodemus flavicollis*, *Apodemus sylvaticus* ; campagnoles : *Myodes glareolus*, *Myodes rufocanus*, *Microtus agrestis* ; écureuils : *Sciurus vulgaris* ; taupes : *Talpa europaea* ; musaraignes : *Sorex araneus*, Hérissons : *Erinaceus concolor*) (Velay *et al.* 2019 (b)).

Dans l'histoire des études des pathogènes à transmission vectorielle, il était acquis qu'un vecteur infecté transmettait le pathogène à un hôte sensible au cours d'un repas sanguin. L'hôte développait une infection systémique à mesure que le pathogène se multipliait et se propageait, d'où un autre vecteur pouvait s'infecter en se nourrissant à son tour. Le concept de transmission non virémique est apparu avec l'étude de la transmission du virus Thogoto (THOV - famille des *Orthomyxoviridae*) par Jones *et al.* en 1990. En effet il a été montré que la

tique *Rhipicephalus appendiculatus* transmettait le THOV plus efficacement par l'intermédiaire de hamsters non virémiques si des tiques non infectées se nourrissaient simultanément avec des tiques infectées (Jones *et al.* 1990).

Des résultats similaires ont été observés concernant le TBEV. Une transmission du virus d'une tique infectée à une tique non infectée peut survenir lorsqu'elles se nourrissent à proximité l'une de l'autre sur un même hôte (Labuda *et al.* 1993a et b). On parle de phénomène de co-feeding (co-repas/co-alimentation). Dans la transmission par co-alimentation, l'hôte agit comme un pont transitoire qui réunit les tiques infectées et non infectées au même moment et au même endroit pour faciliter l'échange de pathogènes (Randolph *et al.* 2011). En revanche, en cas de transmission systémique, l'hôte infecté agit comme un réservoir à partir duquel les vecteurs peuvent acquérir le pathogène (Voordouw MJ 2015). Le processus de co-feeding est illustré par la figure 9.

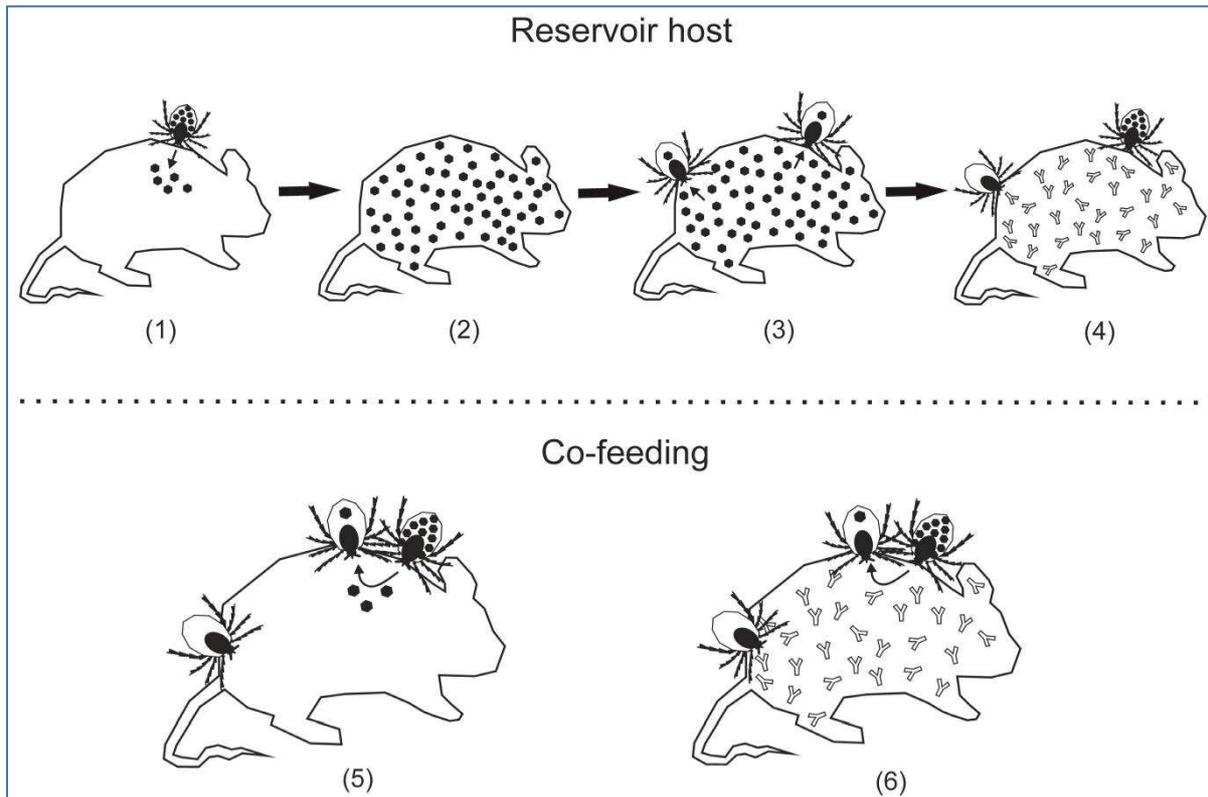


Figure 9 : *Processus de co-alimentation (Michelitch et al. 2019)*

Les petits mammifères, en particulier les rongeurs, sont considérés comme des hôtes réservoirs du TBEV. Les tiques infectées transmettent le virus à l'animal hôte (1), entraînant une virémie (2). Les tiques naïves acquièrent le TBEV en consommant le sang d'un hôte virémique (3). Dès la fin de la virémie, cette voie de transmission est bloquée par des anticorps circulants (4). La co-alimentation permet aux tiques de se passer le TBEV entre elles sans avoir besoin d'un hôte virémique. Lorsque des tiques naïves se nourrissent à proximité immédiate d'une tique infectée, l'animal hôte agit comme un pont de transmission (5). Cela peut se produire même si l'hôte a des anticorps contre le TBEV (6)

Lors d'une infection par le TBEV, la durée de la virémie chez l'hôte est courte et le seuil virémique n'est pas suffisamment élevé pour permettre une transmission performante. La circulation du virus est majoritairement assurée par la transmission non virémique grâce à ce processus de co-feeding.

De plus, les hôtes naturels avec un niveau détectable d'anticorps neutralisants peuvent toujours maintenir la transmission du virus d'une tique infectée vers une tique non infectée se nourrissant à côté (Labuda *et al.* 1997 ; Michelitch *et al.* 2019).

Labuda a également démontré l'importance de la salive des tiques dans la transmission du virus (Labuda *et al.* 1993c).

Le site cutané local de l'alimentation des tiques est considéré comme un foyer important pour la réplication précoce du TBEV, où les cellules immunitaires au niveau de ce site servent de véhicules pour la transmission du TBEV entre les tiques qui se nourrissent conjointement (Labuda *et al.* 1996).

Il existe également une transmission trans-ovarienne mais qui reste mineure et permet le maintien de l'infection au sein de la population des tiques (Labuda *et al.* 1993d).

Bien que d'autres animaux plus gros, comme les oiseaux, les cerfs, les chevaux ou les animaux d'élevage, servent également d'hôtes pour les tiques, ils ne sont pas connus pour être des hôtes importants pour la transmission du virus entre tiques. Comme pour l'homme, ils ne sont que des hôtes accidentels et participent peu ou pas au cycle de transmission. (Gritsun *et al.* 2003).

De plus, une faible part des contaminations humaines peut se faire par consommation de lait (lait de chèvre, vache ou brebis) ou de produits laitiers non pasteurisés contenant du TBEV. Ce mode de transmission, difficile à documenter, a surtout été décrit dans les pays d'Europe de l'est et les Balkans. Cela a été prouvé dans une étude en Slovénie, par la détection de l'ARN du TBEV et d'une charge virale dans le sérum et les échantillons de lait de chèvre consommé

par quatre patients (Hudopisk *et al.* 2008, Lindqvist *et al.* 2008, Ruzek *et al.* 2019). Le cycle de transmission est illustré par la figure 10.

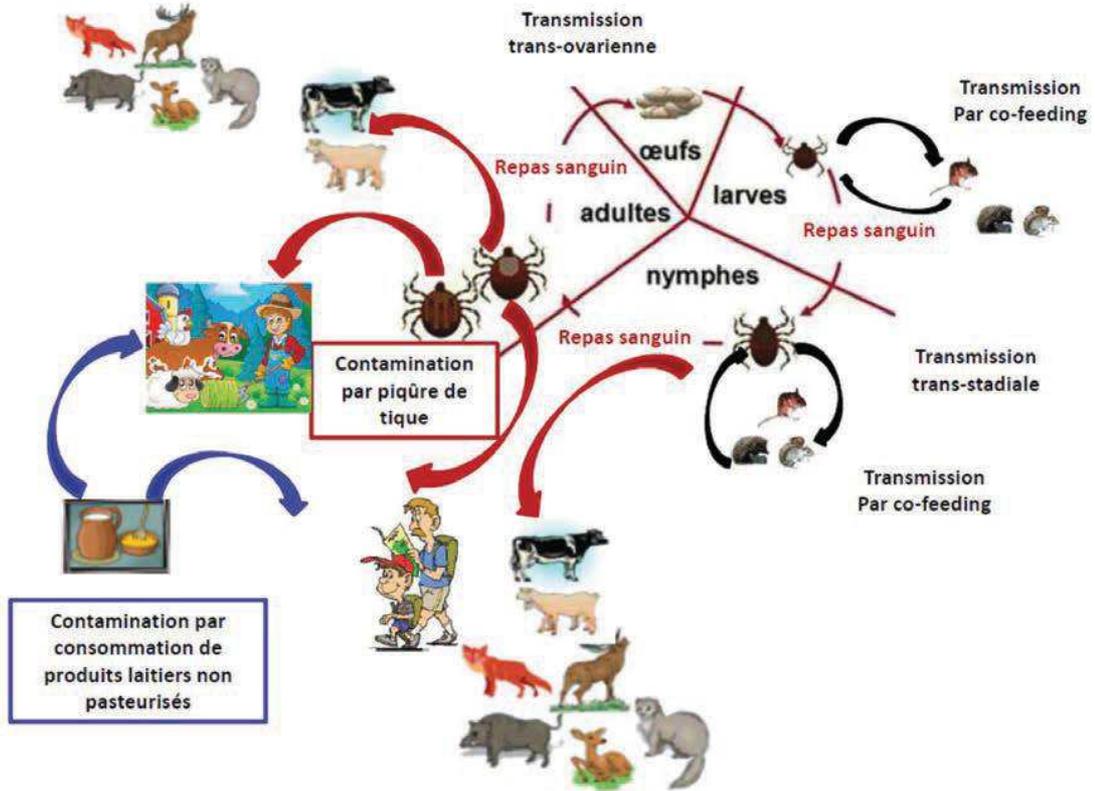


Figure 10 : Cycle de transmission du virus TBE (Velay *et al.* 2019 (b))

Comme le virus est au moins transitoirement présent dans le sang, il pourrait être transmis hypothétiquement par transfusion sanguine ou transplantation d'organe, d'autant plus que la majorité des patients sont asymptomatiques ou ont seulement une fièvre modérée. Cela a été démontré par Lupowski *et al.*, chez trois patients qui ont développé des signes de méningo-encéphalite suite à une greffe d'organe solide et où le TBEV a été retrouvé dans les tissus cérébraux ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) (Lupowski *et al.* 2017).

1.2.2. Physiopathologie / histoire naturelle de l'infection

Le virus TBE se transmet par piqûre de tique. Le passage du virus à l'hôte peut se faire très tôt au cours du processus d'alimentation des tiques. Le TBEV est transmis par la salive des glandes salivaires d'une tique *I. ricinus* à l'hôte dès la première heure après que la tique se soit fixée et ait commencé à se nourrir (Thangamani *et al.* 2017).

Lors de l'inoculation du virus dans la peau, l'infection initiale et la réplication se produisent dans les tissus sous-cutanés. Les cellules dendritiques (cellule de Langerhans) de la peau sont les premières cellules infectées, dans lesquelles le virus va se répliquer. Elles vont transporter le virus aux ganglions lymphatiques de drainage voisins *via* le système lymphatique.

Après réplication dans les organes lymphatiques, apparaît une première phase de virémie pendant laquelle des tissus extra neuronaux peuvent être infectés (en particulier la rate, le foie et la moelle osseuse) et la libération du virus à partir de ces tissus permet à la virémie de continuer pendant plusieurs jours. Puis le virus atteint le système nerveux central (SNC) après franchissement de la barrière hématoencéphalique (BHE) (Ruzek *et al.* 2010, Bogovic et Strle 2015).

La BHE est une structure complexe, composée de cellules endothéliales microvasculaires cérébrales (BMECs) reliées par des jonctions serrées, associées aux péricytes, astrocytes et microglies. Cette structure constitue une barrière entre le sang et le parenchyme du SNC, agissant dans la régulation du flux des solutés, des cellules et des pathogènes.

De manière générale plusieurs mécanismes de franchissement de la BHE ont été évoqués :

- directement par rupture de la barrière méningée ;
- par infection des BMECs qui forment la ligne de front de la BHE ;

- par transport axonal rétrograde direct à partir des neurones périphériques infectés, qui se propage par les jonctions neuromusculaires (NMJ) des muscles vers les motoneurones somatiques de la moelle épinière ;
- par infection des neurones olfactifs et propagation au bulbe olfactif (Ruzek *et al.* 2019 ; Potokar *et al.* 2019).

La façon exacte dont le TBEV traverse la BHE n'est pas clairement établie et il semble très probable qu'il s'agisse d'une combinaison de mécanismes (Ruzek *et al.* 2019). Le virus est capable d'infecter le SNC sans compromettre l'intégrité de la BHE. L'hypothèse la plus probable est que le virus pénètre dans le parenchyme cérébral par les vaisseaux sanguins après s'être fixé aux cellules endothéliales par interaction avec des protéines adhésives (par exemple, VCAM-1) et infecte l'endothélium capillaire systémique et cérébral (Robertson *et al.* 2009 ; Ruzek *et al.* 2010 ; Zambito Marsala *et al.* 2014 ; Palus *et al.* 2017). On soupçonne également un autre mécanisme, appelé "cheval de Troie", dans lequel le virus est transporté par des cellules immunitaires infectées qui se dirigent vers le SNC (Velay *et al.* 2019 (a)).

A ce jour, les mécanismes de neuropathogénèse mis en jeu lors de l'infection par le virus TBE ne sont pas clairement identifiés. La notion de neuropathogénèse regroupe d'une part des mécanismes de neuroinvasion (capacité du virus à pénétrer dans le SNC après inoculation périphérique) et d'autre part des mécanismes de neurovirulence (capacité du virus à se répliquer et à causer des dommages dans le SNC) (Mandl *et al.* 2005).

Les symptômes neurologiques induits par le TBEV peuvent s'expliquer par l'affinité du virus pour certaines régions du SNC. Des examens *post mortem* du cerveau et de la moelle épinière effectués sur des patients ayant présenté une évolution mortelle de l'encéphalite à tique ont pu être réalisés. Les méninges cérébrales et rachidiennes montrent généralement une infiltration diffuse de lymphocytes et parfois de polynucléaires neutrophiles (PNN). La zone la plus étendue de l'atteinte se situe autour du cervelet. Les lésions microscopiques sont

présentes dans presque toutes les parties du SNC, mais plus particulièrement au niveau de la moelle allongée (*medulla albongata*), les pons, le cervelet, le tronc cérébral, les ganglions basaux, le thalamus et la moelle épinière. Les lésions sont localisées dans la matière grise et consistent en des infiltrations lymphocytaires périvasculaires, une accumulation de cellules gliales et une nécrose des cellules nerveuses. Les neurones semblent être les principales cellules cibles du virus TBE. En particulier, les cellules de Purkinje dans le cervelet et les neurones de la corne antérieure dans la moelle épinière sont fréquemment atteintes. Rarement, les oligodendrocytes sont infectés. Les cellules microgliales et les cellules endothéliales vasculaires ne semblent pas favoriser la réplication du virus TBE. L'infiltration et la raréfaction des cellules sont également observées dans le mésencéphale et le diencephale (Ruzek *et al.* 2010 ; Bogovic et Strle 2015).

Après leur entrée dans le SNC, les astrocytes sont parmi les premiers types de cellules à entrer en contact avec le virus. L'implication des astrocytes dans le maintien et la propagation cérébrale du virus n'est pas claire. Bien que l'on sache que les symptômes neurologiques sont dus à la dégradation des neurones par le virus en raison de sa neurocytotoxicité et de l'induction d'une réponse immunopathogène, la contribution des astrocytes infectés par des flavivirus à la neuropathogenèse est considérée comme significative.

Des études récentes ont révélé que l'infection des astrocytes est importante pour la rétention du virus dans le SNC, c'est à dire pour la multiplication du virus, sa propagation aux neurones et à d'autres cellules, et à la réponse immunitaire (Potokar *et al.* 2019).

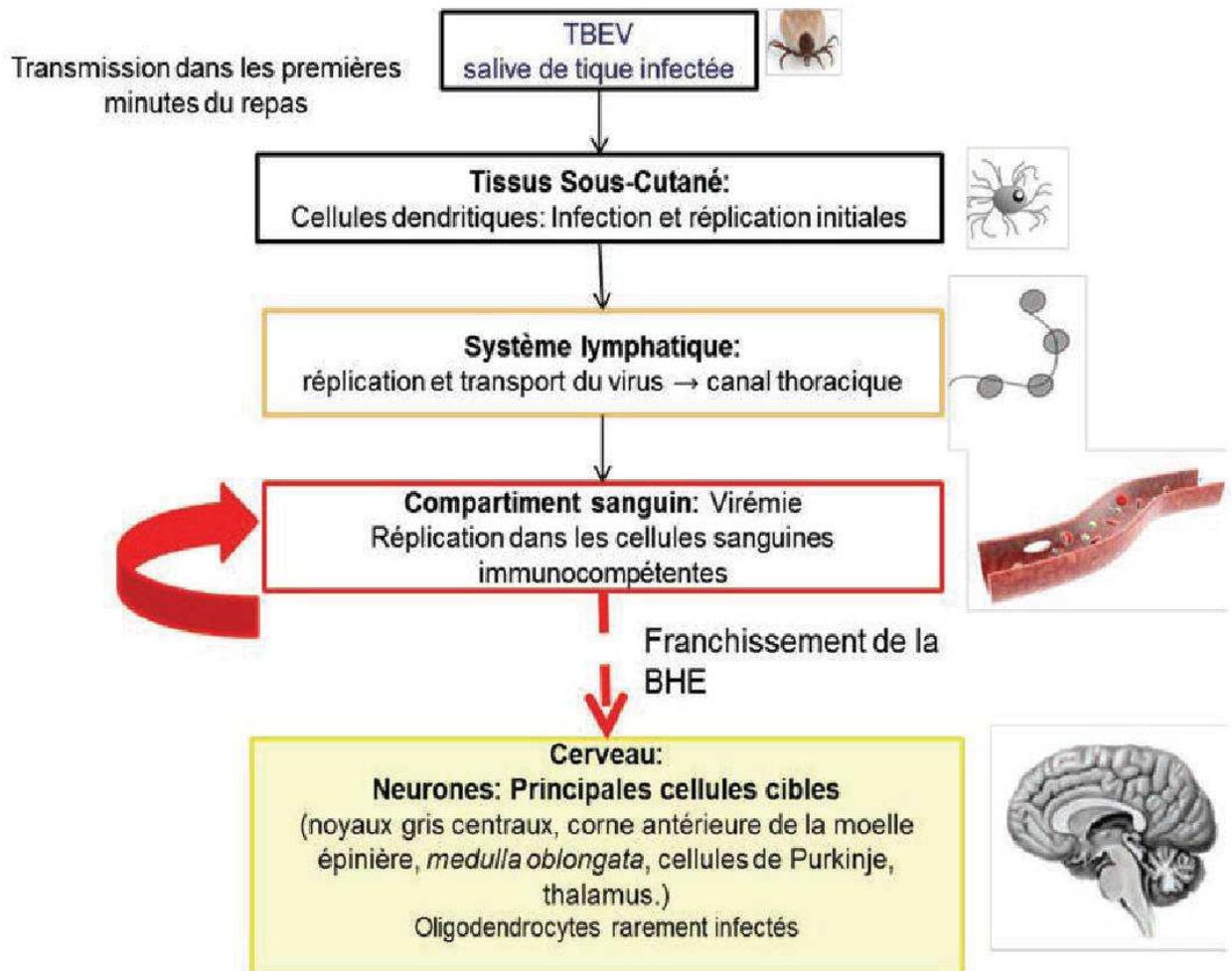


Figure 11 : Physiopathologie de l'infection par le TBEV (Velay et al. 2019 (b))

1.2.3. Clinique

La plupart des infections au TBEV sont asymptomatiques ; les données publiées suggèrent que le ratio des infections asymptomatiques se situe entre 70% et 98% (Bogovic et Strle 2015). Cependant, la proportion de cas asymptomatiques est difficile à déterminer, l'infection pouvant être paucisymptomatique et peu spécifique, les cas peuvent alors ne pas être diagnostiqués (Bogovic et Strle 2015). La période d'incubation médiane est de 8 jours (intervalle de 4 à 28 jours) après une piqûre de tique, qui passe inaperçue chez environ un tiers des patients (Lindqvist *et al.* 2008). Lors d'une transmission alimentaire, la durée d'incubation semble plus courte et dépend du nombre de particules virales ingérées (Hudopisk *et al.* 2012 ; Bogovic et Strle 2015 ; P. Borde *et al.* 2019).

Selon le sous type-viral en cause, l'évolution peut se faire sur un mode mono, biphasique ou chronique.

1.2.3.1. Sous-type TBEV-Eu

Les souches TBEV-Eu provoquent généralement une infection biphasique. La phase initiale est en corrélation avec la virémie et présente habituellement des symptômes non spécifiques tels que fièvre modérée, céphalées, douleurs diffuses (myalgie et arthralgie), asthénie, malaise général, anorexie, nausées et autres. Cette phase dure environ 5 jours (intervalle 2 à 10 jours) et est suivie d'une période asymptomatique de 7 jours (de 1 à 21 jours) (Lindqvist *et al.* 2008 ; Bogovic et Strle 2015). La seconde phase se produit chez 20 à 30 % des patients, avec des troubles neurologiques de gravité variable (Lenhard *et al.* 2016 ; Taba *et al.* 2017 ; Velay *et al.* 2019 (a)). Elle commence par une ré-augmentation de la température (1 à 2°C plus élevée que lors de la première phase, dépassant souvent 40°C) et va durer 7 à 14 jours (Ruzek *et al.* 2019). La méningo-encéphalite est la manifestation clinique la plus fréquente (20 à 60% des patients). La méningo-encéphalomyélite et la méningo-encéphaloradiculite sont les formes les plus

graves de la maladie et touchent environ 10% des patients (surtout les personnes âgées). Dans les infections graves, la mort peut survenir, habituellement en raison d'un œdème diffus du cerveau et d'un engagement cérébral ou d'une atteinte de la *medulla oblongata* (Velay *et al.* 2019 (a)). Le taux de létalité est inférieur à 2% pour la souche européenne (Bogovic et Strle 2015). Les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être anormaux avec des signaux hyperintensifs T2 non spécifiques, particulièrement dans le thalamus, le tronc cérébral, le cervelet et le système nerveux périphérique (Zambito Marsala *et al.* 2014 ; Lenhard *et al.* 2016). L'électroencéphalogramme (EEG) montre des anomalies chez 50 à 70% des patients présentant des symptômes d'encéphalite (Zambito Marsala *et al.* 2014 ; Lenhard *et al.* 2016).

Une infection à TBEV peut entraîner des séquelles persistantes. Des séries de cas avec un suivi de 6 mois ou plus montrent que 26% à 46% des patients atteints de TBE causée par le sous-type européen TBEV déclarent une guérison incomplète (Taba *et al.* 2017). On parle également de syndrome post-encéphalitique. Il est moins fréquent en cas d'infection par le sous-type européen qu'avec les deux autres sous-types. Les signes les plus fréquemment signalés sont des troubles neuropsychiatriques, tels que l'apathie, l'irritabilité, des troubles de la mémoire et de la concentration, et des troubles du sommeil. Des troubles sensoriels et des phénomènes de parésie ou de paralysie flasque persistante ont été documentés (Velay *et al.* 2019 (a) ; Ruzek *et al.* 2019).

Dans une étude réalisée en Slovénie, le nombre total de DALYs (Disability-Adjusted Life Years) ou années de vie ajustées sur l'incapacité s'élève à 3.450 (167,8 pour 100.000 habitants), tandis que du point de vue individuel, il est de 3,1. Il s'agit d'une mesure des années de vie en parfaite santé qui ont été perdues. Cette mesure est la somme des années de vie perdues (AVP) par mortalité prématurée et des années de vie en bonne santé perdues en raison d'une

incapacité/maladie (AVI). Les conséquences de la TBE représentent un fardeau plus lourd que la TBE elle-même (Šmit *et al.* 2015).

1.2.3.2. Sous-type TBEV-FE

Les souches TBEV-FE sont à l'origine des formes les plus sévères d'atteinte du SNC avec des taux de létalité de 5 à 20 %. L'apparition de la maladie est aiguë (forte fièvre soudaine associée à un syndrome méningé et à des troubles neurologiques et/ou à une paralysie) et l'évolution de la maladie ne se fait pas sur un mode biphasique. Le tableau clinique est sévère avec coma, méningo-encéphalite focale, encéphalite et myélite (Velay *et al.* 2019 (a)).

1.2.3.3. Sous-type TBEV-Sib

Les souches TBEV-Sib induisent habituellement des manifestations cliniques moins graves que les souches virales asiatiques d'Extrême-Orient et sont associées à une prévalence élevée d'encéphalite fébrile non paralytique. Selon les données, 1 à 1,7% des patients atteints de TBE, développent une forme chronique progressive de la maladie. Les présentations cliniques comprennent l'épilepsie de Kozhevnikov (plus communément appelée épilepsie partialis continua (EPC) dans les pays occidentaux), la sclérose latérale, la névrite progressive, l'atrophie musculaire progressive et une maladie semblable au Parkinson. Ces formes touchent principalement les adultes actifs et les enfants. Les taux de mortalité enregistrés vont de 6 à 8% (Bogovic et Strle 2015 ; P. Borde *et al.* 2019 ; Velay *et al.* 2019 (a)).

	TBEV-Eu	TBEV-Sib	TBEV-FE
Vecteur principal	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>
Apparition des symptômes	Subaiguë	Aiguë	Aiguë
Evolution	Biphasique	Monophasique	Monophasique
Chronicité	Rare	≈ 2%	Fréquent
Létalité	<2%	6-8%	5-20%

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des trois sous-types

1.2.3.4. Chez l'enfant

La plupart des études tendent à admettre que l'encéphalite à tique chez les enfants semble être plus bénigne que chez les adultes et l'évolution naturelle plus favorable (Fritsch *et al.* 2008). De plus, les plus jeunes enfants ne pouvant verbaliser leurs plaintes, beaucoup des infections restent inaperçues ou non diagnostiquées (≥ 26% selon Steffen *et al.* 2019) ou le diagnostic peut être retardé (Ruzek *et al.* 2019).

La période d'incubation varie habituellement de 4 à 28 jours avec des valeurs moyennes d'environ 10 jours (Steffen *et al.* 2019).

Comme chez l'adulte, la première phase est caractérisée par des symptômes non spécifiques de type grippal tels que fièvre (> 38 °C) et céphalées. Chez l'enfant, peuvent être également décrits fatigue, adynamie, malaise, vomissements, douleurs abdominales et atteinte des voies respiratoires supérieures. L'arthralgie est moins souvent mentionnée (Steffen *et al.* 2019).

La plupart des études ont enregistré une évolution biphasique chez la grande majorité des patients en pédiatrie. La durée de l'intervalle a été décrite comme étant de 2 à 25 jours avec des médianes allant de 6 à 14 jours. La deuxième phase survient chez 5 à 30 % des enfants qui ont développé la phase initiale. Elle commence par une récurrence de la fièvre. La méningite

est le symptôme le plus fréquent, la méningo-encéphalite est moins fréquente et la méningo-encéphalomyélite n'est que rarement diagnostiquée (Steffen *et al.* 2019).

Dans l'ensemble, l'évolution de la maladie est habituellement plus favorable chez les enfants que chez les adultes. Cependant, la maladie peut tout de même entraîner des séquelles à long terme de type déficits neurologiques tels que paralysie, parésie ou crises d'épilepsie. (Fritsch *et al.* 2008 ; Ruzek *et al.* 2019). En moyenne, les séquelles neurologiques à long terme sont présentes chez 2,1% des enfants mais cela peut aller jusqu'à 10% selon les études (Bogovic et Strle 2015 ; Steffen *et al.* 2019).

Une étude allemande s'est intéressée aux signes cognitifs lors d'examens de suivi chez 19 enfants ayant des antécédents d'infection par le TBEV. Si aucun d'entre eux ne présentait de séquelles neurologiques ou neuropsychologiques graves, 11 enfants (58 %) présentaient un ralentissement non spécifique à l'EEG. Il y a également une probabilité plus élevée d'avoir une déficience de l'attention et de la vitesse psychomotrice (Schmolck *et al.* 2005).

1.2.4. Diagnostic

1.2.4.1. Critères de définition

La définition de cas et les critères de diagnostic du TBE ont été établis par l'ECDC pour la notification des maladies transmissibles au réseau communautaire et approuvés dans la décision d'application de la Commission du Parlement européen et du Conseil en 2012.

La définition des cas est résumée dans le tableau 2 (Taba *et al.* 2017).

	TBE confirmé	TBE probable	
Critères cliniques	Atteinte du SNC : méningite, méningoencéphalite ou encéphalomyélite		
Lien épidémiologique	Présence		Absence
LCR	Pléïocytose ($>5 \times 10^6$ cellules/l)		
Critères virologiques	<ul style="list-style-type: none"> - IgM et IgG anti-TBEV dans le sérum ; <li style="text-align: center;">Ou - IgM anti-TBEV dans le LCR ; <li style="text-align: center;">Ou - Séroconversion ou multiplication par 4 des IgG dans deux sérums ; <li style="text-align: center;">Ou - Détection de l'acide nucléique du virus TBE dans un échantillon clinique 	- Absence	- IgM anti-TBEV dans un seul sérum

Tableau 2 : Définition des cas : critères diagnostic d'encéphalite à tique d'après Taba *et al.*

1.2.4.2. Le diagnostic biologique

Une leucopénie et/ou une thrombocytopénie peuvent être observées à la numération formule sanguine durant la phase initiale. Lors de la phase neurologique, la numération plaquettaire est normale et on peut observer une leucocytose modérée (Taba *et al.* 2017)

Dans le LCR les résultats pouvant être en faveur d'une infection par le TBEV sont une pléiocytose modérée (100-300 cellules/ μ l) avec une prédominance possible des polynucléaires (60-70 %) par rapport aux lymphocytes (30-40 %), une altération modérée de la barrière hémato-encéphalique avec augmentation du rapport [Albumine LCR/Albumine sérique] (Holzmann *et al.* 2003).

1.2.4.3. Le diagnostic sérologique

Le diagnostic virologique de l'infection par le virus TBE est établi par la détection d'anticorps sériques IgM et IgG spécifiques, généralement par un dosage immuno-enzymatique (ELISA) très sensible et spécifique. En général, la comparaison de différentes trousse commercialisées de diagnostic sérologique a montré une bonne sensibilité et une bonne concordance entre les différentes méthodes mais un manque de spécificité du fait de réactions croisées entre les *flavivirus* (Taba *et al.* 2017 ; Ackermann-Gäumann *et al.* 2018 ; Velay *et al.* 2018 (a)). Il n'est pas possible de faire une distinction sérologique entre les sous types TBEV-Eu, -Sib ou -Fe parmi les membres du groupe d'espèces TBEV (Lindquist, 2014).

Chez la majorité des patients présentant des signes neurologiques, les anticorps IgM et IgG spécifiques du TBEV peuvent être détectés dans le premier échantillon de sérum. Les IgM peuvent être détectables pendant plusieurs mois après l'infection, tandis que les IgG persistent tout au long de la vie et préviennent une réinfection par le virus (figure 12) (Holzmann *et al.* 2003). Comparativement aux personnes vaccinées, les titres d'anticorps neutralisants sont plus élevés et ne diminuent pas avec l'âge (Taba *et al.* 2017). Pour éviter un

diagnostic faussement positif, dans les cas potentiels de réactions croisées avec d'autres *flavivirus*, une confirmation par un test de neutralisation est recommandée, d'après la dernière conférence de consensus, dans les régions où co-circulent plusieurs *flavivirus*.

Chez les patients qui ont été vaccinés mais qui développent une encéphalite à tique, la réponse immunologique se caractérise par un retard d'apparition des IgM spécifiques, ainsi que par une augmentation rapide des anticorps IgG dans le sérum. Pour confirmer le diagnostic de TBE dans ces cas, il faut démontrer la synthèse intrathécale d'anticorps anti-TBEV (Taba *et al.* 2017).

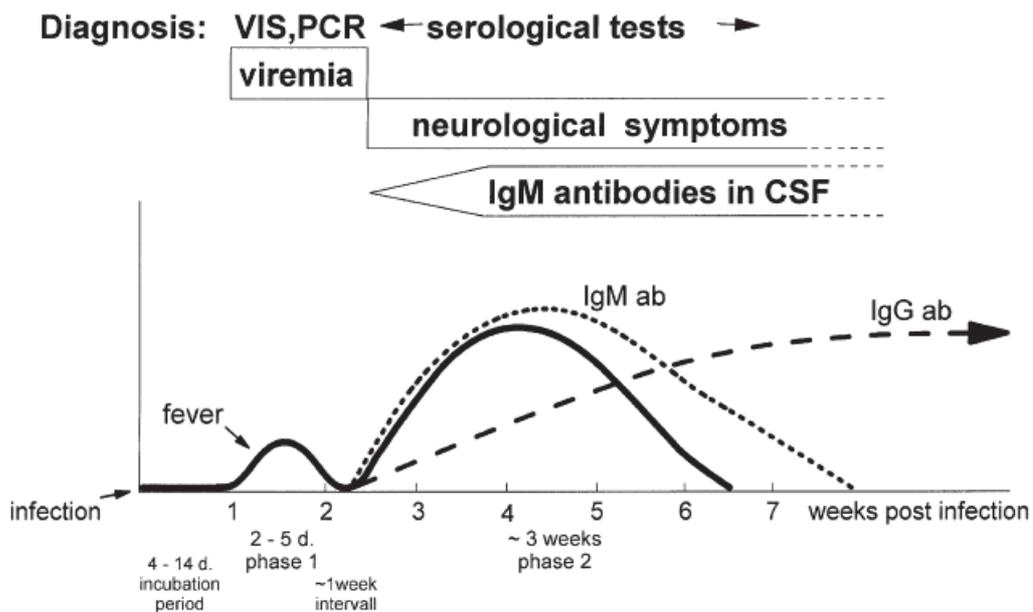


Figure 12 : Cinétique des anticorps (antibodies : ab) (Holzmann *et al.* 2003).

1.2.4.4. La place de la biologie moléculaire

En principe, le virus peut être détecté dans le sang pendant la première phase virémique de l'infection par amplification en chaîne par transcriptase inverse avec polymérase (RT-PCR) (Puchhammer-Stockl et al. 1995 ; Schwaiger and Cassinotti 2003). La RT-PCR permet de détecter rapidement l'ARN viral dans le sang, mais pendant la première phase (phase virémique) avant la séroconversion et les manifestations dues à l'atteinte du SNC (Taba *et al.* 2017). Cependant, dans la pratique, cette technique n'a qu'une importance mineure puisque l'admission à l'hôpital a généralement lieu dans la deuxième phase de l'infection, lorsque les symptômes neurologiques se manifestent. À ce stade, le virus a déjà été éliminé du sang (et du liquide céphalorachidien), et une réponse immunitaire humorale a commencé (Holzmann *et al.* 2003). Par conséquent, la RT-PCR n'a aucune valeur diagnostique et ne permet que très rarement la détection du virus au cours de la deuxième phase (Schwaiger and Cassinotti 2003 ; Schultze et al. 2007 ; Taba et al. 2017 ; Veje et al. 2018 ; Nagy et al. 2018 ; Saksida et al. 2018). Dans les cas d'encéphalite mortelle, le TBEV peut être détecté dans le tissu cérébral par RT-PCR (Taba *et al.* 2017). Quelques cas décrits dans la littérature ont montré une détection de l'ARN viral dans les urines au cours de la seconde phase de l'infection, de façon concomitante à la séroconversion. Cette approche diagnostique reste cependant à évaluer (Velay *et al.* 2019 (b)).

1.2.5. Traitement et prévention de l'encéphalite à tique

1.2.5.1. Prise en charge et pistes thérapeutiques

Il n'existe pas de traitement spécifique approuvé pour l'encéphalite à tique à ce jour. La prise en charge des patients s'appuie principalement sur le traitement symptomatique et la prévention des complications. Dans les cas les plus graves, une prise en charge en soins intensifs est nécessaire (Taba *et al.* 2017 ; Ruzek *et al.* 2019).

La thérapie antivirale après le début de la phase neurologique porte à débat, car la réplication virale a très probablement cessé lorsque les symptômes neurologiques apparaissent (Studahl *et al.* 2013)

Cependant, certaines stratégies thérapeutiques spécifiques sont déjà utilisées dans certains pays et d'autres sont encore à l'étude. L'immunothérapie ou l'utilisation d'antiviraux spécifiques représentent des approches possibles (Ruzek *et al.* 2019).

En Russie et au Kazakhstan, des immunoglobulines spécifiques produites à partir du plasma de donneurs sont actuellement utilisées à des fins de prophylaxie et de traitement post-exposition. Cette préparation pourrait être capable de prévenir ou de diminuer la gravité des symptômes cliniques. En Europe, ce traitement n'est plus utilisé par crainte du phénomène de facilitation des infections par les anticorps (Ruzek *et al.* 2019).

Une approche possible de l'immunothérapie est l'administration de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Mais seules les préparations d'IgIV contenant des anticorps spécifiques dirigés contre le TBEV ont démontré une action contre l'infection *in vitro* et chez les souris infectées par le virus (Elsterova *et al.* 2017).

1.2.5.2. Outils de prévention

L'immunisation par vaccination reste la meilleure prévention de l'encéphalite à tique, car il n'existe pas de traitement antiviral spécifique (Taba *et al.* 2017).

Deux vaccins inactivés, préparés à partir de deux souches différentes de sous-type Européen sont disponibles en France, Ticovac® (souche Neudoerfl) et Encepur® (souche Karlsruhe K23).

Les schémas vaccinaux de ces deux spécialités sont les suivants :

- Ticovac® enfant : chez les enfants de 1 à 15 ans révolus (3 doses : à J0, entre M1 et M3 après la première dose, puis entre M5 et M12 après la deuxième dose).
- Ticovac® adulte : à partir de 16 ans (3 doses : à J0, entre M1 et M3 après la première dose, puis entre M5 et M12 après la deuxième dose).

Une première dose de rappel doit être administrée 3 ans après la troisième injection, puis tous les 5 ans pour les enfants et les adultes âgées de moins de 60 ans et tous les 3 ans pour les adultes de plus de 60 ans.

- Encepur® : à partir de 12 ans (3 doses : à J0, entre M1 et M3 après la première dose, puis entre M9 et M12 après la deuxième dose).

La première dose de rappel doit ensuite être pratiquée 3 ans après la troisième injection puis tous les 5 ans pour les personnes âgées de 12 à 49 ans et tous les 3 ans pour les personnes âgées de plus de 49 ans.

La forte analogie entre les différents sous-types suggère que les vaccins basés sur le TBEV-Eu peuvent également être efficaces contre TBEV-Sib et TBEV-FE (Amicizia *et al.* 2013). La vaccination contre l'encéphalite à tique est recommandée pour les voyageurs devant séjourner en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie jusqu'à 1500 mètres d'altitude, du printemps à l'automne (Vaccination-info-service). Il n'existe pas de données actuellement disponibles sur la couverture vaccinale en France. Cependant, il semble que celle-ci soit d'une part peu prescrite et d'autre part peu connue des praticiens.

En effet, une étude réalisée par Vandererven *et al.* sur la prise en charge des patients après piqûre de tique auprès de médecins généralistes en Franche-Comté, montre une méconnaissance de la vaccination contre l'encéphalite à tique. En effet seulement 25 % des 218 médecins ayant répondu au questionnaire connaissaient l'existence de ce vaccin.

La protection contre l'infection à TBEV comprend également les mesures non spécifiques de prévention contre les piqûres de tiques (ablation des tiques, utilisation de répulsifs et port de vêtements adéquats) (Chrdle *et al.* 2016 ; Taba *et al.* 2017).

1.3. L'épidémiologie de l'encéphalite à tique et son évolution

1.3.1. Les outils sentinelles

Les informations sur l'incidence endémique de l'encéphalite à tique et de la présence du TBEV varient selon les pays en raison des différences entre les systèmes de surveillance existants. Des données objectives sont pourtant nécessaires pour déterminer le risque d'exposition au TBEV et de maladie afin de définir les recommandations de vaccination et autres interventions de santé publique.

1.3.1.1. Etude de la présence du virus chez le vecteur tique

Il existe différents outils pour suivre l'évolution de l'épidémiologie d'une zoonose. Outre la notification des cas humains, d'autres indicateurs peuvent être utilisés tels que la recherche de la présence du virus chez le vecteur (tique), ou bien encore des études sérologiques menées chez des animaux sentinelles. La prévalence du virus chez les tiques n'est pas l'indicateur le plus adapté au risque d'infection par le TBEV car l'ARN viral est rarement détecté, même dans des échantillons de grande taille prélevés dans des zones endémiques connues (Imhoff *et al.* 2015).

Deux projets indépendants ont été réalisés en Pologne et en Allemagne pour détecter le TBEV chez les tiques par RT-PCR. Au total, plus de 16.000 tiques ont été recueillies sur des sites où l'incidence de la TBE est élevée et testées par RT-PCR en temps réel. Aucun échantillon n'était positif au TBEV (Stefanoff *et al.* 2013).

1.3.1.2. Les animaux sentinelles

La séroprévalence chez les animaux domestiques a montré une meilleure corrélation spatiale avec l'incidence de la TBE chez les humains et pourrait aussi révéler des foyers de circulation du TBEV actuellement inconnus (Imhoff *et al.* 2015). Selon Gerth et ses collaborateurs,

l'animal sentinelle idéal pour la surveillance du TBEV devrait avoir un domaine vital suffisamment limité, être disponible en grand nombre, être dispersé dans la zone de surveillance et présenter une réponse immunitaire durable après infection naturelle (Gerth *et al.* 1995).

Les petits mammifères sont abondants et ont une plage d'activité limitée ; ils développent une virémie de haut grade et provoquent une réponse immunitaire qui conduit à la production d'anticorps persistants spécifiques du TBEV. Des études ont indiqué une bonne corrélation entre la séroprévalence chez les rongeurs et l'incidence locale de TBE chez l'homme (Imhoff *et al.* 2015).

D'autres mammifères de plus grande taille peuvent également être utilisés comme sentinelles fiables, notamment les cerfs. Ils ont un domaine vital limité, sont disponibles en grand nombre et sont largement dispersés dans les zones de surveillance. Ils montrent également des réponses anticorps de longue durée après une exposition naturelle aux flavivirus (Imhoff *et al.* 2015 ; Duscher *et al.* 2015 ; Rijks *et al.* 2019 ; Holding *et al.* 2020).

Les chiens sont également connus pour avoir une réponse immunitaire détectable et durable contre le virus. Comme les chiens voyagent normalement avec leur maître, ils sont de bonnes sentinelles pour l'exposition humaine aux tiques et à leurs agents pathogènes. Mais une des difficultés majeures est l'absence de tout programme de surveillance de routine pour les chiens, donc le nombre d'échantillon nécessaire est difficile à obtenir (Imhoff *et al.* 2015).

Les animaux de pâturage peuvent également être des sentinelles appropriées pour la détection des foyers de TBEV par surveillance sérologique. L'infection des ruminants est particulièrement importante pour la santé publique : chez les chèvres et les moutons, et plus rarement aussi chez les bovins, le TBEV peut être excrété dans le lait pendant plusieurs jours après l'infection. Le statut sérologique d'un troupeau peut aider à évaluer un risque possible de TBE alimentaire causé par le lait cru provenant de ce troupeau (Klaus *et al.* 2019).

1.3.2. L'encéphalite à tique à l'échelle mondiale

La TBE se rencontre dans une grande zone géographique allant de l'Europe à l'Extrême-Orient. Environ 10.000 à 12.000 cas sont déclarés chaque année, dont la grande majorité en Russie, mais ce nombre est probablement largement sous-estimé. La prévalence de cette infection est étroitement liée à l'écologie de son vecteur, mais aussi à la fréquence d'exposition et à la couverture vaccinale de la population. L'évolution des loisirs et peut-être aussi les changements en termes de climat et d'habitat ont modifié l'épidémiologie de la TBE ces dernières années, affectant des zones auparavant exemptes de TBE et élargissant ainsi les zones endémiques à des altitudes plus élevées (de moins de 800 m au-dessus du niveau de la mer à environ 1.500 m) et à des régions plus septentrionales (Amato-Gauci AJ, Zeller H 2012 ; CSS 2019).

1.3.2.1. En Europe

Entre 1990 et 2009, 62.842 cas ont été enregistrés en Europe hors Russie (169.937 en tout dont 107.095 en Russie) (Süss *et al.* 2011). Malgré des variations interannuelles observées, le nombre de cas augmente progressivement pour dépasser les 2.000 cas rapportés par année sur le territoire européen (Figure 13). Aucun cas autochtone n'était connu en Belgique, Portugal, Espagne, Angleterre, Irlande ou Pays Bas (Süss *et al.* 2011).

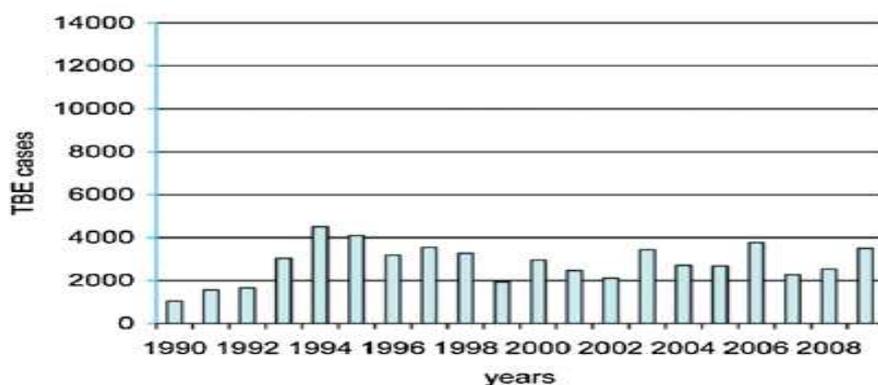


Figure 13 : Cas de TBE en Europe (hors Russie) enregistrés de 1990 à 2009 (Süss *et al.* 2011).

Sur la période entre 2004 et 2009, 17.980 cas ont été enregistré (9.073 entre 2004 et 2007 et 8.907 entre 2007 et 2009) soit en moyenne environ 3.000 cas/an (Donoso *et al.* 2008 ; Donoso *et al.* 2011). L'incidence la plus élevée signalée était de 18,5 pour 100.000 habitants en Lituanie en 2009. Les pays présentant des zones à haut risque (incidence supérieure à 10 pour 100.000 habitants) étaient la République tchèque, l'Estonie, la Lettonie, la Lituanie, la Russie et la Slovénie. L'Autriche est le seul pays où les taux d'incidence diminuent progressivement depuis 1981 en raison de sa campagne de vaccination.

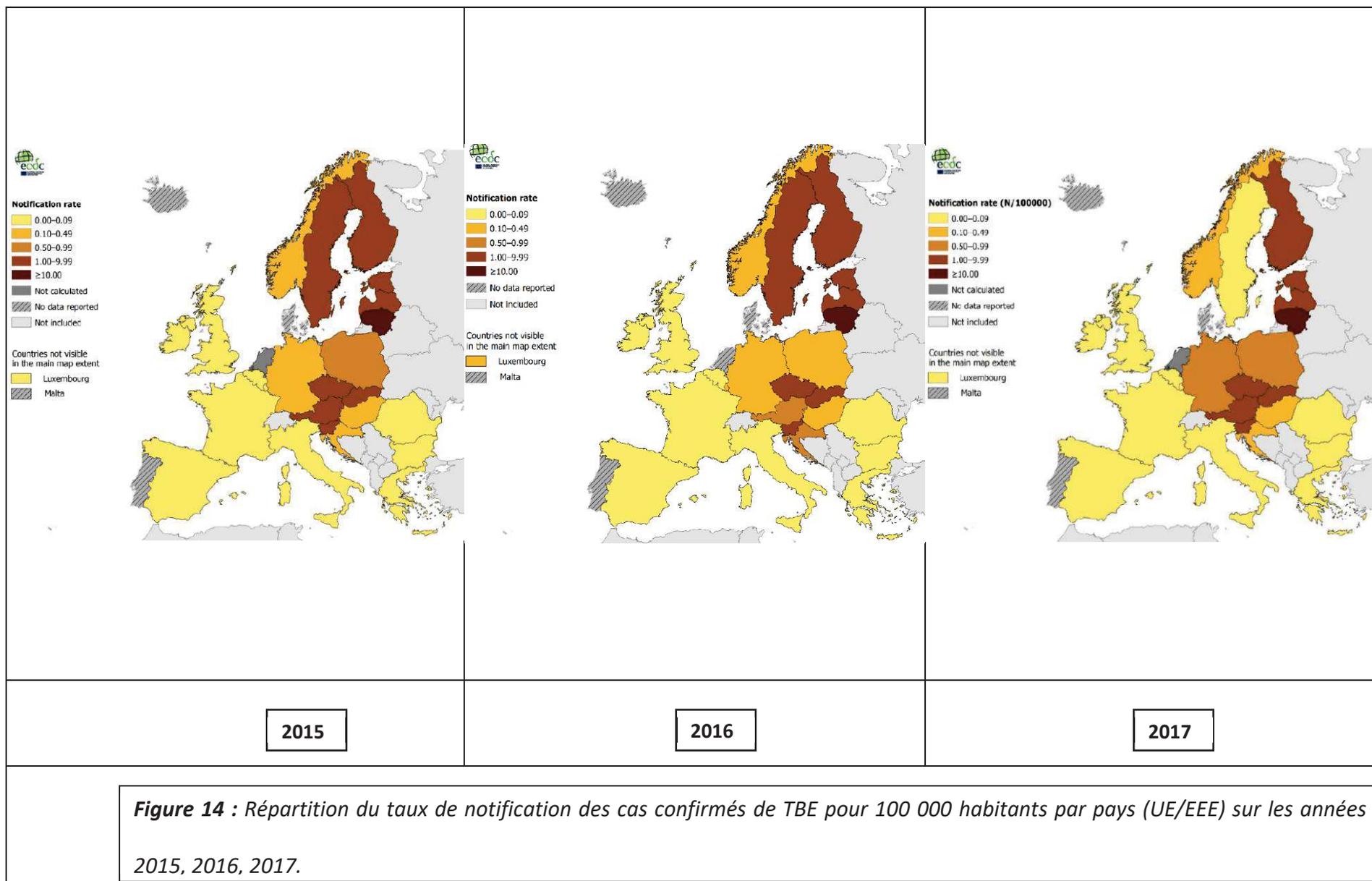
Au moment de l'enquête, des disparités subsistaient entre les pays en ce qui concerne les définitions des cas probables et confirmés, les activités de surveillance et les systèmes de notification des cas, pouvant conduire à une sous-estimation des données rapportées. Ces disparités ont conduit en septembre 2012 à l'établissement de critères de définition européen (Amato-Gauci AJ, Zeller H 2012 ; Journal officiel de l'Union Européenne 2012).

Sur la période 2012-2016, 23 pays ont signalé 12.500 cas de TBE (l'Irlande et l'Espagne n'en ont pas signalé), dont 11.622 (93 %) cas confirmés et 878 (7 %) cas probables (J.Beauté *et al.* 2018). Cela correspond en moyenne à un peu plus de 3.000 cas signalés par année, cependant une forte progression a été observée dans certains pays (France, Finlande...) au cours de l'année 2016 (Beauté *et al.* 2018). Le tableau 3 et la figure 11 résument les données ECDC (rapports de surveillance) des années 2015, 2016 et 2017.

Année	2015	2016	2017
Nombre de cas total	1949	2876	3079
Nombre de cas confirmés	1908 (98.4%)	2674 (93%)	2550 (83%)
Nombre de cas probables	41	202	529

Incidence globale		0.4 cas pour 100 000 habitants	0.6 cas pour 100 000 habitants	0.5 cas pour 100 000 habitants
Décès		5 (0.2%)	12 (0.4%)	9 (0.3%)
Nombre de pays déclarants		24	25	25
Faits notables	Nombre de pays utilisant la définition de cas de l'UE	18 pays	17 pays	18 pays
	Augmentation du taux de notification	Légèrement en Estonie, en Finlande et en Suède	République tchèque (62%), France (49%) , Allemagne (57%), l'Italie (862%), Lituanie (91%), Pologne (83%), Slovaquie (111%).	Significative Lettonie (98%)
	Diminution du taux de notification	République tchèque, Slovaquie et Slovénie.	Croatie, Estonie, Hongrie et Lettonie.	Slovaquie (55%)
	Remarque(s)		2 premiers cas autochtones au Pays-Bas	

Tableau 3 : Synthèse des rapports épidémiologiques annuels ECDC pour les années 2015, 2016 et 2017.



De Graaf et son équipe ont publié le premier cas autochtone survenu au Pays-Bas. En juin 2016, une personne d'une soixantaine d'années s'est présentée dans un hôpital du centre des Pays-Bas pour malaises, fatigue, maux de tête, nausées et fébricule (37,9 °C) deux jours après une piqûre de tique. Après une phase d'amélioration des symptômes, l'état du patient s'est dégradé au douzième jour avec apparition de tremblements, de lenteur d'élocution, de faiblesse et de fatigue. Par la suite, ces symptômes ont progressé avec apparition de fièvre (40,0 °C), nausées et vomissements le 21ème jour. L'examen neurologique ne montrait pas de signe de méningite, les examens biologique et radiologique étaient sans particularité.

Les sérums prélevés à J24 et J36 étaient positifs pour les anticorps IgM anti-TBEV (452 et 162 unités Vienna (VIEU)/mL) et IgG anti-TBEV (> 650 VIEU/mL) en technique ELISA commerciale (Progen Biotechnik). Le LCR était négatif pour les IgM mais positif pour les IgG. De plus, un test de neutralisation était positif (titre : 1/640) pour les deux sérums. Une qRT-PCR spécifique au TBEV sur le LCR, le sang et l'urine s'est révélée négative. Le patient avait également récupéré la tique morte, qui s'est révélée être positive pour le TBEV par qRT-PCR avec un Ct (cycle Threshold) de 21. Le patient n'avait pas visité d'autres endroits à l'étranger au cours des cinq dernières années.

De plus au Danemark, trois nouveaux cas de patients résidant à Tisvilde Hegn, ont été hospitalisés pour encéphalite à tique après une piqûre de tique. Un nouveau micro-foyer du TBEV a été identifié par la présence du virus chez des nymphes recueillies autour d'un terrain de jeu dans la forêt de Tisvilde Hegn (Agergaard *et al.* 2019).

Enfin très récemment, un premier cas probable d'infection acquise à TBEV en Angleterre en juillet 2019 a été publié. Il s'agit d'un nourrisson allemand de 3 mois chez qui une tique a été découverte et retirée, lors d'un pique-nique dans le sud de l'Angleterre. Les symptômes (fièvre accompagnée de crises focales) ont débuté 11 jours après la piqûre de tique. La sérologie spécifique du TBEV était positive pour les IgM et les IgG. Toutefois, ni la PCR ni le test de

neutralisation spécifique n'ont pu être réalisés, ce qui n'a pas permis de confirmer le cas. En effet, Il existe des réactivités croisées entre le TBEV et le Louping ill virus (LIV), qui est endémique au Royaume-Uni (mais dans les régions plus montagneuses au nord et l'ouest du pays). Aucun échantillon sanguin de suivi n'a été prélevé sur le nourrisson, il n'a pas été possible de rechercher une augmentation du titre d'IgG dans les échantillons appariés. Le nourrisson n'aurait visité aucun autre endroit où une piqûre de tique aurait pu se produire, à l'exception de sa région natale de Hesse, en Allemagne, qui n'est pas endémique pour le TBEV (Kreusch *et al.* 2019).

En résumé, depuis quelques années, on remarque une augmentation de l'incidence des infections à TBEV en Europe, mais surtout une extension des zones de circulation du virus.

1.3.2.2. En Russie

Entre 1990 et 2009, le nombre d'infections à TBEV atteint un pic en 1999 avec 9.955 cas signalés, puis diminue progressivement, atteignant un creux historique de 3.098 cas déclarés en 2007. De 2004 à 2008, 3.642 cas en moyenne ont été signalés chaque année. En 2009, 3721 cas ont été diagnostiqués (Figure 15) (Süss *et al.* 2011).

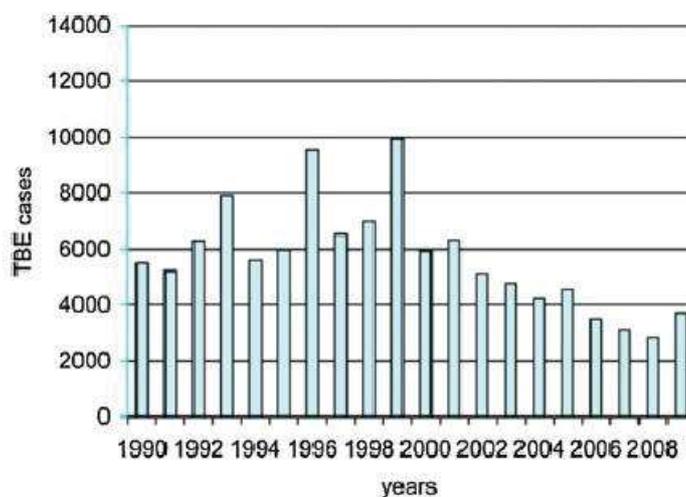


Figure 15 : Cas de TBE en Russie enregistrés de 1990 à 2009 (Süss *et al.* 2011).

L'encéphalite à tique est endémique dans au moins 47 des 87 régions de la fédération de Russie en 2017 ; celles-ci sont situées dans les régions européennes et asiatiques, et dans certaines de ces régions un risque particulièrement élevé d'infection persiste. En effet, au cours des années 2010, l'incidence de l'encéphalite à tique atteint 72,5/100.000 habitants/an dans la région de Tomsk et 53,5/100.000 habitants/an dans la République d'Oudmourtie (Amicizia *et al.* 2013 ; Makenov *et al.* 2019).

1.3.2.3. En Asie

En Chine, entre janvier 2006 et décembre 2013, un total de 2.117 cas de TBE (sous type asiatique), dont 1.205 cas diagnostiqués cliniquement et 912 cas confirmés en laboratoire, ont été signalés chez l'humain, ainsi que 19 décès (soit un taux de mortalité de 0,9%). L'incidence annuelle moyenne est 4,07 cas pour 1.000.000 de personnes (de 0,09 à 188,48 cas pour 1.000.000 personnes) soit 0,41 cas /100.000 habitants/an. La majorité des cas se situait dans le nord-est de la Chine. L'incidence annuelle a augmenté de façon substantielle entre 2009 et 2011, mais a reculé en 2012 et est restée stable en 2013 (Sun *et al.* 2017).

Au Japon, le premier cas de TBE a été diagnostiqué en 1993 dans le sud d'Hokkaido. Depuis, seulement trois autres cas ont été signalés en 2016 et 2017, toujours à Hokkaido. Le virus a été isolé chez des chiens et des tiques *I. ovatus* dans cette région, et les souches du virus ont été identifiées comme étant du sous-type asiatique (Yoshii *et al.* 2017 ; Yoshii 2019).

Aucun cas humain de TBE n'a été signalé à ce jour en République de Corée bien que le virus ait été isolé chez des tiques et des rongeurs (Yoshii *et al.* 2017).

1.3.3. En France

En France, le premier cas de TBE a été décrit chez un garde forestier en Alsace en 1968 (Rodhain *et al.* 1987 ; Hansmann *et al.* 2006). Dans cette région, entre 1968 et 2003, 64 cas de TBE (dont deux importés) ont été diagnostiqués sur les sites des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), le Centre Hospitalier de Haguenau, le Centre Hospitalier de Colmar et l'Hôpital Civil de Guebwiller. Sur la période de 1988 à 2003, 1 à 9 cas par an sont signalés sur une population de 1,7 millions de personnes (soit une incidence annuelle maximale de 0,53 cas/100.000 habitants). La répartition géographique dans la région a montré que la plupart des cas avaient été contractés dans des zones limitées : la forêt du Neuhof, au sud de Strasbourg, et la vallée de Guebwiller. A l'issue de cette période d'étude, un nouveau « point chaud » semblait émerger dans la vallée de Munster. La majorité des cas survenait entre mai et octobre avec un pic de mai à juillet (Figure 16) (Hansmann *et al.* 2006).

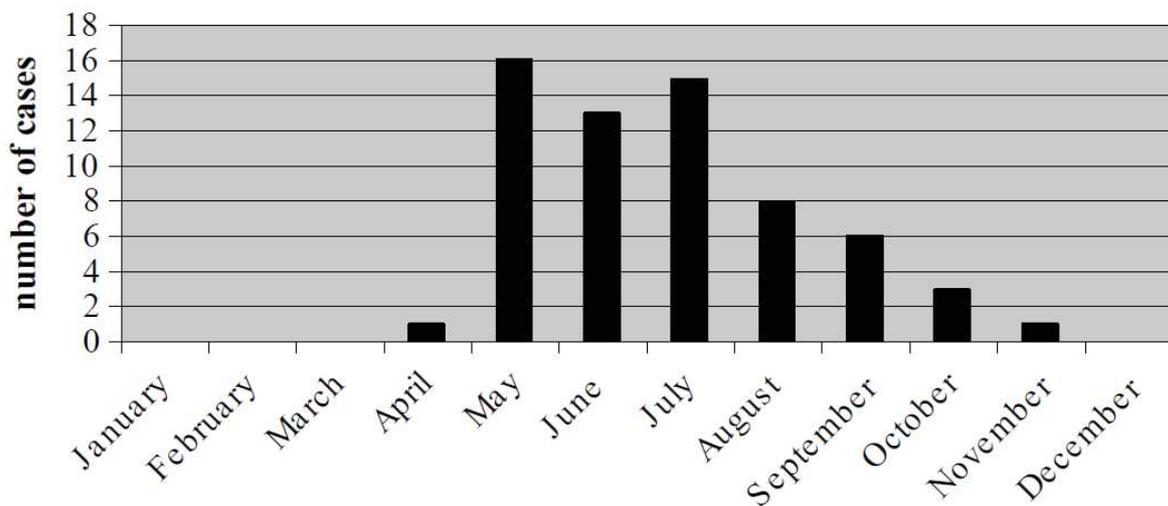


Figure 16 : Variations saisonnières de l'infection par le TBEV en Alsace (Hansmann *et al.* 2006).

Lors d'une étude de séroprévalence menée entre décembre 2002 et décembre 2003, la séroprévalence TBEV chez les travailleurs forestiers était évaluée à 3,4% dans l'est de la France (Alsace, Lorraine, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Bourgogne) et à 5,5% en ne tenant compte que de la région Alsace (Thorin *et al.* 2008).

En mai 2006, un premier cas autochtone a été signalé dans le sud-ouest de la France. Il s'agissait d'un agriculteur de 70 ans, vivant vers Bordeaux, n'ayant pas fait de voyage à l'étranger depuis plusieurs années ni consommé de lait non pasteurisé. Une tique avait été retirée de sa cuisse la semaine avant le début des symptômes. Le patient a été hospitalisé en soin intensif pour coma fébrile. Par la suite est apparue une tétraplégie hypotonique, résolutive après 10 jours mais des séquelles ont persisté pendant 6 mois. Les résultats de sa ponction lombaire concordaient avec ceux d'une méningo-encéphalite virale. Les IgM anti-TBEV étaient positifs dans le LCR et dans le sérum. On notait une augmentation du titre des IgG anti-TBEV entre les premiers et derniers sérums. Des titres élevés d'anticorps neutralisants du TBEV ont été détectés les jours 11 et 24 après l'apparition clinique de la maladie, confirmant le cas (Herpe *et al.* 2007).

Entre janvier 2013 et décembre 2016, 54 nouveaux cas ont été signalés en France : quatre en 2013, dix en 2014, onze en 2015 et une augmentation significative ($p = 0,0006$) en 2016 avec vingt-neuf cas. Six des 54 cas (11 %) ont été considérés comme importés. Quarante-trois (90 %) des cas autochtones se situaient en Alsace. En revanche, cinq cas (10%) étaient localisés autour d'Annecy (Alpes) (Velay *et al.* 2018 (b)). Entre 2013 et 2017, on remarque un pic d'incidence en été aux mois de juin-juillet (figure 17) (Velay *et al.* 2018 (c)).

La tendance à la hausse du nombre de cas de TBE diagnostiqués sur notre territoire semble se confirmer pour l'année 2017 (Figure 18) (Velay *et al.* 2018 (c) ; Velay *et al.* 2019 (b)).

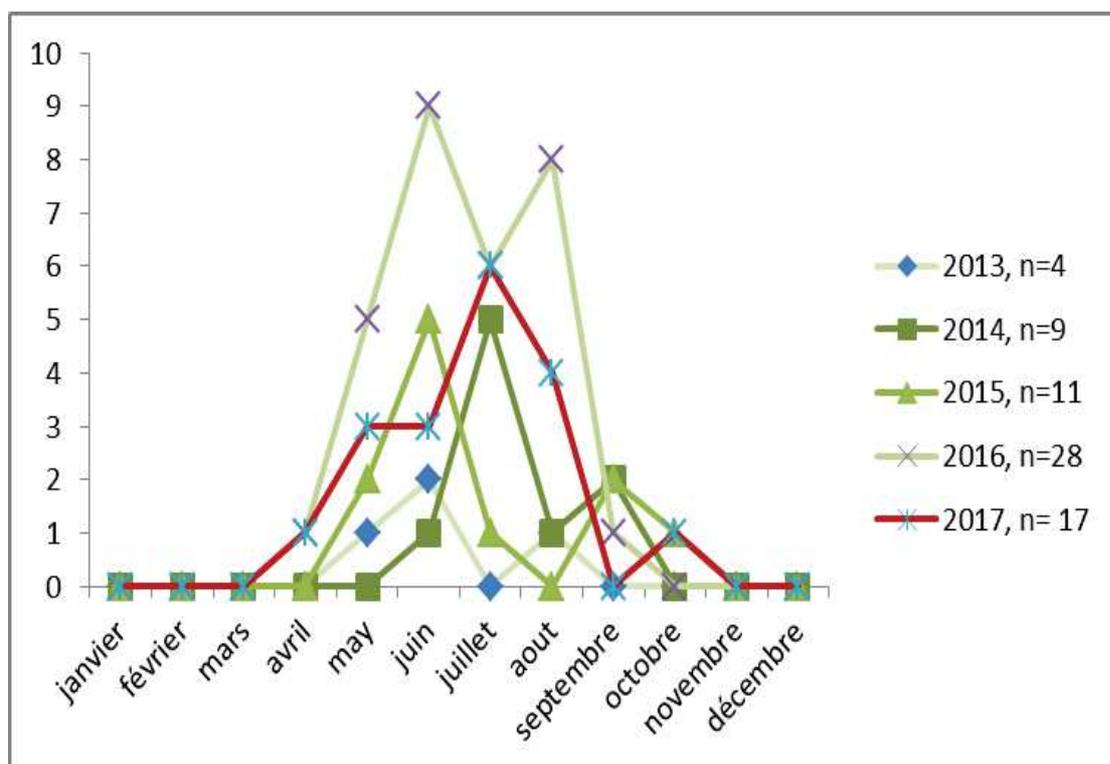


Figure 17 : Distribution saisonnière des cas confirmés sur les années 2013 à 2017 (Velay et al. 2018 (c)).

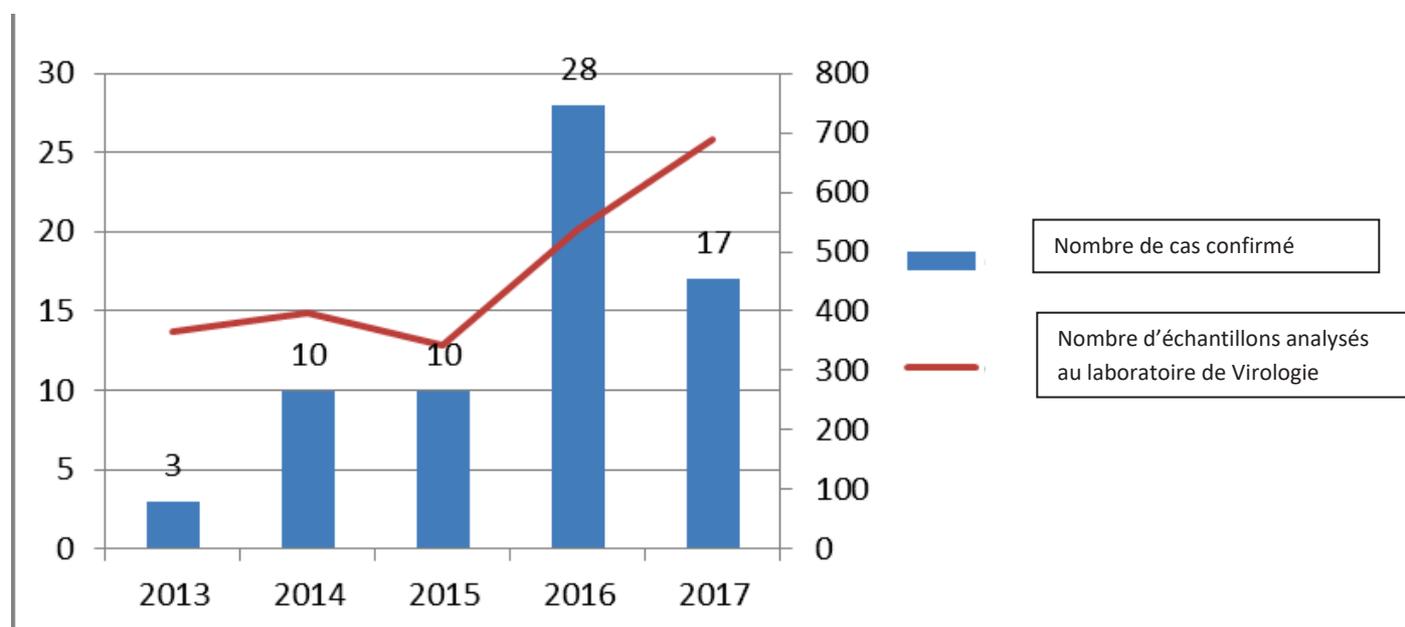


Figure 18 : Activité diagnostique TBE au Laboratoire de Virologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 2013-2017 (Velay et al. 2018 (c)).

En 2017, deux cas autochtones d'infection à TBEV ont été diagnostiqués pour la première fois au CHU de St-Etienne chez deux patients vivant en bordure du massif forestier du Livradois-Forez (Botelho-Nevers *et al.* 2019 ; Vaissière *et al.* 2019).

Pour résumer :

Depuis 1968, les cas d'infection par le TBEV ont été de plus en plus fréquents avec une augmentation franche depuis 2016. Outre la région Alsace, des cas sporadiques ont été signalés régulièrement dans les Alpes et récemment dans les départements de la Loire et Haute-Loire. On remarque une extension géographique des cas pouvant être liés aux changements climatiques, à l'importation de tiques infectées par migration d'animaux ou à une meilleure connaissance et une recherche plus systématique du virus.

1.4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer les pratiques et habitudes des cliniciens des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) concernant la TBE.

Pour répondre à cette question, le travail présenté dans ce manuscrit s'articule autour de trois volets principaux.

Dans le premier volet de l'étude, nous avons analysé l'activité diagnostique de la TBE sur les années 2018 et 2019 au laboratoire de Virologie des HUS, nous permettant d'identifier les principaux services prescripteurs. En parallèle, les données cliniques et épidémiologiques des cas confirmés par le laboratoire au cours des deux dernières années ont été étudiées. On pourra ainsi les comparer aux données des cas recensés au cours des années antérieures et évaluer les tendances évolutives.

Ensuite, dans la deuxième partie de ce projet, nous avons recherché d'éventuelles errances diagnostiques de la TBE aux HUS au cours des deux années 2018-2019. Nous avons sélectionné des patients ayant présenté des signes neurologiques, sans diagnostic virologique ni bactériologique établi, et pour lesquels une recherche de borréliose de Lyme avait été demandée. Les critères de sélection ont été établis pour correspondre aux signes cliniques de la pathologie et à la présence d'un éventuel facteur d'exposition. Une sérologie TBE (IgM et IgG) a été réalisée de façon rétrospective lorsque des sérums (fonds de tube) étaient disponibles.

Enfin, dans le troisième volet de ce travail, nous nous sommes intéressés à la connaissance de la TBE parmi les différents médecins prescripteurs aux HUS par la diffusion d'un questionnaire dans les différents services sondés.

Les objectifs de l'étude sont résumés dans la figure 19.

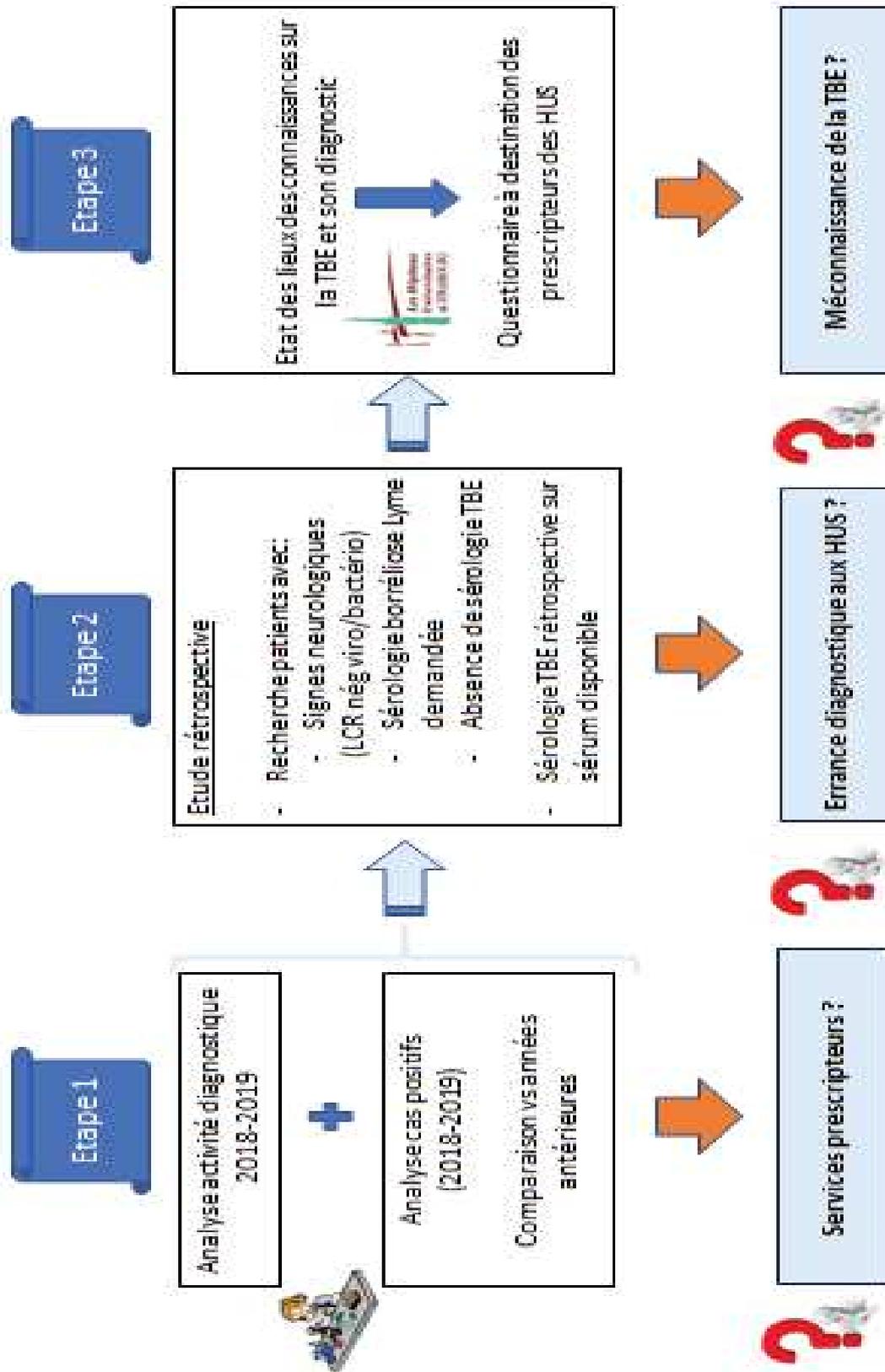


Figure 19 : Objectifs de l'étude

2. Matériels et Méthodes

2.1. Recueil des échantillons

2.1.1. Analyse prospective

De janvier 2018 à décembre 2019, un total de 1.366 échantillons, correspondant à 1.230 patients, a été réceptionné au laboratoire de Virologie du CHU de Strasbourg pour le dépistage des anticorps IgM et IgG spécifiques au TBEV. Ces échantillons provenaient de toute la France comprenant les services hospitaliers des HUS, les centres hospitaliers généraux (CHG) ou laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) d'Alsace et également de laboratoires et de centres hospitaliers extérieurs à l'Alsace.

2.1.2. Analyse rétrospective

Nous avons examiné rétrospectivement 361 échantillons de sérum prélevés entre le 1^{er} mai et le 31 septembre (période d'activité du vecteur) des années 2018 et 2019. Les sérums sont conservés (fonds de tubes) pendant 1 an à -25°C.

- Critères de sélection :

Les critères de sélection sont présentés dans l'algorithme décisionnel (Figure 20). Nous avons sélectionné des patients ayant des troubles neurologiques avec une ponction lombaire (PL) effectuée et pour lesquels aucune étiologie virale (HSV, VZV, Entérovirus, CMV, EBV, HHV6, JCV, HIV), bactérienne (examen direct et culture du LCR négatifs) ou mycologique (examen direct et culture du LCR négatifs) n'a été retrouvée. Ensuite ont été retenus les patients pour lesquels une sérologie de Borréliose de Lyme avait été prescrite (facteur d'exposition commun avec le TBEV), en l'absence de sérologie TBE prescrite. Ont été exclus les patients de moins de 1 an et de plus de 80 ans. Lorsque le sérum était disponible nous avons réalisé la recherche d'IgM et d'IgG anti-TBEV.

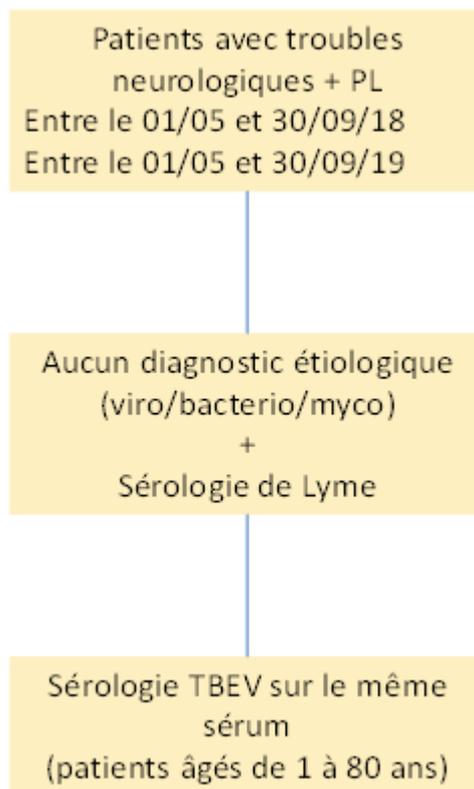


Figure 20 : Algorithme décisionnel des critères de sélection des échantillons pour l'analyse rétrospective.

2.2. Trousses ELISA utilisées

Tous les échantillons ont été testés pour l'infection par le TBEV à l'aide d'un test immuno-enzymatique (ELISA) disponible dans le commerce et marqué CE. La trousse SERION ELISA classic TBE Virus IgG/IgM (Institut Virion/Serion GmbH, Würzburg, Allemagne) a été utilisée jusqu'en mars 2018. Par la suite la trousse ENZYGNOST anti-TBE FSME/ETG virus (Siemens, Marburg, Allemagne) a été utilisée.

Ces trousses utilisent comme antigène des préparations purifiées de virus de culture tissulaire. La trousse SERION se sert d'une souche de sous-type TBEV-FE (souche Sofjin), les résultats sont rendus en UA/mL et la trousse ENZYGNOST d'une souche virale appartenant au sous-type

européen (souche Karlsruhe), les résultats sont exprimés en index. Les résultats ont été interprétés conformément aux instructions des fabricants.

Remarque concernant le diagnostic de routine (analyse prospective): si nécessaire (notion d'un voyage récent du patient dans une zone de co-circulation de plusieurs Flavivirus), pour exclure une éventuelle réactivité croisée, des échantillons positifs aux IgM et IgG ont été envoyés au centre national de référence des arbovirus à Marseille pour confirmation (séroneutralisation).

Les performances analytiques de différentes trousse utilisées sont résumées dans le tableau 4.

	IgM		IgG	
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
ENZYGNOST	100	98.1	100	100
SERION ELISA	100	95.9	100	97.7
	VPN (%)	VPP (%)	VPN (%)	VPP (%)
ENZYGNOST	100	80	100	100
SERION ELISA	100	37	100	82

Tableau 4 : D'après les données de Velay et al. 2018. Sensibilité et spécificité des deux trousse ELISA utilisées au Laboratoire de Virologie des HUS testées sur 94 échantillons (Velay et al. 2018 (a)).

2.3. Classification des cas confirmés

Pour classer les cas positifs, les données biologiques, cliniques et de suivi ont été obtenues auprès des médecins prescripteurs. Les facteurs d'expositions ont également été recherchés. Tous les cas positifs ont été classés comme des cas confirmés, selon les définitions de cas de l'Union européenne pour l'encéphalite à tique comme décrit en introduction (paragraphe 1.2.4.1)

2.4. Questionnaire

Pour évaluer le degré de connaissance de la TBE parmi les différents médecins prescripteurs aux HUS, nous avons réalisé et diffusé un questionnaire dans différents services. Les services choisis pour la diffusion sont ceux de neurologie, de pédiatrie, de maladies infectieuses, de dermatologie, d'ophtalmologie, de rhumatologie et les urgences (adultes et pédiatriques). Il s'agit des services qui sont susceptibles de rencontrer des cas de TBE.

Le questionnaire a été réalisé à partir de Google Forms et la diffusion s'est faite par l'intermédiaire d'un lien envoyé par mail à l'ensemble des médecins (internes et seniors) des services concernés, après accord du chef de service.

La réponse au questionnaire s'est faite sur la base du volontariat et de manière anonyme.

Une partie du questionnaire concerne les informations personnelles (âge, sexe, lieu d'étude...) et une autre porte sur les connaissances générales concernant la TBE. Enfin deux autres volets concernent la babésiose et l'anaplasmose, mais les résultats pour ces deux pathogènes n'ont pas été utilisés dans le cadre de ce manuscrit de thèse.

2.5. Analyses statistiques

Les données épidémiologiques annuelles ont été comparées à l'aide de tests non paramétriques pour la comparaison des données quantitatives (test de Mann-Whitney). Le test du khi-carré a été utilisé pour comparer les données qualitatives correspondant à des fréquences ou des proportions. La correction de Yates a été appliquée pour les faibles effectifs ($n \leq 5$). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad prism 6 (San Diego, CA, USA).

3. Résultats

3.1. Analyse de l'activité diagnostique au Laboratoire de Virologie des HUS

L'activité du diagnostic sérologique réalisé au laboratoire de Virologie pour les années 2018 et 2019 est résumée dans le tableau 5.

Dans un premier temps, les données correspondant à la localisation géographique des prescripteurs ont été analysées.

En 2018, au total 719 sérologies TBE ont été demandées. Sur les 678 qui ont été réalisées, 181 (27,1 %) ont été prescrites par des services hospitaliers des HUS, 179 (26,8%) transmises par un centre hospitalier général (CHG) d'Alsace ou un laboratoire d'analyses de biologie médicale (LABM) et 308 (46,1 %) étaient des demandes provenant de prescripteurs extérieurs à l'Alsace.

En 2019, on observe une diminution du nombre des sérologies prescrites et réalisées (respectivement 647 et 620). Mais cette diminution concerne surtout les CHG et les LABM alsaciens avec 125 sérologies (20,2 %) réalisées (baisse significative avec un p-value = 0,0062). Au contraire la part de demande provenant de centres hospitaliers situés en dehors de l'Alsace a augmenté de manière significative avec 328 sérologies (52,9 %) réalisées (p-value = 0,0172).

Concernant le résultat des sérologies pratiquées, le taux de positivité en IgM anti-TBEV et en IgG anti-TBEV (profil correspondant à une probable primo-infection) et le taux de sérums positifs en IgG (profil correspondant à une probable infection ancienne ou vaccination) ont augmenté significativement entre 2018 et 2019 concernant les demandes issues de centres hospitaliers situés en dehors de l'Alsace (respectivement p-value =

0,0491 et 0,0457). Par contre aucune de ces données n'a significativement varié au cours des deux dernières années pour les centres alsaciens (HUS, LABM et CHG).

		2018	2019	P-value
Total	N sérologies prescrites	719	647	NA
	N sérologies réalisées	668	620	NA
Hors alsace	N sérologies prescrites/total	321/719 (44.6%)	333/647 (51.5%)	0,0117*
	N sérologies réalisées/total	308/668 (46.1%)	328/620 (52.9%)	0,0172*
	Taux de positivité IgM et IgG	3/308 (0.97%)	12/328 (3.7%)	0,0491*
	Taux de positivité en IgG seul	14/308 (4.5%)	29/328 (8.8%)	0,0457*
	N sérologies prescrites région ARA	103/321 (32%)	100/333 (30%)	/
Alsace hors HUS	N sérologies prescrites/total	191/719 (26.6%)	128/647 (19.8%)	0,0031**
	N sérologies réalisées/total	179/668 (26.8%)	125/620 (20.2%)	0,0062**
	Taux de positivité IgM et IgG	11/179 (6.1%)	10/125 (8%)	0,6909 ns
	Taux de positivité en IgG seul	4/179 (2.2%)	2/125 (1.6%)	0,9780 ns
HUS	N sérologies prescrites/total	207/719 (28.8%)	186/647 (28.7%)	0,9864 ns
	N sérologies réalisées/total	181/668 (27.1%)	167/620 (26.9%)	0,9984 ns
	Taux de positivité IgM et IgG	9/181 (5%)	14/167 (8.4%)	0,2875 ns
	Taux de positivité en IgG seul	13/181 (7.2%)	5/167 (3%)	0,1284 ns

* différence statistiquement significative ; ns : non significatif Région ARA : Région Auvergne-Rhône Alpes

Tableau 5 : Résumé des sérologies prescrites et réalisées au Laboratoire de Virologie des HUS sur les années 2018 et 2019.

Pour résumer :

- Diminution du nombre de sérologies prescrites par les centres alsaciens.
- Augmentation du nombre de sérologies prescrites par les centres non alsaciens, non observée en région alpine (région ARA).
- Augmentation du taux de positivité en IgM et IgG anti-TBEV et en IgG anti-TBEV seul dans les centres non alsaciens.

Les figures 21 et 22 représentent la répartition des services prescripteurs des HUS. Au sein des HUS en 2018, les services ayant prescrit le plus de sérologies TBE sont la pédiatrie (29 %), la neurologie (15 %), la maladie infectieuse (11,6 %) et la consultation externe de médecine interne (11,6 %). A l'inverse, les services de réanimation médicale (5,8 %) et des urgences (2,4 %) en prescrivent moins. En 2019 la répartition est très similaire, on observe néanmoins une légère augmentation des prescriptions par le service des urgences adultes (5,9 %).

Si l'on examine la proportion services de pédiatrie par rapport aux services prenant en charge des adultes, celle-ci reste faible et stable en 2018 (29 % *versus* 71 %) et en 2019 (25 % *versus* 75 %).

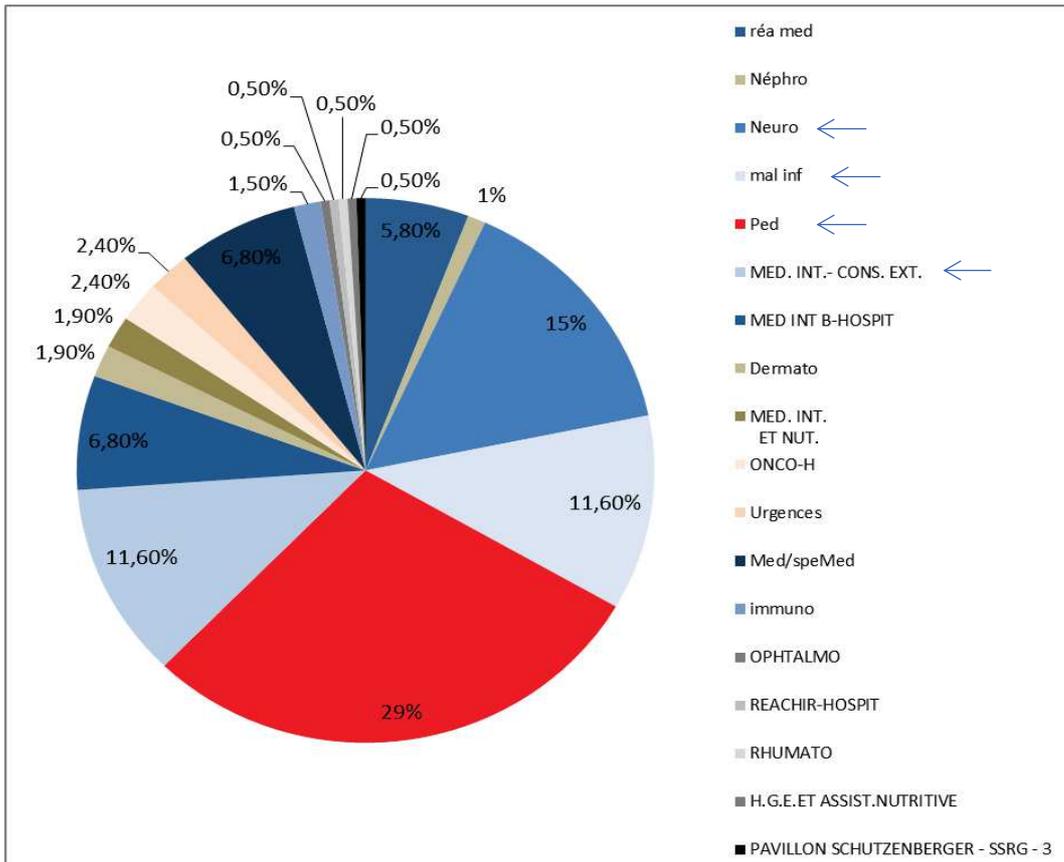


Figure 21 : Répartition des services prescripteurs aux HUS en 2018

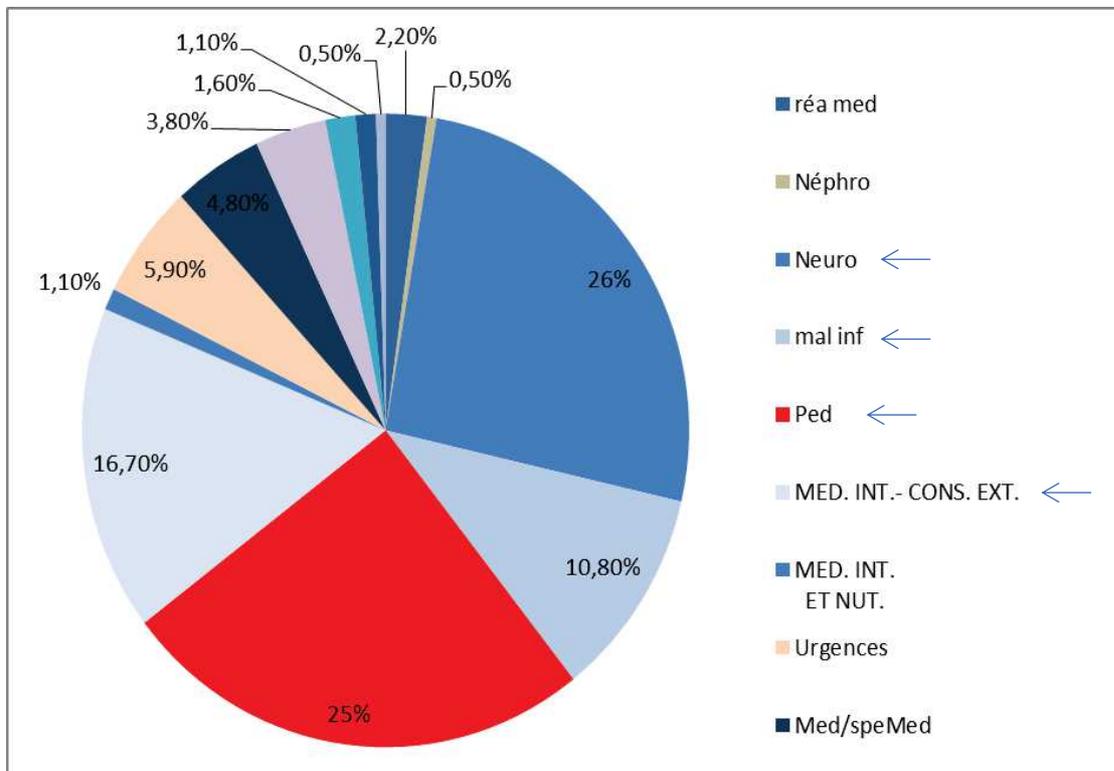


Figure 22 : Répartition des services prescripteurs aux HUS en 2019

Si l'on examine plus en détail les UF prescriptrices de pédiatrie (Figure 23 et 24), en 2018, on remarque que c'est le service de surveillance continue qui prescrit le plus de sérologie TBE avec 58,3% des demandes alors que les urgences pédiatriques représentent 15 % des demandes. En 2019 la répartition des UF prescriptrices de pédiatrie est plus équilibrée, la surveillance continue pédiatrique totalisant 32% des prescriptions, et on observe une augmentation des demandes aux urgences pédiatriques (21,3%).

Il est à noter toutefois que certaines prescriptions issues des services de pédiatrie concernent des enfants ayant plus de 15 ans et 3 mois.

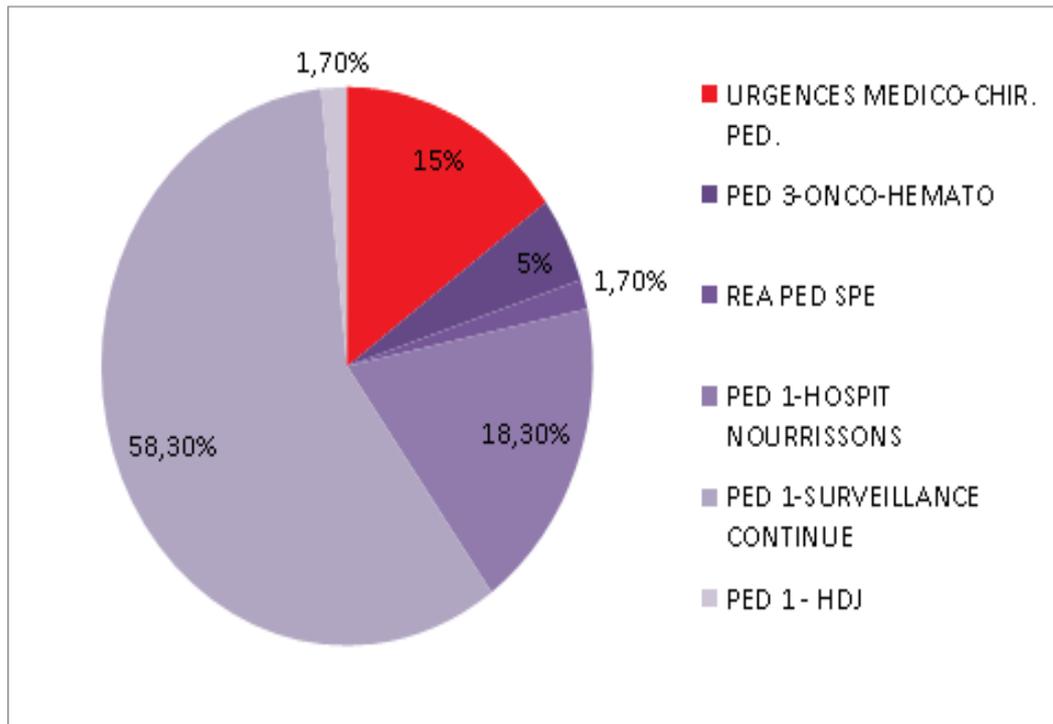


Figure 23 : Détail des UF prescriptrices de pédiatrie en 2018

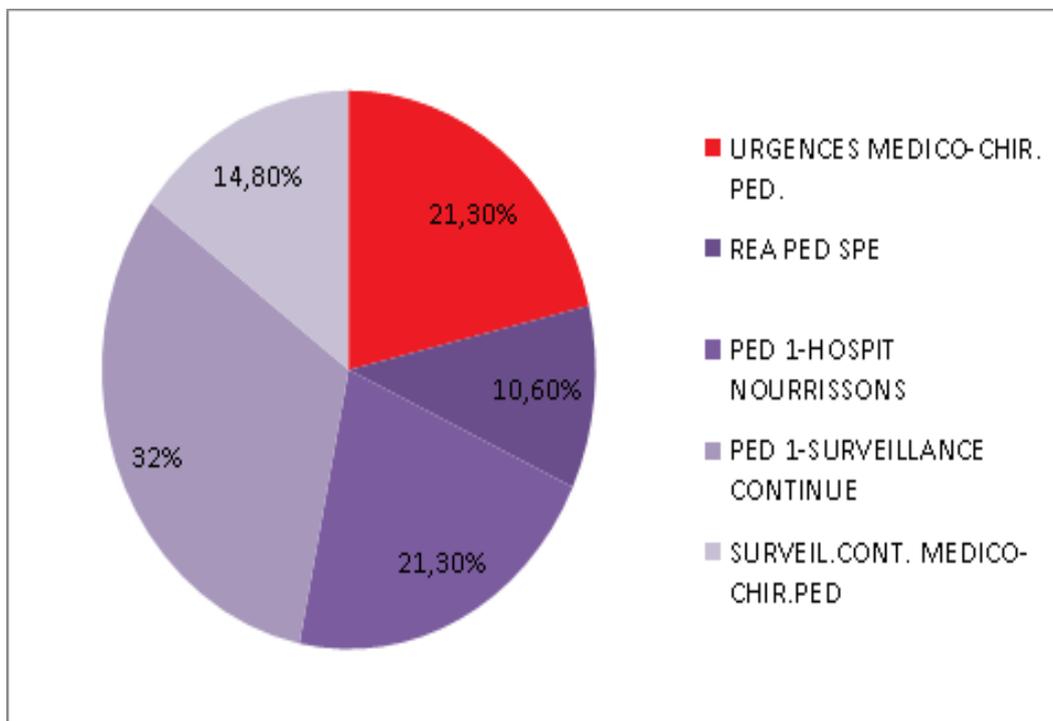


Figure 24 : Détail des UF prescriptrices de pédiatrie en 2019

La répartition des CHG et LABM alsaciens « prescripteurs » de sérologies TBE pour les années 2018 et 2019 est décrite dans les figures 25 et 26. En 2018, le CH de Colmar représente 46,6% des prescriptions, l'hôpital Emile Muller 27,8 % et les LABM 13,6 % (Figure 25).

En 2019 on note une diminution significative des demandes provenant des LABM de ville qui passe à 2,3 % des prescriptions (p-value = 0,0007) et une augmentation significative du nombre de demande provenant du CHG de Haguenau (p-value = 0,0003). Une légère augmentation non statistiquement significative est observée pour le CHG de Saverne (Figure 26).

Pour résumer :

- Aux HUS : les services prescrivant le plus sont les services de neurologie, de pédiatrie, de maladies infectieuses. Les services des urgences et de réanimation prescrivent peu.

- En pédiatrie aux HUS : prescriptions principalement par le service de surveillance continue.

Peu de prescriptions provenant des urgences pédiatriques.

- En dehors des HUS : majorité des prescriptions provenant du CH de Colmar. Diminution importante des prescriptions provenant des LABM de ville.

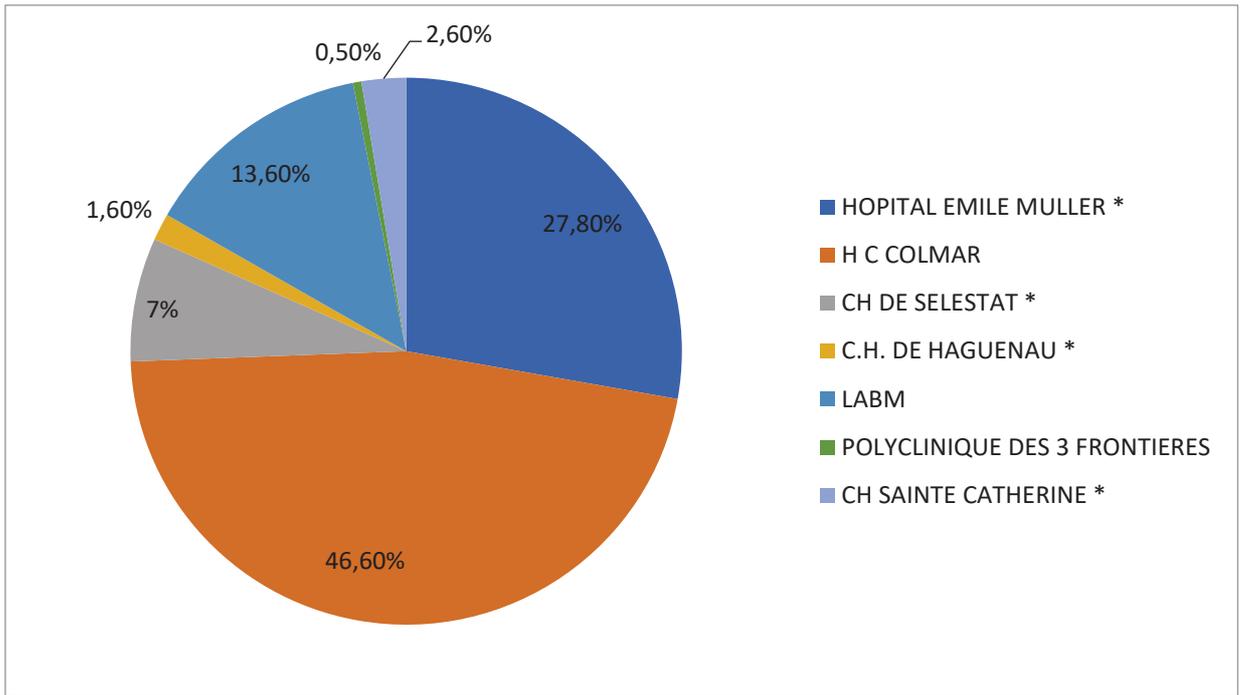


Figure 25 : Répartition des prescriptions en Alsace hors HUS en 2018.

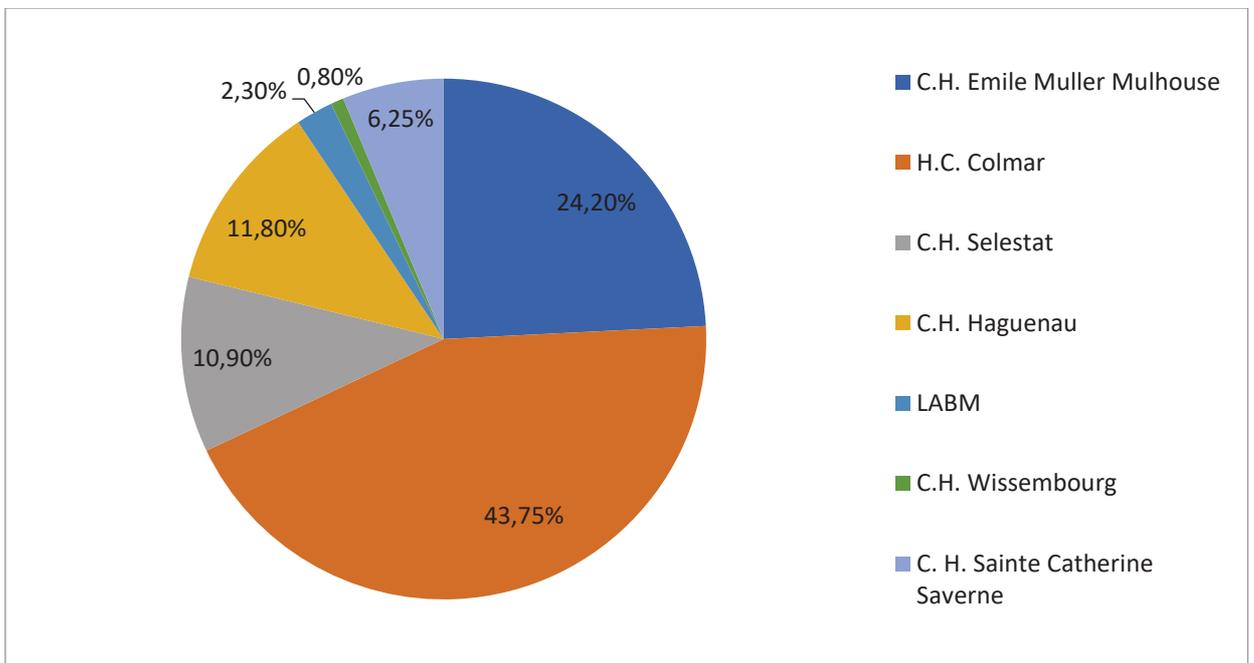


Figure 26 : Répartition des prescriptions en Alsace hors HUS en 2019.

La distribution temporelle des demandes d'analyses a également été analysée (Figure 27). Elle suit une distribution saisonnière avec les plus forts taux de prescription se situant entre mai et septembre pour les deux années concernées. Le début de la saison commence à partir du mois de mai avec un pic durant l'été puis une diminution progressive en septembre/octobre et un minimum en hiver. Cependant sur les deux dernières années un léger décalage temporel des prescriptions a été observé. Ainsi pour le mois de mai le taux de prescriptions a significativement diminué en 2019 par rapport à 2018 (7,9 % des prescriptions en 2019 contre 11,4 % en 2018 ; p-value = 0,0356). A l'inverse il y a eu plus de prescriptions en septembre 2019 par rapport à l'année 2018 (11,9 % vs 8,3% ; p-value = 0,0362) (Figure 27).

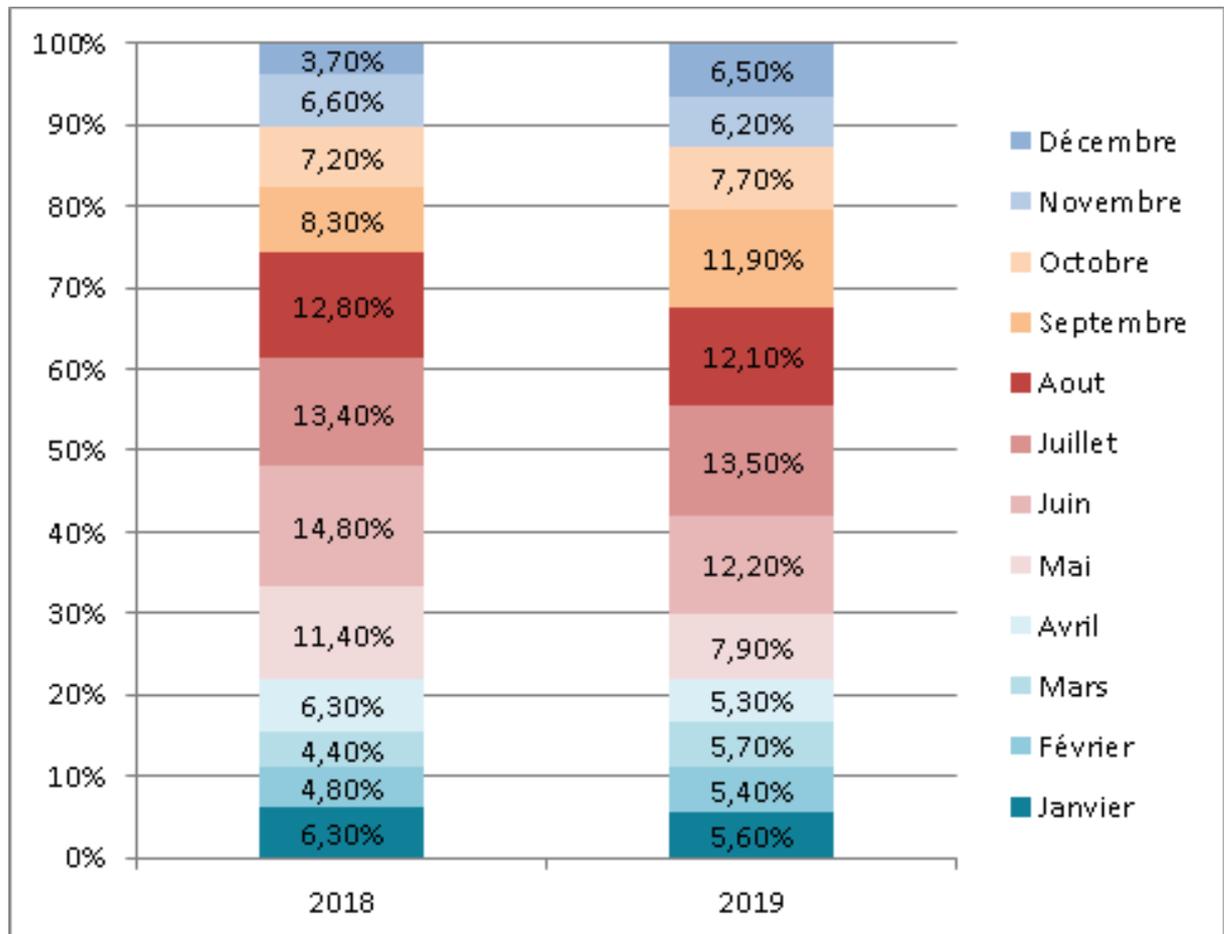


Figure 27 : Distribution mensuelle des prescriptions pour les années 2018 et 2019 (Services des HUS et Extérieurs)

Dans un second temps, nous avons voulu étudier chez quels patients (classe d'âge et sexe) la sérologie TBE avait été prescrite. Les données démographiques des patients pour les années 2018 et 2019 sont résumées dans le tableau 6.

En 2018, 653 patients ont eu une sérologie TBE. Le sex ratio est équilibré (315 femmes pour 338 hommes ce qui correspond à un sex ratio de 1,07 Ho/1 Fe). L'âge médian des patients était de 44 ans (1,8 mois-92 ans). Si on considère uniquement les patients venant des HUS, les données sont similaires (âge médian 36 ans ; sex ratio 1,04).

En 2019, 557 patients ont eu une sérologie TBE, mais aucun changement significatif n'a été observé concernant leurs caractéristiques globales d'âge et de sexe.

		2018	2019	P-value
N patients	Global	653	577	NA
	HUS	176	157	NA
N femmes (%)	Global	315 (48%)	264 (46%)	0,4156 ns
	HUS	86 (49%)	75 (48%)	0,9736 ns
N hommes (%)	Global	338 (52%)	313 (54%)	0,4156 ns
	HUS	90 (51%)	81 (52%)	0,9736 ns
Sex Ratio	Global	1.07 Ho/1 Fe	1.18 Ho/1 Fe	NA
	HUS	1.04 Ho/1 Fe	1.08 Ho/1 Fe	
Age médian (range)	Global	44 ans (1.8 mois-92 ans)	46 ans (4.8 mois - 89 ans)	0,2786 ns
	HUS	36 ans (10 mois-88 ans)	41 ans (4.8 mois-89 ans)	0,2536 ns

ns : non significatif

Tableau 6 : Données patients (âge et sexe) global et des HUS sur les années 2018 et 2019

Nous avons examiné la répartition des prescriptions par classe d'âge en considérant celles utilisées dans les rapports de surveillance de l'ECDC. Concernant la répartition des âges, la plupart des prescriptions concernait des patients ayant plus de 25 ans sur les deux années étudiées (Figure 28).

La répartition des âges par genre est plutôt équilibrée pour les patients de 25 ans et plus. Les classes d'âge majoritaires chez les femmes sont les 25 à 44 ans (22 % des patients) en 2018 et les 65 ans et plus (26 %) en 2019. Chez les hommes, ce sont les 45 à 64 ans qui sont majoritaires en 2018 (31 %) et les 25 à 44 ans en 2019. La classe d'âge minoritaire est les 4 ans et moins quel que soit l'année et le sexe (Figure 29).

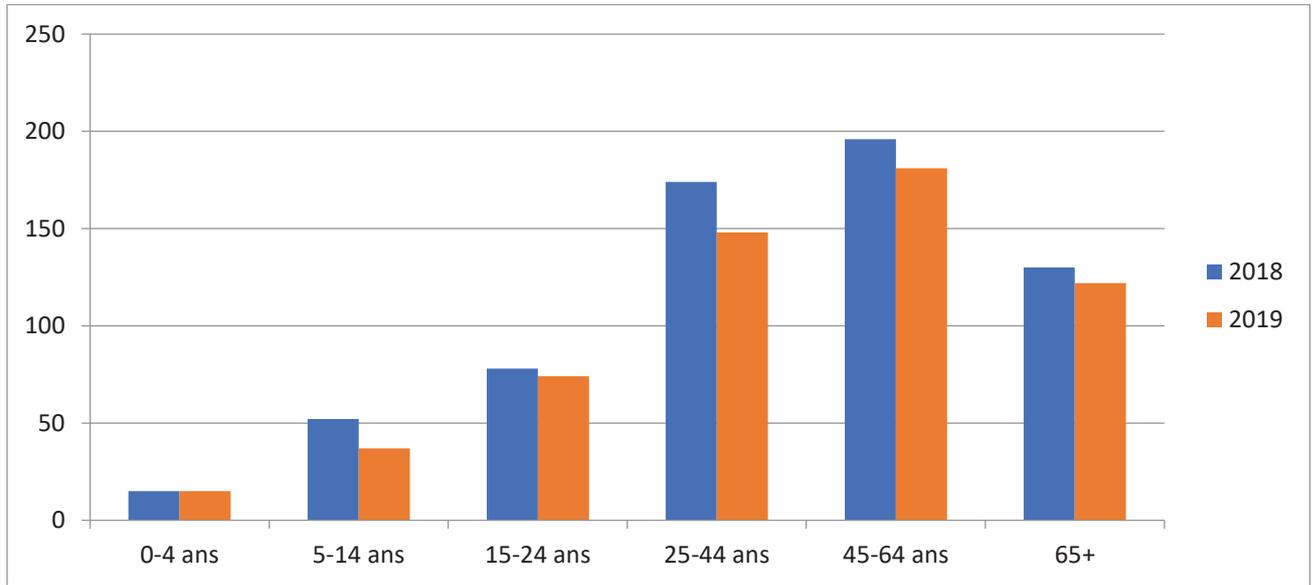


Figure 28 : Distribution des classes d'âge des patients pour lesquelles une sérologie TBE a été prescrite sur les années 2018 et 2019.

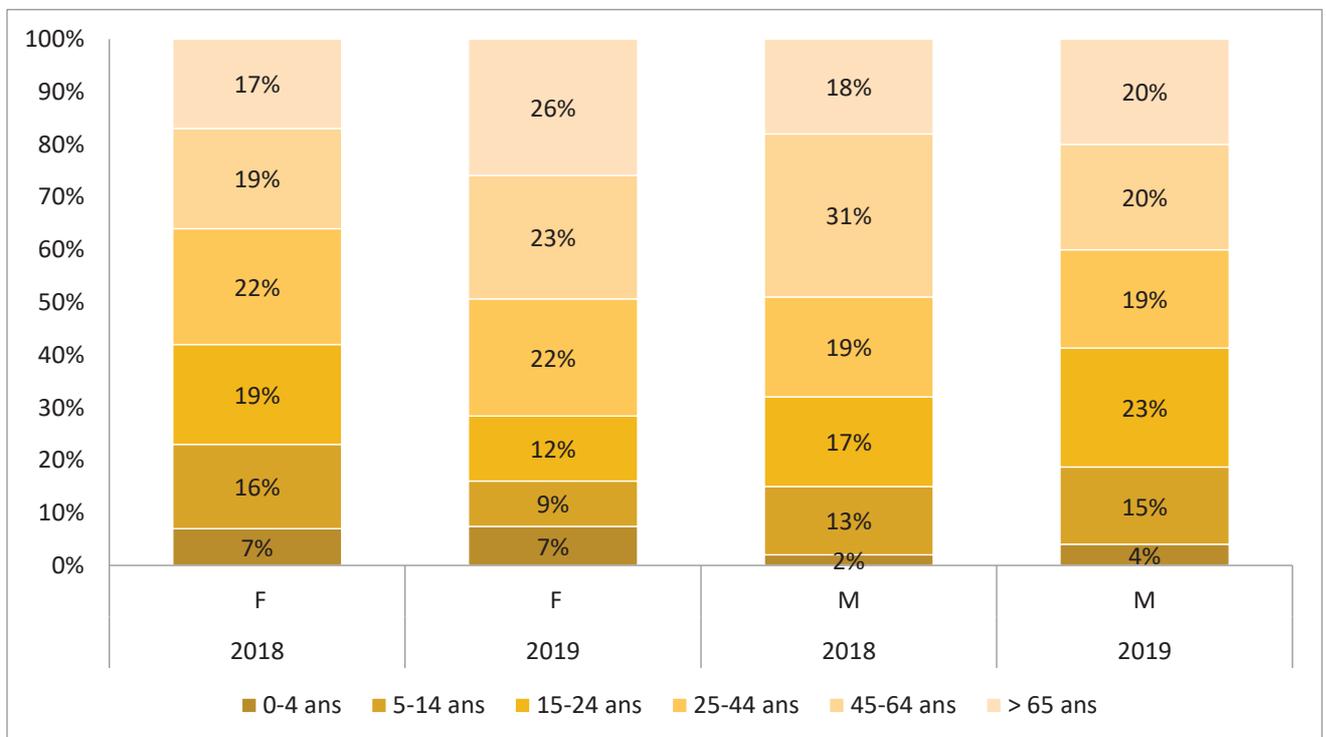


Figure 29 : Distribution des classes d'âge par genre en 2018 et 2019

- Cas confirmés de TBE au cours des années 2018-2019 par le Laboratoire de Virologie

Au cours de ces deux années, 46 cas confirmés de TBE ont été diagnostiqués au laboratoire de Virologie des HUS (22 en 2018 et 24 en 2019). Il s'agit principalement de cas autochtones, 18 en 2018 soit 82% des cas confirmés et 22 en 2019 soit 92 % des cas confirmés (Figure 30).

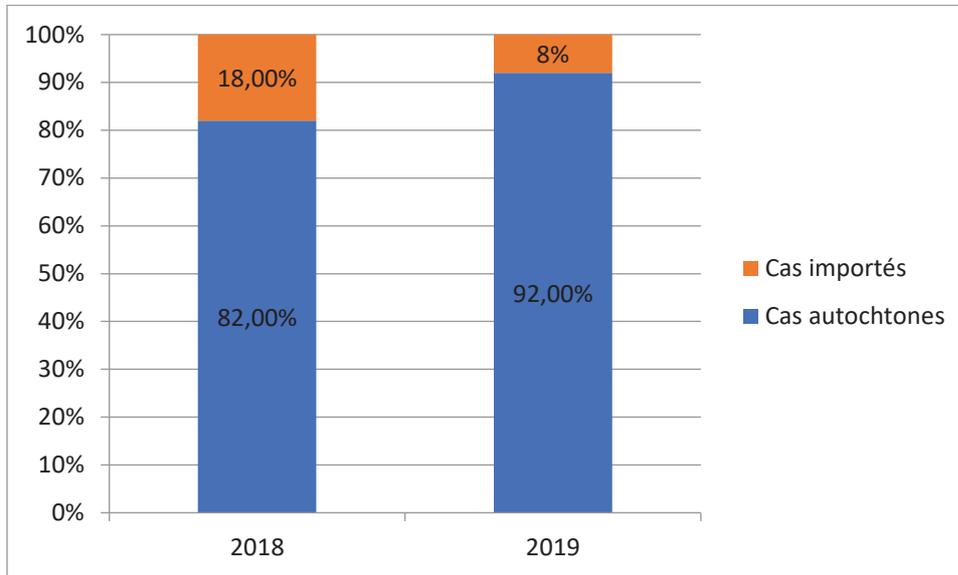


Figure 30 : Cas confirmés de TBE au cours des années 2018-2019 par le Laboratoire de Virologie

La majorité des cas autochtones a été diagnostiquée entre les mois d'avril et d'octobre, avec un pic en mai pour les deux années. Toutefois en 2019, un cas a été diagnostiqué au mois de décembre (Figure 31).

En ce qui concerne la distribution géographique, la majorité des cas autochtones diagnostiqués au Laboratoire de Virologie était des cas alsaciens. Sur les deux années, 19 patients résidaient dans le Bas-Rhin (67) et 14 dans le Haut-Rhin (68). Sept cas provenaient des Alpes, et pour l'année 2019, cinq des patients résidaient en Haute-Savoie (74) (Tableau 7 et Figure 32).

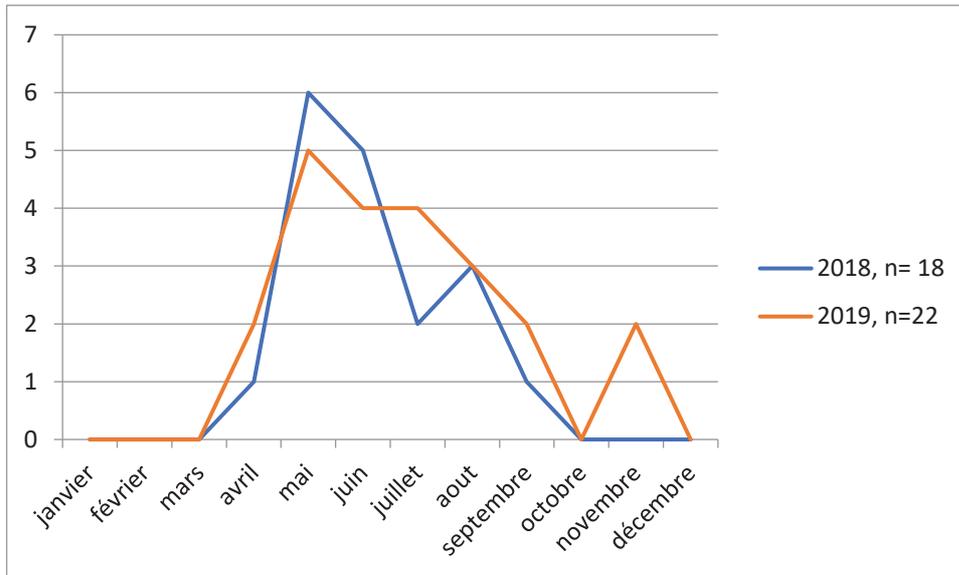


Figure 31 : Distribution mensuelle des cas confirmés de TBE par le Laboratoire de Virologie des HUS au cours des années 2018-2019.

Département	67	68	74	90	88	42	73
2018	9	7	1	0	0	0	1
2019	10	7	5	0	0	0	0
Total	19	14	6	0	0	0	1

Tableau 7 : Distribution géographique des cas confirmés autochtones

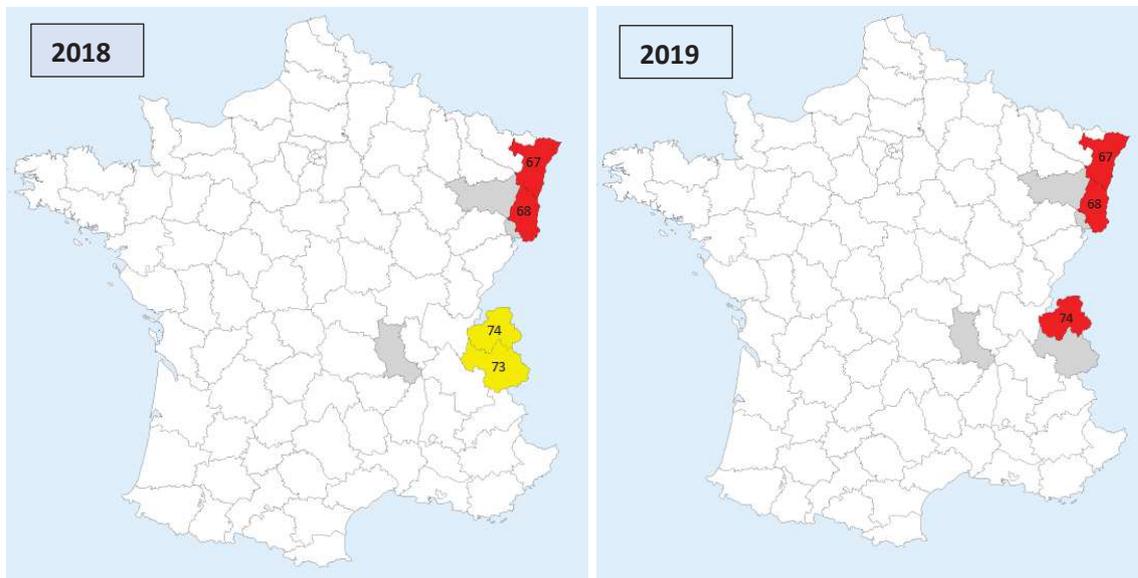


Figure 32 : Répartition géographique des cas confirmés de TBE au cours des années 2018 et 2019 par le laboratoire de Virologie.

0 cas 1-4 cas ≥ 5 cas

Concernant les données démographiques des patients, le sex-ratio était de 3,5 hommes pour 1 femme en 2018 et de 2,6 hommes pour 1 femme en 2019. Pour les deux années, les 45-64 ans étaient la classe d'âge la plus touchée. En 2018 aucun cas n'est à signaler pour les classes d'âge 0-4 ans et 15-24 ans (Figure 33).

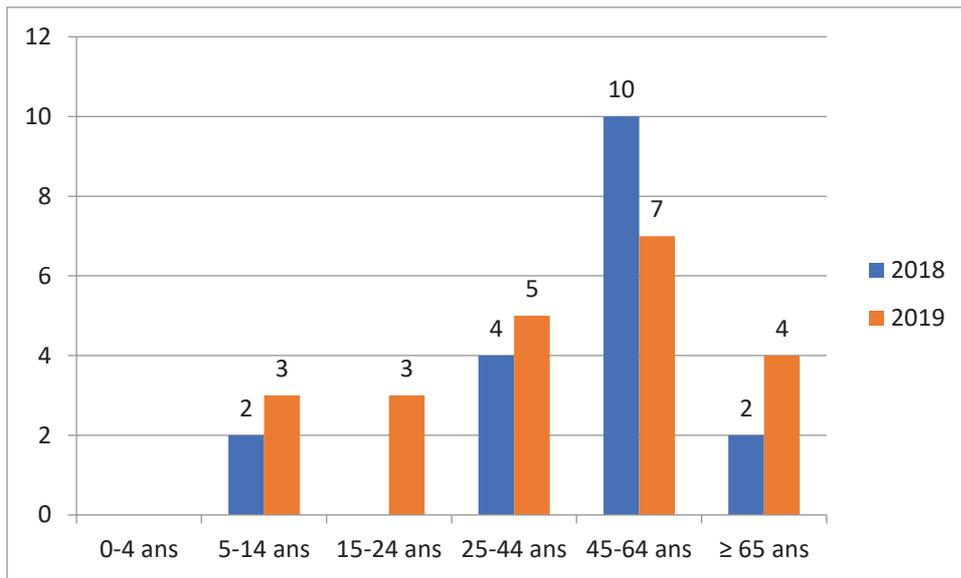


Figure 33 : Distribution des classes d'âge des cas autochtones diagnostiqués au Laboratoire de Virologie des HUS sur les années 2018 et 2019

La durée médiane d'hospitalisation des patients pour les cas confirmés était de 7 jours (1-125 jours) en 2018 et de 6 jours (1-13 jours) en 2019 (Figure 34). Il n'y avait pas de différence significative de durée d'hospitalisation entre les deux années (p-value = 0,48).

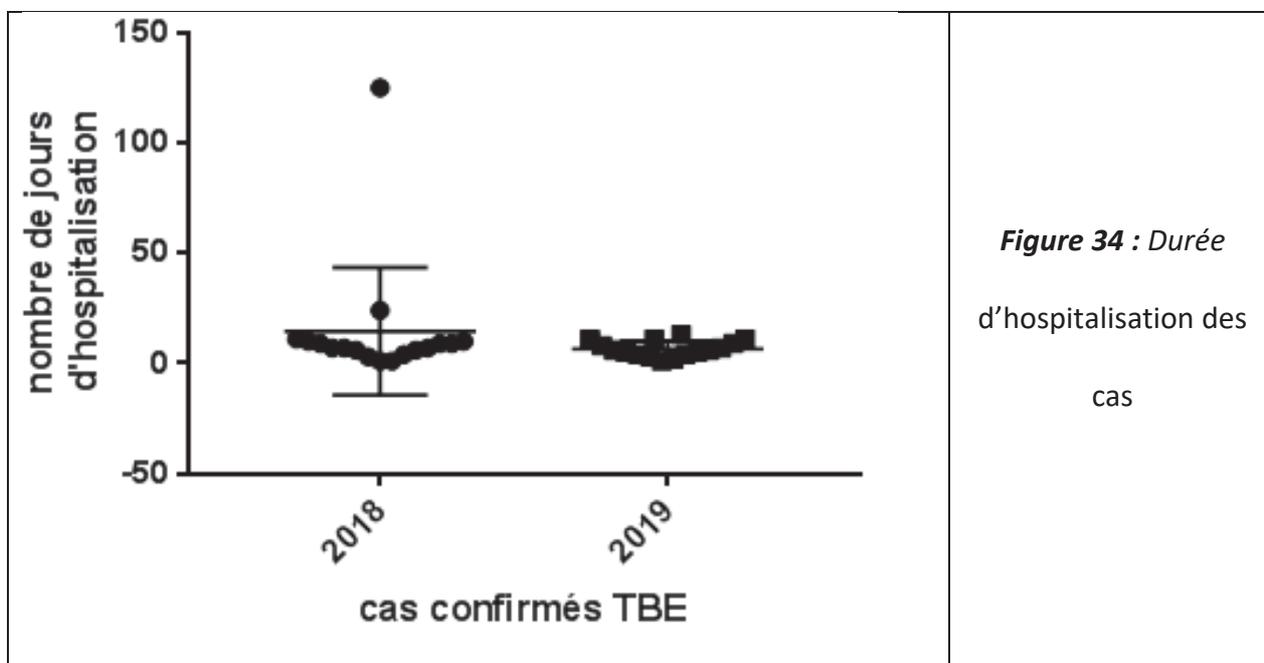


Figure 34 : Durée d'hospitalisation des cas

Le délai médian entre le début de l'admission des patients et la prescription de la sérologie TBE était de 1 jour (0 à 12 jours) en 2018 et de 3 jours (0 à 10 jours) en 2019 (Figure 35). Un des cas confirmés en 2018 et deux en 2019 n'ont pas été hospitalisés. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux années concernant ce délai (p-value = 0,075).

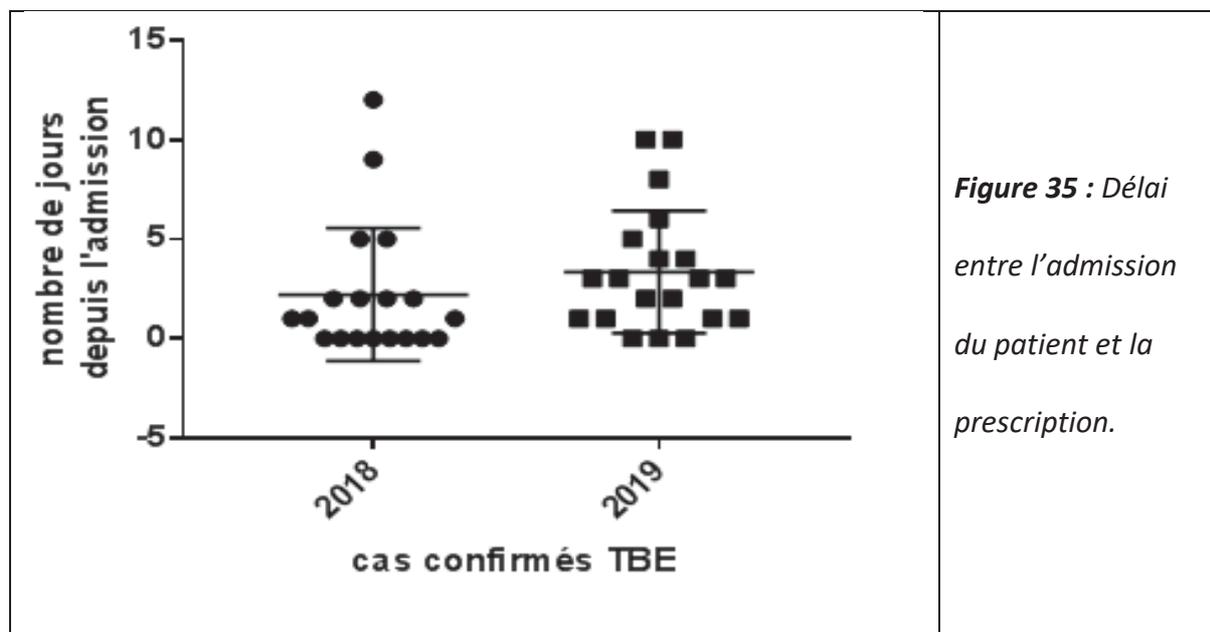


Figure 35 : Délai entre l'admission du patient et la prescription.

Pour résumer :

- 40 cas confirmés autochtones diagnostiqués au Laboratoire de Virologie des HUS en 2018 et 2019.
- Pic des cas confirmés autochtones en mai.
- La classe d'âge la plus touchée est les 45-64 ans.
- La majorité des cas autochtones a été diagnostiquée en Alsace.
- Augmentation du nombre de cas localisés en région alpine en 2019.

3.2. Analyse rétrospective

Un total de 360 échantillons a été analysé rétrospectivement pour la recherche d'IgG et d'IgM anti-TBEV pour la période de mai à septembre pour les années 2018 et 2019 (268 en 2018 et 92 en 2019), correspondant à 360 patients. La distribution dans le temps et les données patients sont résumées dans le tableau 8.

		2018	2019	P-value
N sérums testés	Total	269	92	/
	Mai	47 (16%)	19 (21%)	0,8419
	Juin	54 (20%)	17 (18%)	
	Juillet	74 (27%)	23 (25%)	
	Août	51 (19%)	15 (16%)	
	Septembre	43 (16%)	18 (20%)	
Patients	Total	269	92	/
	Age médian (range)	53 (4 ; 79)	58 (3 ; 80)	0,4212
	1-4 ans	2 (1%)	1 (1%)	
	5-14 ans	4 (1%)	7 (8%)	
	15-24 ans	25 (9%)	4 (4%)	
	25-44 ans	66 (25%)	14 (15%)	
	45-64 ans	97 (36%)	36 (39%)	
	>65 ans	75 (28%)	30 (33%)	
Sérums	IgM neg/IgG neg	260 (96.7%)	85 (92.4%)	/
	IgM pos/IgG neg	0 (0%)	1*(1.1%)	/
	IgM pos/IgG pos	0 (0%)	1 (1.1%)	/
	IgM neg/IgG pos	8 (3.3%)	5 (5.4%)	/

Tableau 8 : Distribution dans le temps et données patients pour lesquels nous avons effectué rétrospectivement une sérologie TBE sur des échantillons sériques prélevés entre mai et septembre 2018 et 2019.

Bien qu'un nombre plus important d'échantillons ait été repassé en 2018, la distribution annuelle reste similaire pour les deux périodes étudiées. De même, la répartition des classes d'âge reste sensiblement identique.

Concernant les services, il s'agit des services de neurologie pour lesquels nous avons effectué le plus de sérologie TBE de manière rétrospective. Cependant nous remarquons une

diminution très importante du nombre de sérum correspondant à nos critères de repasse pour la neurologie pour la période de 2019, tandis que le nombre d'analyse rétrospective reste stable pour les autres services (Figures 36 et 37).

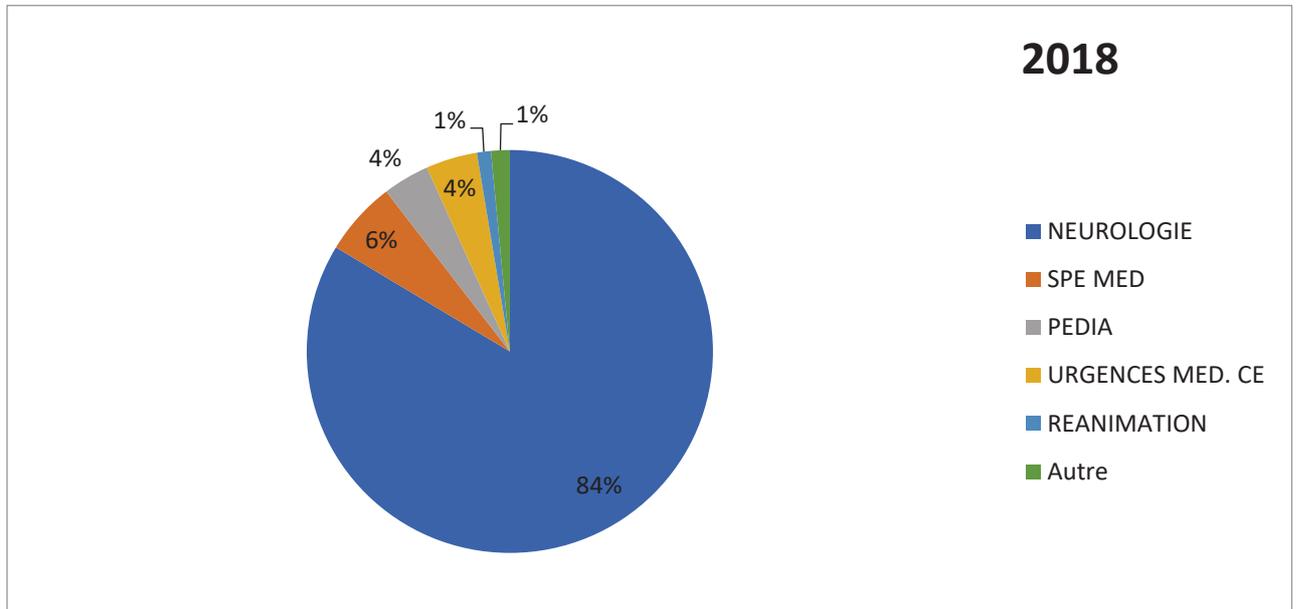


Figure 36 : Répartition des services pour lesquels nous avons effectué rétrospectivement une sérologie TBE sur des échantillons sériques prélevés entre mai et septembre 2018

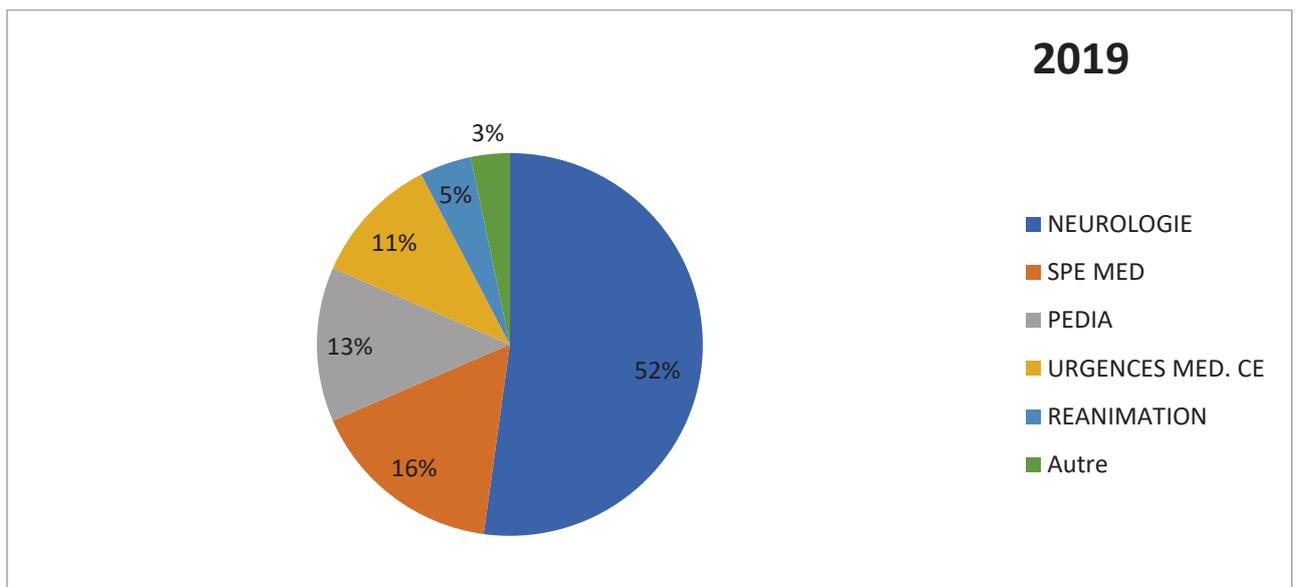


Figure 37 : Répartition des services pour lesquels nous avons effectué rétrospectivement une sérologie TBE sur des échantillons sériques prélevés entre mai et septembre 2019

- Analyse des profils sérologiques IgM négatives et IgG positives

Ce profil sérologique retrouvé chez 13 patients est compatible avec une exposition ancienne au TBEV ou à un autre *flaviviridae* (réactivité croisée) ou un profil vaccinal. Les données cliniques de ces patients sont résumées dans le tableau 9. Neuf patients étaient pris en charge par les services de neurologie, un par les urgences gynécologiques, un par la pédiatrie et un autre par le service d'immunologie.

Un patient de neurologie avait pour antécédent une maladie de Lyme mais sa sérologie était négative. Un autre patient avait un profil sérologique en faveur d'une immunisation contre *Borrelia* (ELISA dans le sang et le LCR et Western Blot dans le sang), mais il n'y avait pas de synthèse intrathécale d'anticorps anti *Borrelia burgdorferi*.

Un patient prélevé le 01/08/18, était d'origine soudanaise, et était arrivé en France depuis mai 2018, suggérant une réactivité croisée.

Patient	Date de Prélèvement	Sexe	Age ans	Service	LCR	Sérologie de Lyme	Clinique	Piqûre de tique	Notion de voyage	Lieu de résidence
1	03/05/18	F	36	Neurologie	GR : 1 GB : 10 Protéine : N	Négative	Myélite	/	/	67000 Strasbourg
2	04/05/18	F	30	Neurologie	GR : 1 GB : 2 Protéine: N	Négative	Bilan auto-immun sur troubles comportementaux	/	/	67270 Rohr
3	30/05/18	M	69	Neurologie	GR : 12 GB : 2 Protéine: 0.65	Négative	Bilan troubles cognitivo-comportementaux,	/	/	67120 Molsheim
4	21/06/18	M	61	Neurologie	GR <1 GB <1 Protéine: N	Négative	Troubles de la mémoire	/	/	67100 Strasbourg
5	26/06/18	F	22	Neurologie	GR <1 GB : 6 Protéine : N	Négative	SEP	/	/	67200 Strasbourg
6	16/07/18	F	20	Urgence Gyneco	GR : 1 GB : 1 Protéine : N	Négative	Céphalées fébriles- Suspicion méningite	/	/	69120 Vaulx en Velin
7	01/08/18	M	26	Neurologie	GR <1 GB : 2 Protéine : N	Négative	Epilepsie	/	Soudan mai 2018	67100 Strasbourg
8	16/08/18	F	64	Neurologie	GR <1 GB : 1 Protéine: N	Négative	Troubles cognitifs	ATCD Lyme il y a 25 ans ?	/	67130 Russ
9	04/05/19	F	52	Immunologie	GR : 6 GB : 10 Protéine N	Négative	NORB	/	/	25260 Montenois
10	07/06/19	F	15	Pédiatrie	GR <1 GB : 1 Protéine: N	Négative	Troubles du comportement et mouvements anormaux	/	/	67100 Strasbourg
11	03/07/19	F	52	Neurologie	GR <1 GB : 1 Protéine: N	Négative	Troubles de la marche	/	/	68500 Guebwiller
12	02/09/19	M	70	Neurologie	GR : 1 GB : 12 Protéine: 0.92	Négative	Troubles de la marche	/	/	67100 Strasbourg
13	26/09/19	M	77	Gériatrie	GR : 1 GB : <1 Protéine: N	Positive	Troubles cognitifs	/	/	67170 Brumath

Tableau 9 : Données cliniques des patients ayant un profil sérologique IgM négatives et IgG positives

- Description du cas du patient présentant un profil sérologique IgM et IgG anti-TBEV positives, compatible avec une primo-infection par le virus TBE

Parmi tous les sérums, un échantillon a été rétrospectivement trouvé positif pour les IgM et IgG anti-TBEV. Il s'agit d'un patient de 39 ans, travaillant comme couvreur, qui a été hospitalisé dans le service de neurologie à la fin du mois de juillet 2019 (du 29 au 31) pour le bilan d'une impotence douloureuse de l'épaule gauche. Les données du patient et la description du cas sont résumées dans le tableau 10.

Le patient présente début juin 2019 un épisode d'asthénie intense qui conduit au diagnostic de mononucléose à EBV (analyse non réalisée aux HUS). Au cours du mois de juin, il présente une douleur intense au niveau de l'épaule gauche. Cette douleur s'associe rapidement à une impotence fonctionnelle et à une amyotrophie qui motive un arrêt de travail. Un bilan radiographique rachidien cervical est réalisé ainsi qu'une échographie, qui ne mettent en évidence aucune anomalie. Lors d'une consultation chez un médecin rééducateur, celui-ci constate que l'impotence est associée à une amyotrophie et réalise une EMG retrouvant des signes d'atrophie neurogène aiguë du myotome C5 gauche.

Une IRM rachidienne cervicale est prescrite retrouvant une atteinte cervico-brachial gauche au niveau des trajets C5, C6 et C7.

Lors de son hospitalisation, une ponction lombaire est réalisée, retrouvant une pleïocytose lymphocytaire, sans protéinorachie. Sur le bilan immunologique, des bandes oligoclonales d'IgG spécifique du LCR évoque une synthèse intrathécale d'IgG. Le reste du bilan biologique est sans particularité.

Le diagnostic de syndrome de Parsonage-Turner est retenu. Les sérologies VIH, VHE et syphilis reviennent négatives. Un sérum du patient datant du 29 juillet 2019, analysé de façon

rétrospective en EBV montre un profil sérologique compatible avec une réactivation virale, une réactivité non spécifique ou une convalescence (IgM VCA douteuses, IgG VCA positives et EBNA IgG positives). Par ailleurs les index sérologiques mesurés en IgM anti-TBEV (3,52) et en IgG anti-TBEV (4,83) étaient élevés (seuil : 1,4).

Age	39 ans
Sexe	Masculin
Notion de voyage récent	Non
Mois d'exposition	Juin
Lieu d'habitation	67710 WANGENBOURG ENGENTHAL (canton de Saverne)
Notion de piqûre de tique	Non décrit
Durée d'hospitalisation	3 jours
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> • EMG : signes d'atrophie neurogène aiguë du myotome C5 gauche • IRM : atteinte cervico-brachial gauche avec aspect pathologique au niveau des trajets C5, C6 et C7 à gauche
Ponction lombaire	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytose (21 /mm³) • Bandes oligoclonales d'IgG spécifique au LCR évocatrices d'une synthèse intrathécale d'IgG <ul style="list-style-type: none"> • Pas de protéinorachie
Sérologie Lyme	Négative

Tableau 10 : Données du patient et résumé du cas ayant un profil sérologique compatible avec une primo-infection.

3.3. Analyse du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé à 219 médecins. Au total 49 questionnaires ont été remplis entre le 2 février 2020 et le 6 mars 2020 (taux de réponse de 22,4%).

- Concernant les données personnelles

La distribution des fonctions exercées par les répondants était les suivantes : 30 internes, 8 assistants (AHU/Chef de clinique), 8 PH et 3 PU-PH (Figure 38). L'âge médian était de 28 ans (24 à 62 ans). Le sex-ratio était de 1,7 femmes pour 1 homme.

Fonction actuellement exercée au sein du service
49 réponses

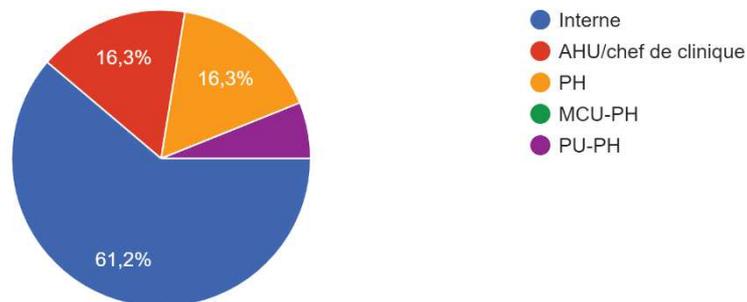


Figure 38 : Fonction actuellement exercée au sein du service

Les spécialités médicales exercées par les médecins ayant répondu sont résumées dans la figure 39. Les spécialités les plus représentées étaient la pédiatrie (19 % des répondants), la neurologie (18 %) et les internistes (16 %).

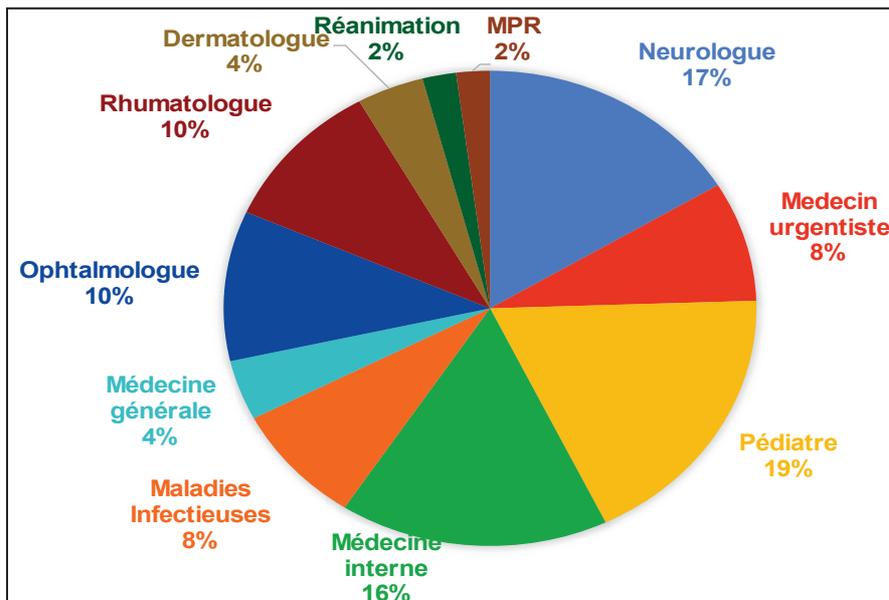


Figure 39 : Spécialités médicales des médecins ayant répondu au questionnaire.

Lorsque l'on s'intéresse à la faculté de réalisation du second cycle de leurs études médicales, la grande majorité des médecins avait suivi leur cursus à la faculté de médecine de Strasbourg (49%), 22 % d'entre eux avaient effectué leurs études ailleurs dans le Grand Est et 26% ailleurs en France (Paris, Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand, Angers, Lille, Nantes, Rennes). A l'exception de deux médecins, toutes les personnes sondées ont ensuite réalisé leur internat à Strasbourg.

Les résultats qui seront analysés en détail dans ce chapitre concernent les connaissances générales à propos de la TBE. Les deux autres maladies vectorielles à tique qui faisaient également partie du sondage (babésia et anaplasma) serviront d'éléments de comparaison à notre analyse. Les résultats du questionnaire concernant ces deux pathologies sont par ailleurs présentés en annexe de ce document.

- Concernant les connaissances générales sur la TBE

A la question « Avez-vous déjà entendu parler de l'encéphalite à tique (TBE) », 100 % des médecins ont répondu « oui ». Nous avons ensuite voulu déterminer à quel moment de leur cursus et/ou de leur formation ils en avaient entendu parler (Figure 40).

Si oui dans quel(s) contexte(s)

49 réponses

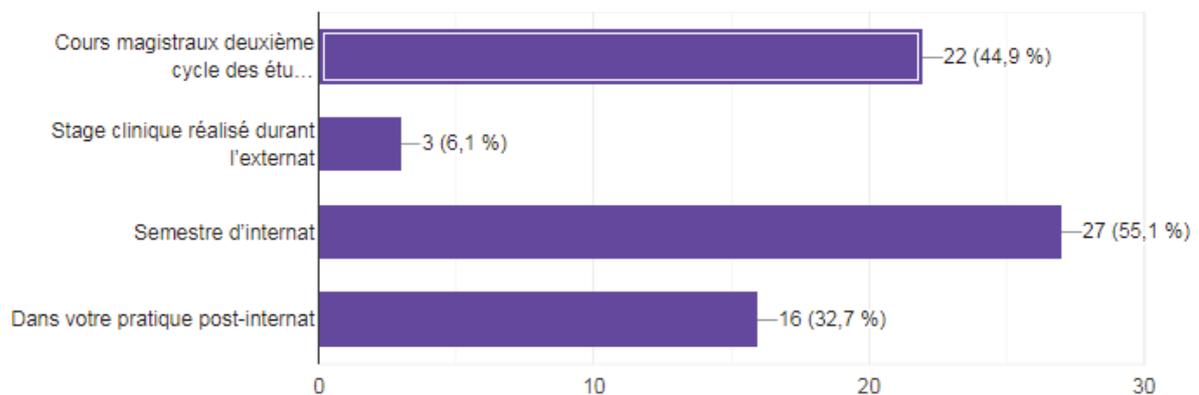


Figure 40 : Contexte dans lequel les médecins ont entendu parler de la TBE

Pour 22 médecins (44,9 %) l'encéphalite à tique avait été abordée lors des cours magistraux du deuxième cycle des études médicales. Vingt-sept d'entre eux (55,1 %) ont été confrontés à la TBE lors de leurs semestres d'internat.

Sur les 22 médecins qui ont entendu parler de la TBE pour la première fois durant les cours magistraux à l'université, 15 (68 %) avaient étudié à Strasbourg et 7 (32 %) venaient d'une autre faculté. Sur les 27 autres médecins qui ont eu connaissance de la TBE plus tard dans le cursus, il y en avait 9 (33 %) qui avaient étudié à Strasbourg et 18 (67 %) qui avaient étudié ailleurs en France. Nous remarquons que les deux seuls médecins seniors qui n'avaient pas fait leur internat à Strasbourg font partie du groupe n'ayant été confronté à la pathologie que durant leur post-internat en venant en Alsace. L'âge médian de ce dernier groupe est de 53 ans.

A la question « Cette pathologie est transmise par », 48 des 49 (98 %) participants ont répondu que la TBE était transmise par piqûre de tique. Un seul participant (2%) a répondu que la TBE pouvait aussi être transmise par la consommation de produits laitiers non pasteurisés. Un participant a répondu que la pathologie pouvait être transmise par contact avec les urines de rongeurs (Figure 41).

Cette pathologie est transmise par :

49 réponses

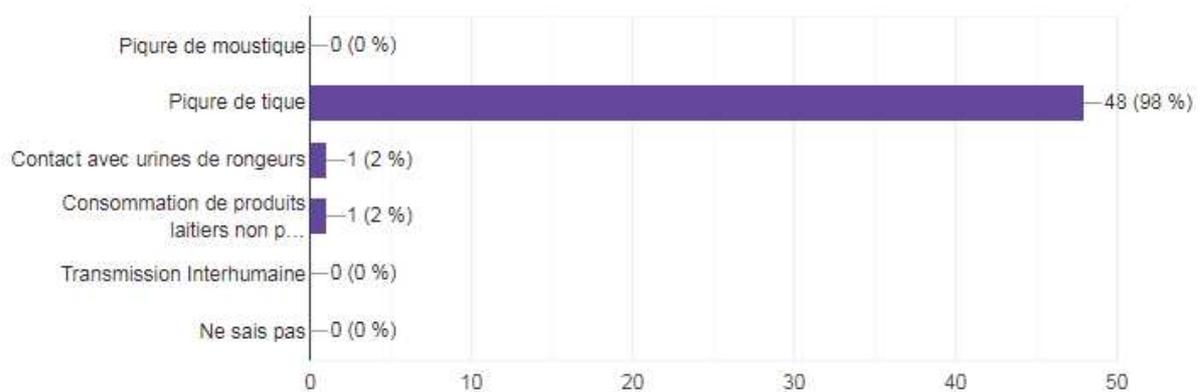


Figure 41 : Réponses à la question « Cette pathologie est transmise par »

Concernant l'agent pathogène, 39 médecins (79,6 %) ont répondu qu'il s'agissait d'un virus, huit (16,3%) d'une bactérie et deux (4,1 %) ne savaient pas (Figure 42). Parmi les mauvaises réponses, la plupart provenait des internes (9 sur 10) ; la majorité d'entre eux (6 sur 10) avait étudié à la faculté de Strasbourg et entendu parler de la TBE dans le cadre des cours magistraux.

L'agent pathogène responsable de la TBE est :

49 réponses

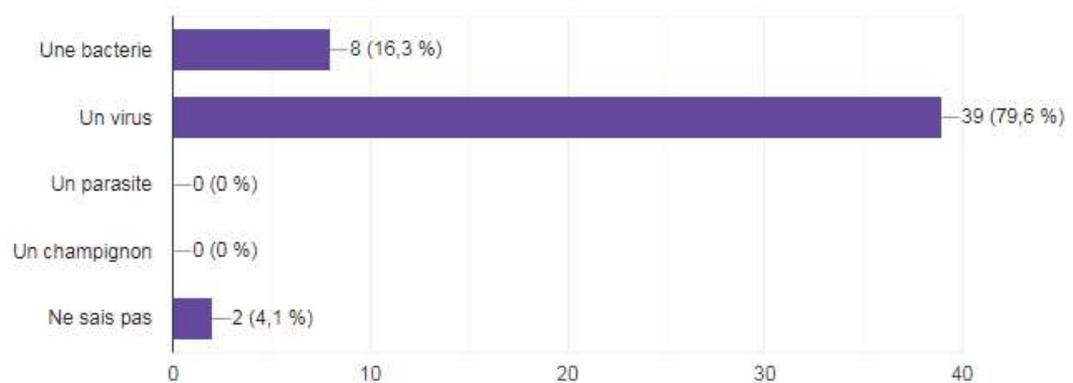


Figure 42 : Réponses à la question « L'agent pathogène responsable de la TBE est »

Enfin, quelques questions de connaissance sur la TBE figuraient également sur le questionnaire concernant l'épidémiologie, la clinique, le diagnostic et la vaccination. Les questions et les résultats figurent dans le tableau 11 et la figure 43.

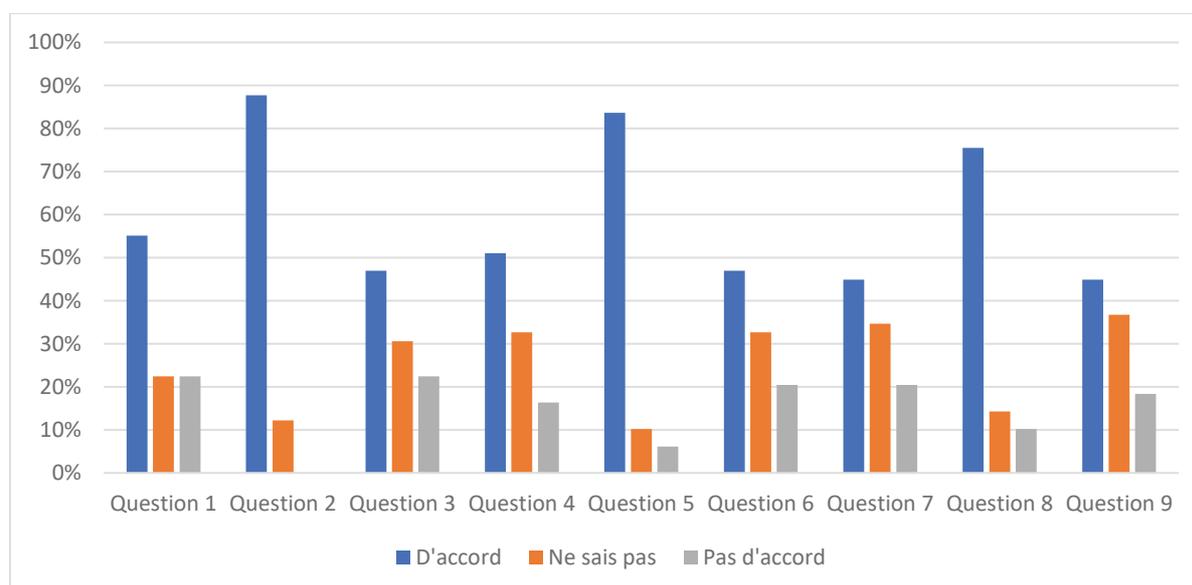
La majorité des participants (88 %) savait que l'infection suit une distribution saisonnière (début du printemps jusqu'à la fin de l'automne) ; cependant seul un peu plus de la moitié des participants (55 %) considérait l'Alsace comme étant une zone endémique.

Si la plupart des médecins (84 %) était d'accord pour admettre que lors d'une atteinte du système nerveux central, la méningo-encéphalite est la manifestation la plus fréquente, pour les questions portant sur le diagnostic biologique, ils étaient plus divisés. Vingt-trois d'entre eux (47 %) savaient que c'est la sérologie qui est l'examen biologique utilisé pour le diagnostic de première intention, 20 % ne savaient pas et 33 % n'étaient pas d'accord. A l'inverse, 35 % des médecins considéraient que c'était la biologie moléculaire qui était l'examen principal pour le diagnostic.

Enfin concernant la vaccination, 37 des participants (76 %) savaient qu'il existait un vaccin disponible en France, mais 22 (45 %) répondaient qu'il était indiqué pour tout séjour en zone d'endémie.

Tableau 11 : Réponses aux questions de connaissances sur la TBE

	Questions	D'accord	Ne sais pas	Pas d'accord
1	L'Alsace est considérée comme étant une zone endémique.	27 (55%)	11 (22,5%)	11 (22,5%)
2	L'infection suit une distribution saisonnière (début du printemps jusqu'à la fin de l'automne).	43 (88%)	6 (12%)	0
3	L'infection est asymptomatique dans la grande majorité des cas.	23 (47%)	15 (31%)	11 (22%)
4	La fièvre isolée est la manifestation la plus fréquente	25 (51%)	16 (33%)	8 (16%)
5	Lors d'une atteinte du système nerveux central, la méningo-encéphalite est la manifestation la plus fréquente.	41 (84%)	5 (10%)	3 (6%)
6	Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la sérologie.	23 (47%)	10 (20%)	16 (33%)
7	Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la biologie moléculaire.	17 (35%)	10 (20%)	22 (45%)
8	Un vaccin est disponible en France.	37 (76%)	5 (10%)	7 (14%)
9	Il est indiqué pour tout séjour en zone d'endémie	22 (45%)	9 (18%)	18 (37%)

Figure 43 : Réponses aux questions de connaissances sur la TBE

4. Discussion

4.1. Analyse de l'activité diagnostique au Laboratoire de Virologie des HUS

L'objectif du premier volet de cette étude était d'analyser l'activité diagnostique de la TBE au Laboratoire de Virologie des HUS sur les années 2018 et 2019. Nous nous sommes dans un premier temps intéressé à la provenance des sérologies TBE que nous recevions au Laboratoire de Virologie.

Concernant les HUS, nous avons constaté que les services prescrivant le plus la sérologie étaient ceux de neurologie, de pédiatrie, de médecine interne et de maladies infectieuses. Du fait du caractère infectieux de la pathologie et de son atteinte neurologique, il n'est pas surprenant que ces services incluent la TBE dans leurs diagnostics différentiels. En revanche le taux de prescription aux urgences nous est apparu faible et inférieur à ce que nous aurions pu attendre. En effet, l'atteinte neurologique est un motif de consultation aux urgences et le service est susceptible d'accueillir des patients porteurs de l'infection en période d'activité du vecteur. Nous observons la même tendance pour les services d'urgences de pédiatrie, même si une augmentation des prescriptions y est observée en 2019. Nous pouvons nous poser la question de savoir si les urgentistes sont suffisamment informés concernant cette pathologie et son diagnostic ou bien, si n'étant pas un bilan de première intention, le patient a déjà été redirigé vers un autre service (neurologie, maladies infectieuses ou autres), qui lui, réalisera ce diagnostic de deuxième intention.

Le Laboratoire de Virologie de Strasbourg traite également les demandes de sérologie TBE provenant de laboratoires de ville ou plus couramment de Centres Hospitaliers périphériques alsaciens. Ce sont les CH de Colmar et de Mulhouse qui envoient le plus de demandes, ce qui paraît cohérent du fait de l'importance en nombre de lits de ces deux centres (source :

Fédération Hospitalière de France). Cependant, le CH de Colmar envoie sensiblement plus de demandes que celui de Mulhouse. Cette différence entre les deux hôpitaux pourrait s'expliquer par l'absence de service de maladies infectieuses au CH de Mulhouse, bien que doté d'un service de médecine interne. Bien que plusieurs cas soient régulièrement pris en charge par les services du CH de Mulhouse, le CH de Colmar est géographiquement situé à proximité des principaux foyers de TBE et leurs médecins sont donc confrontés plus fréquemment à des cas d'encéphalite à tique. Concernant les autres CH alsaciens nous observons une augmentation des prescriptions provenant des CH de Haguenau (augmentation significative, p -value = 0,0003) et de Saverne. Par ailleurs, en 2015 et 2016, deux cas confirmés par le Laboratoire ont été suivis au CH de Saverne, donnant à des échanges clinico-biologiques avec les services prescripteurs. Enfin on note une diminution significative des demandes des LABM de ville alsaciens passant à 13,60% à 2,30% des prescriptions (p -value = 0,0007). Ces laboratoires prennent en charge les prescriptions des médecins de ville, sans doute moins confrontés à des infections symptomatiques. Cependant, il est peu probable que les médecins généralistes aient arrêté de prescrire la sérologie TBE ; mais on peut supposer que les laboratoires de ville n'envoient plus systématiquement leurs prélèvements directement au laboratoire de Virologie des HUS pour cette analyse. Pour les prescriptions provenant d'autres régions de la métropole, nous remarquons une augmentation significative à la fois du nombre des demandes (p -value = 0,0117) et du taux de positivité en IgM et IgG anti-TBEV (p -value = 0,0491). Ces données nous suggèrent que, non seulement les efforts de communication menés au cours de ces dernières années (congrès nationaux, formation, publications) commencent à montrer leur efficacité, mais aussi que les demandes sont sans doute mieux orientées dans ces centres. Cependant, la majeure partie de ces demandes sont issues de la région alpine.

La distribution saisonnière de ces demandes et les caractéristiques démographiques des patients ont été étudiées indépendamment de la situation géographique du lieu de prescription. La distribution saisonnière des prescriptions est bien corrélée à l'activité saisonnière du vecteur. Concernant les données démographiques des patients, le sex-ratio était équilibré et les classes d'âge pour lesquelles nous avons le plus de prescriptions étaient celles correspondant aux patients âgés de plus de 25 ans. Les classes d'âge ont été déterminées pour correspondre à celles utilisées dans les rapports annuels de l'ECDC et donc pouvoir plus facilement comparer nos données.

Nous avons souhaité discuter les données issues de notre activité diagnostique, en regard des cas que nous avons confirmés sur ces deux mêmes années.

Au Laboratoire de virologie des HUS, 22 et 24 cas ont été confirmés, respectivement en 2018 et 2019, avec une majorité de cas autochtones (respectivement 82 % et 92 %). Depuis 2016, année au cours de laquelle une augmentation des cas à environ 20 cas annuels avait été observée (Velay *et al.* 2018 (b)), ce nombre semble se stabiliser. La majorité des cas se trouvent en Alsace, zone endémique principale en France. Si un à deux cas par an étaient rapportés dans les Alpes (Savoie, Haute-Savoie) depuis maintenant plusieurs années, en 2019 cinq cas ont été confirmés dans le département de Haute Savoie. Comme évoqué précédemment et figurant dans le tableau 7, le nombre de demandes issues de la région Auvergne-Rhône Alpes n'a pas augmenté au cours des deux années. Les demandes sont mieux ciblées et les infectiologues, du CH d'Annecy notamment, incluent de façon plus systématique la sérologie TBE dans le diagnostic des tableaux d'encéphalite au cours de la période épidémique de l'infection.

Si l'on compare les données démographiques des cas autochtones que nous avons confirmés et celles présentées dans le rapport annuel ECDC 2018, la classe d'âge la plus touchée est celle des 45-64 ans. Dans notre population pédiatrique, nous ne trouvons aucun cas chez les 0-4

ans et les 15-25 ans et seulement deux cas chez les 5-14 ans en 2018. Le sex-ratio était de 3.5 hommes pour 1 femme alors qu'il était de 1.5 pour 1 dans le rapport ECDC. Pourtant, les données de prescription montraient un sex-ratio équilibré (1,04 et 1,07). En Europe, le taux de notification est plus élevé chez les hommes depuis plusieurs années peut-être en raison d'une exposition plus fréquente aux piqûres de tiques lors d'activités de plein air résultant de leur profession ou pendant leurs loisirs (ECDC 2018, 2017, 2016).

Nous remarquons un pic saisonnier des cas autochtones confirmés en mai en France pour les deux années mais aussi un deuxième pic en août pour 2018, déjà observé en 2017 (Velay *et al.* 2018 (c)) mais qu'on ne retrouve pas en 2019. Cette distribution est classique en Europe mais avec des pics en Juillet et octobre. Toutefois, le diagnostic d'un cas autochtone a été réalisé au mois de décembre en Alsace, correspondant à une exposition au virus en novembre. Les hivers pouvant être plus doux, l'activité des tiques peut être prolongée. Il ne faut donc pas négliger ces périodes en dehors de l'activité vectorielle.

Le rapport épidémiologique annuel de l'ECDC n'étant publié qu'en fin d'année, nous ne pourrions pas comparer nos résultats de l'année 2019 avec ceux des autres pays européens.

Le délai médian entre la prescription de la sérologie TBE et le début de l'admission des patients était de 1 jour (0 à 12 jours) en 2018 et de 3 jours (0 à 10 jours) en 2019. Si dans la plupart des cas le diagnostic a été rapide, dans d'autres cas l'étude du dossier des patients pourrait être intéressante pour comprendre pourquoi la prescription de la sérologie a été plus tardive.

Devant l'analyse des résultats de l'activité diagnostique du Laboratoire de Virologie, nous nous sommes demandés si les faibles taux de prescription de certains services ne pouvaient pas entraîner des errances diagnostiques. C'est pourquoi nous avons réalisé dans un second temps une étude sérologique rétrospective portant sur des échantillons sériques de patients

sélectionnés, prélevés au cours des périodes d'activité des tiques pour les années 2018 et 2019.

4.2. Analyse rétrospective

Pour cela une sérologie TBE (IgM et IgG) a été réalisée de façon rétrospective lorsque des sérums (fonds de tube) étaient disponibles. Les critères de sélection ont été établis pour correspondre aux signes cliniques de la pathologie et à la présence d'un éventuel facteur d'exposition.

Nous remarquons que pour les deux années étudiées, la grande majorité des échantillons repassés concernait des patients pris en charge par les services de neurologie. Cependant, nous observons une nette diminution des échantillons sélectionnés répondant à nos critères d'inclusion en 2019 (269 en 2018 contre 92 en 2019). Ceci est dû principalement à la baisse des échantillons sélectionnés pour les services de neurologie. Cela pourrait être expliqué par une augmentation des prescriptions de la sérologie TBE ou à une prescription plus systématique. Concernant les autres services, on observait toujours le même nombre d'échantillons correspondant à nos critères de sélection.

Lorsque nous nous intéressons aux résultats de cette analyse rétrospective, 13 échantillons correspondant à 13 patients, étaient compatibles avec une exposition ancienne au TBEV ou à un autre *flaviviridae* (réactivité croisée) ou avec un profil vaccinal. Un patient a une sérologie de Lyme positive et un autre a un antécédent de maladie de Lyme renseigné dans son dossier médical, mais sa sérologie *Borrelia* est négative. Nous pouvons en déduire une exposition aux tiques, certaine pour l'un et supposée pour l'autre. Pour un autre patient, d'origine soudanaise et dont le prélèvement sérique a été effectué seulement trois mois après son arrivé sur le sol français, nous pouvons supposer, compte-tenu de ces éléments, qu'il s'agit d'une réactivité croisée. En effet, d'autres *flaviviridae* circulent sur le territoire du Soudan,

notamment le virus de la fièvre jaune ou encore celui de la dengue. La notion de voyage n'était pas renseignée pour aucun autre patient. Nous pouvons donc penser que pour tous les autres patients, leur profil sérologique correspond à une cicatrice sérologique d'infection TBE localement acquise et passée inaperçue. En l'absence de données précises et exhaustives sur les voyages antérieurs effectués par ces patients, une séro-neutralisation permettrait d'affirmer avec certitude l'exposition locale au virus.

Enfin, cette analyse rétrospective nous a permis de mettre en évidence un profil sérologique IgM et IgG anti-TBEV positives, compatible avec une primo-infection par le virus TBE. Il s'agissait d'un patient hospitalisé dans le service de neurologie pour le bilan d'une impotence douloureuse de l'épaule gauche. Ce patient avait présenté deux mois avant son hospitalisation, un épisode d'asthénie intense qui conduisit au diagnostic de mononucléose à EBV. Au final, le diagnostic de syndrome de Personage-Turner post-infectieux fut retenu.

Cette analyse rétrospective a été réalisée uniquement sur les prélèvements de patients pris en charge aux HUS. Il aurait été intéressant de conduire une analyse similaire en région alpine ou dans des régions non connues à ce jour pour être endémique pour la TBE.

Afin de compléter notre analyse rétrospective et mieux cerner les besoins d'information des prescripteurs, nous avons réalisé et diffusé un questionnaire de connaissance des maladies vectorielles à tiques à destination des services prescripteurs des HUS.

4.3. Réponses au questionnaire

Le troisième volet de ce travail concerne l'analyse des réponses au questionnaire diffusé aux médecins de différents services aux HUS, internes, assistants et seniors (PH, MCU-PH et PU-PH). Un des avantages d'inclure les internes dans la diffusion de ce questionnaire, en plus d'être le plus souvent en première ligne dans la prise en charge des patients, est qu'ils sont

susceptibles d'avoir effectué la première partie de leurs études médicales ailleurs qu'en Alsace. Ils peuvent donc refléter une certaine disparité dans l'apprentissage de cette pathologie en fonction du lieu de leur faculté d'origine.

Peu d'études s'intéressent à la connaissance et aux pratiques des médecins vis-à-vis de l'encéphalite à tique en France. Vandererven et son équipe ont étudié la prise en charge des patients après piqûre de tique auprès de médecins généralistes de Franche-Comté, et Camille Pajon, dans son travail de thèse auprès de médecins généralistes dans le Grand Est. (Vandererven *et al.* 2017 ; Pajon C, thèse 2020)

Concernant la connaissance de la TBE, nous remarquons que les médecins ayant fait leurs études à la faculté de médecine de Strasbourg ont entendu parler plus précocement de la TBE durant leur cursus. Cela peut s'expliquer par le fait que l'Alsace est la région la plus endémique en France, et que la plupart des cas diagnostiqués en France l'ont été à Strasbourg. De ce fait, les enseignants intervenant à la faculté de médecine de Strasbourg étaient plus à même de sensibiliser leurs étudiants sur la pathologie. Pour le groupe de médecins n'ayant pas entendu parler de la TBE avant leur pratique post-internat, l'âge médian était de 53 ans. Cela peut refléter le fait que la TBE, dont le premier cas en France date de 1968, a mis un certain temps à se faire connaître et à être évoquée plus systématiquement lors des diagnostics différentiels devant des troubles neurologiques.

A la question « Cette pathologie est transmise par », 98 % des participants ont bien répondu que la TBE était transmise par piqûre de tique. Un seul a répondu que la pathologie pouvait être transmise par contact avec les urines de rongeurs. Cela peut apparaître comme une erreur d'inattention lors du remplissage du questionnaire, s'agissant de la seule réponse du médecin au questionnaire au sujet des maladies vectorielles à tique. En revanche, un seul médecin semblait connaître le rôle des produits laitiers non pasteurisés dans la transmission

du virus à l'homme, qui est le second mode de transmission principal. Il s'agissait d'un médecin travaillant dans le service de maladies infectieuses.

A la question « L'agent pathogène responsable de la TBE est » 39 médecins (79,6 %) ont bien répondu qu'il s'agissait d'un virus mais il y a tout de même 10 participants qui ont répondu qu'il s'agissait d'une bactérie ou ne savaient pas. Les mauvaises réponses à cette question concernant principalement des internes et il n'y avait pas de différence selon le lieu où ils avaient fait leur externat. Il se peut qu'il y ait une confusion avec la phase neurologique de la maladie de Lyme qui est la maladie vectorielle à tique la plus « connue » ou qu'ils n'aient jamais vraiment été confrontés à un cas dans leur pratique. Ce résultat peut être comparable à celui de l'étude menée par Camille Pajon auprès des médecins généralistes, où 40 à 45 % (selon leur lieu d'exercice) d'entre eux évoquaient l'antibiothérapie comme traitement de l'encéphalite à tique (Pajon C, thèse 2020)

Concernant les questions de connaissance générale, un peu plus de la moitié des participants, 27 sur 49 soit 55 %, considéraient l'Alsace comme une zone endémique pour la TBE. C'est moins que chez les médecins généralistes exerçant dans le Grand Est pour lesquels 63 % d'entre eux savaient que l'Alsace est bien endémique pour la TBE (Pajon C, thèse 2020). Cependant, les médecins généralistes sont plus souvent confrontés à des patients venant consulter pour piqûre de tique et sont les premiers concernés par leur prise en charge et la prévention primaire vis-à-vis des maladies vectorielles à tique.

Les points pour lesquels la majorité des médecins interrogés étaient bien informés étaient ceux concernant la distribution saisonnière, la symptomatologie neurologique et l'existence d'un vaccin en France. En effet 88 % des participants savaient que l'infection suit une distribution saisonnière (début du printemps jusqu'à la fin de l'automne) corrélée à l'activité du vecteur, 84 % d'entre eux que lors d'une atteinte du SNC la manifestation la plus fréquente est la méningo-encéphalite ou encore, pour 76 % d'entre eux, qu'il existe un vaccin en France.

Pour ce dernier point cependant, 45 % des médecins ont répondu qu'il était indiqué pour tout séjour en zone d'endémie et 18 % ne savaient pas dans quelle situation il est indiqué. Cependant si on suit les recommandations du BEH, la vaccination contre l'encéphalite à tique est recommandée uniquement pour les voyageurs devant séjourner en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie jusqu'à 1.500 mètres d'altitude, du printemps à l'automne. Concernant la vaccination, les résultats sont comparables aux résultats des médecins généralistes du Grand Est qui connaissaient l'existence du vaccin pour 79,2 % (Pajon C, thèse 2020) mais bien supérieurs à ceux des médecins généralistes de Franche-Comté où seulement 25 % des 218 médecins ayant répondu au questionnaire connaissaient l'existence de ce vaccin (Vandererven *et al.* 2017).

En ce qui concerne le diagnostic virologique de l'infection, moins de la moitié (47 %) des praticiens considérait la sérologie comme examen de première intention, 20 % d'entre eux ne savaient pas et 33 % n'étaient pas d'accord avec l'affirmation. Au contraire, sur la place de la biologie moléculaire, 35 % des médecins la considéraient comme l'examen de première intention, 20 % ne savaient pas et 45 % n'étaient pas d'accord avec l'affirmation.

Si certains points concernant l'encéphalite à tique restent méconnus, cette dernière demeure cependant mieux connue que d'autres pathologies transmises par les tiques, notamment l'anaplasmose et la babésiose. En effet si l'on compare les résultats obtenus auprès des personnes sondées, le niveau de connaissance des praticiens semble tout de même plus élevé vis-à-vis de la TBE par rapport à ces deux autres maladies. Aux questions « Avez-vous déjà entendu parler de babésiose ? » et « Avez-vous déjà entendu parler d'anaplasmose ? », le taux respectif de réponse positive était respectivement de 65,3 % et 57,1 % alors qu'il était de 100 % pour la TBE.

5. CONCLUSION

L'encéphalite à tique (TBE) est une maladie causée par le virus de l'encéphalite à tique (TBEV), transmise la plupart du temps par piqûre de tique du genre *Ixodes* et plus rarement via la consommation de lait non pasteurisé d'animaux infectés. Cette zoonose est endémique en Europe centrale et de l'Est et en Asie du Nord Est. Une augmentation du nombre de cas en Europe a été rapportée au cours de ces trente dernières années.

Cette infection est le plus souvent asymptomatique ou se limite à une maladie fébrile. Cependant, dans un certain nombre de cas, elle peut occasionner des manifestations neurologiques graves avec un risque potentiel de séquelles au long cours. Bien qu'aucun traitement curatif n'existe à ce jour, une vaccination efficace est disponible.

En France, depuis 1968, les cas d'infection par le TBEV ont été de plus en plus fréquents avec une augmentation franche depuis 2016. Outre la région Alsace, des cas sporadiques ont été signalés régulièrement dans les Alpes et récemment pour la première fois dans les départements de la Loire et Haute-Loire. Devant la recrudescence des cas alsaciens et l'extension géographique des zones touchées, nous avons analysé dans un premier temps l'évolution de l'activité diagnostique au Laboratoire de Virologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) au cours des deux dernières années. Dans un second temps, nous avons réalisé une étude sérologique rétrospective portant sur des échantillons sériques de patients, prélevés au cours des périodes d'activité des tiques pour les années 2018 et 2019. Enfin nous nous sommes intéressés au niveau de connaissances des médecins (internes, assistants et seniors) des HUS de plusieurs pathologies transmises par les tiques dont la TBE.

Aux HUS, au cours des années 2018 et 2019, le nombre de prescriptions de sérologie TBE est resté stable. Les services de neurologie, pédiatrie, médecine interne et maladies infectieuses sont les prescripteurs majoritaires de la sérologie TBE. En revanche les taux les plus faibles de prescription sont observés pour les services des urgences adultes et pédiatriques, susceptibles d'accueillir des patients porteurs de l'infection en période d'activité du vecteur.

En ce qui concerne les centres prescripteurs alsaciens hors HUS, le nombre de prescriptions a sensiblement diminué en 2019 (p-value : 0,0031), les demandes étant majoritairement issues du CH de Colmar, géographiquement situé à proximité des principaux foyers de TBE. En 2019, le nombre de demandes issues de centres non alsaciens a significativement augmenté (p-value : 0,0117) et cette augmentation concerne notamment les centres « alpins », du fait d'une détection plus systématique en période d'activité du vecteur. De façon générale, les pics de demande d'examen sérologiques adressés au laboratoire sont bien corrélés à la distribution saisonnière de la pathologie. Mais si la sérologie est majoritairement pratiquée chez les patients âgés de 45 à 64 ans, elle est très peu prescrite chez les patients âgés de 0 à 4 ans. Comme les années précédentes, la majeure partie des cas autochtones diagnostiqués en 2018 et 2019 se situe en Alsace. Cependant l'augmentation du nombre de cas localisés en Savoie et Haute Savoie, en 2019, confirme que les Alpes sont maintenant à considérer comme une zone endémique pour la TBE. Cette augmentation témoigne par ailleurs d'une meilleure sensibilisation des praticiens à la TBE et à son diagnostic depuis plusieurs années.

Notre analyse rétrospective des sérums de patients ayant une atteinte neurologique et la présence d'un éventuel facteur d'exposition, nous a permis d'identifier un cas pour lequel le profil sérologique correspondait à une infection aiguë. L'histoire de la maladie et la symptomatologie du patient sont cohérentes avec une encéphalite à tique et nous font discuter la possibilité d'errance diagnostique.

Suite à la diffusion du questionnaire, 49 médecins ont répondu à celui-ci. Concernant la TBE, tous les médecins répondant avaient déjà entendu parler de cette pathologie. Le questionnaire a permis de mettre en évidence que les étudiants semblaient avoir pris connaissance de la TBE plus précocement dans leur cursus s'ils avaient étudié à la faculté de médecine de Strasbourg par rapport aux autres facultés de médecine de France. En revanche, bien que tous les participants aient déjà entendu parler de la TBE à un moment dans leur parcours, certaines connaissances générales sont à approfondir : sur l'agent pathogène, son mode de transmission et le diagnostic biologique. Encore quelques médecins (huit sur les 49 répondants) pensaient que la TBE était due une bactérie, ce qui peut influencer leur prise en charge tant diagnostique que thérapeutique. La transmission via la consommation de produits laitiers non pasteurisés est encore largement méconnue. Une étude à plus large échelle sur une durée plus longue et incluant plus de centres pourrait être intéressante. Cependant si l'on compare les résultats obtenus auprès des personnes sondées pour l'anaplasma et la babésiose, le niveau de connaissances des praticiens semble tout de même plus élevé vis-à-vis de la TBE par rapport à ces autres maladies vectorielles à tique. A ce jour, ce questionnaire n'a pas été diffusé en dehors des HUS, ni en dehors de l'Alsace.

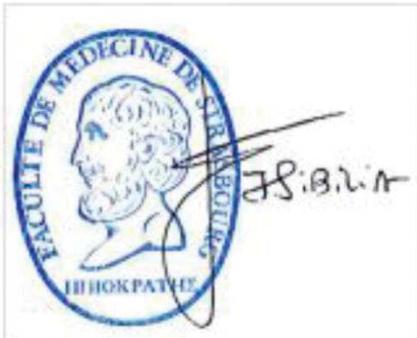
L'encéphalite à tique reste une pathologie peu connue en France et probablement insuffisamment diagnostiquée sur notre territoire, en dehors des principaux foyers endémiques (Alsace, Arc alpin).

L'ensemble des données recueillies à travers les trois volets de cette étude démontre qu'un travail de sensibilisation et d'information des médecins doit être entrepris à différents échelons, localement auprès de certains services hospitaliers et plus largement dans d'autres

centres. L'exemple alpin illustre la nécessité d'une recherche plus systématique de la TBE en période d'activité du vecteur (Avril-octobre).

VU
Strasbourg, le 16-04-2020
Le président du Jury de Thèse
Professeur HANSMANN

VU et approuvé
Strasbourg, le 21/04/2020
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA



6. Annexes

6.1 Questionnaire (via Google Forms)

Questionnaire d'évaluation des connaissances au sujet des maladies vectorielles à tique.

Ce questionnaire, à destination des médecins des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, a été élaboré dans le cadre d'une thèse d'exercice de Médecine. Il a pour but d'évaluer de manière anonyme et sur la base du volontariat, le degré de connaissances des praticiens concernant certaines maladies transmises par les tiques. Ces infections, ne faisant pas à ce jour l'objet d'une déclaration obligatoire, font l'objet d'un intérêt particulier en Europe et notamment en France. Elles sont probablement insuffisamment diagnostiquées en France, du fait d'une connaissance inégale selon le lieu de formation et/ou d'exercice du clinicien.

Informations professionnelles

Age :

Sexe :

- Femme* *Homme*

Spécialité médicale :

Service (UF) d'exercice :

Fonction actuellement exercée au sein du service

- Interne*
 AHU/chef de clinique
 PH
 MCU-PH
 PU-PH

Faculté de médecine fréquentée lors des deux premiers cycles d'études médicales :

CHU de réalisation de l'internat :

A propos de l'encéphalite à tique (TBE)

Avez-vous déjà entendu parler de l'encéphalite à tique (TBE) ?

- Oui
 Non

Si oui dans quel(s) contexte(s)

- Cours magistraux deuxième cycle des études médicales
- Stage clinique réalisé durant l'externat
- Semestre d'internat
- Dans votre pratique post-internat

Cette pathologie est transmise par :

- Piqûre de moustique
- Piqûre de tique
- Contact avec urines de rongeurs
- Consommation de produits laitiers non pasteurisés
- Transmission Interhumaine
- Ne sais pas

L'agent pathogène responsable de la TBE est :

- Une bactérie
- Un virus
- Un parasite
- Un champignon
- Ne sais pas

Veillez indiquer votre accord avec les énoncés suivants en cochant la case correspondante. (d'accord, ne sais pas, pas d'accord)

Veillez ne choisir qu'une seule réponse par question.

	D'accord	Ne sais pas	Pas d'accord
L'Alsace est considérée comme étant une zone endémique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'infection suit une distribution saisonnière (début du printemps jusqu'à la fin de l'automne).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'infection est asymptomatique dans la grande majorité des cas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La fièvre isolée est la manifestation la plus fréquente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lors d'une atteinte du système nerveux central, la méningo-encéphalite est la manifestation la plus fréquente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la sérologie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la biologie moléculaire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un vaccin est disponible en France.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il est indiqué pour tout séjour en zone d'endémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

A propos d'*Anaplasma*

Avez-vous déjà entendu parler d'anaplasmose ?

- Oui Non

Si oui dans quel(s) contexte(s)

- Cours magistraux deuxième cycle des études médicales
- Stage clinique réalisé durant l'externat
- Semestre d'internat
- Dans votre pratique post-internat

Cette pathologie est transmise par :

- Piqûre de moustique
- Piqûre de tique
- Contact avec urines de rongeurs
- Consommation de produits laitiers non pasteurisés
- Transmission Interhumaine
- Ne sais pas

L'agent pathogène responsable de la d'anaplasmose est :

- Une bactérie
- Un virus
- Un parasite
- Un champignon
- Ne sais pas

Veillez indiquer votre accord avec les énoncés suivants en cochant la case correspondante.
(d'accord, ne sais pas, pas d'accord)

Veillez ne choisir qu'une seule réponse par question.

	D'accord	Ne sais pas	Pas d'accord
L'Alsace est considérée comme étant une zone endémique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'infection suit une distribution saisonnière (début du printemps jusqu'à la fin de l'automne).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'infection est asymptomatique dans la grande majorité des cas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La fièvre isolée est la manifestation la plus fréquente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lors d'une atteinte du système nerveux central, la méningo-encéphalite est la manifestation la plus fréquente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la sérologie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la biologie moléculaire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un vaccin est disponible en France.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il est indiqué pour tout séjour en zone d'endémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

A propos de Babesia

Avez-vous déjà entendu parler de babésiose ?

- Oui
 Non

Si oui dans quel(s) contexte(s)

- Cours magistraux deuxième cycle des études médicales
- Stage clinique réalisé durant l'externat
- Semestre d'internat
- Dans votre pratique post-internat

Cette pathologie est transmise par :

- Piqûre de moustique
- Piqûre de tique
- Contact avec urines de rongeurs
- Consommation de produits laitiers non pasteurisés
- Transmission Interhumaine
- Ne sais pas

L'agent pathogène responsable de babésiose est :

- Une bactérie
- Un virus
- Un parasite
- Un champignon
- Ne sais pas

Veuillez indiquer votre accord avec les énoncés suivants en cochant la case correspondante. (d'accord, ne sais pas, pas d'accord)

Veuillez ne choisir qu'une seule réponse par question.

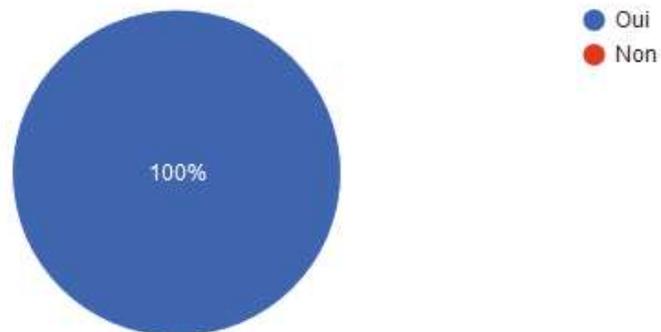
	D'accord	Ne sais pas	Pas d'accord
L'Alsace est considérée comme étant une zone endémique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'infection suit une distribution saisonnière (début du printemps jusqu'à la fin de l'automne).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'infection est asymptomatique dans la grande majorité des cas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La fièvre isolée est la manifestation la plus fréquente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lors d'une atteinte du système nerveux central, la méningo-encéphalite est la manifestation la plus fréquente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la sérologie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Le diagnostic biologique de l'infection repose en première intention sur la biologie moléculaire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un vaccin est disponible en France.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il est indiqué pour tout séjour en zone d'endémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6.2 Encéphalite à tique

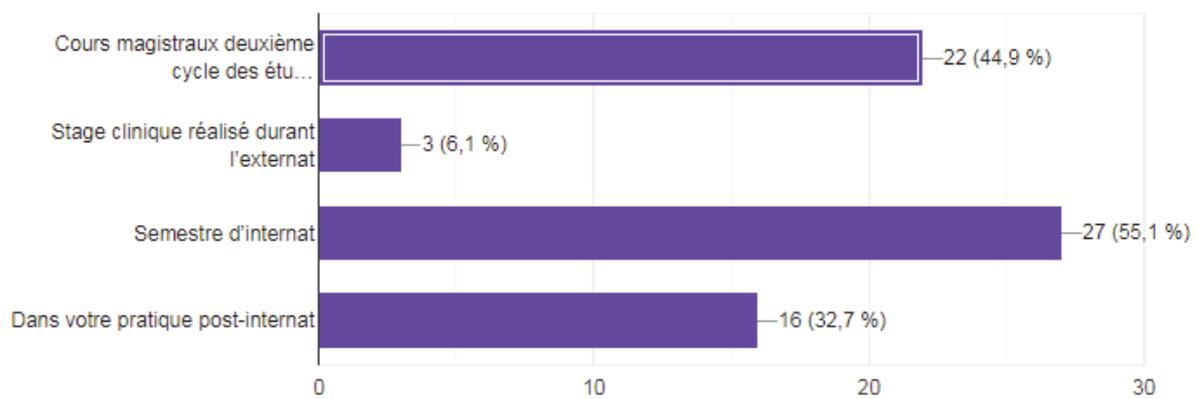
Avez-vous déjà entendu parler de l'encéphalite à tique (TBE) ?

49 réponses



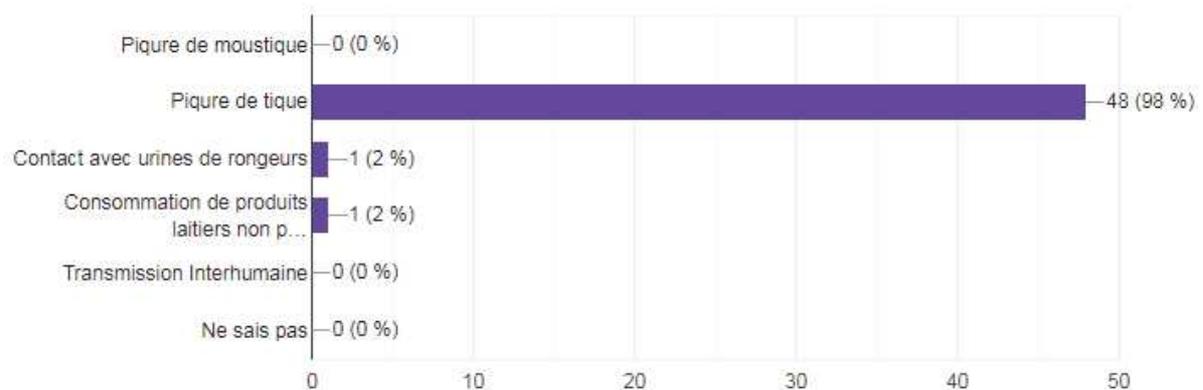
Si oui dans quel(s) contexte(s)

49 réponses



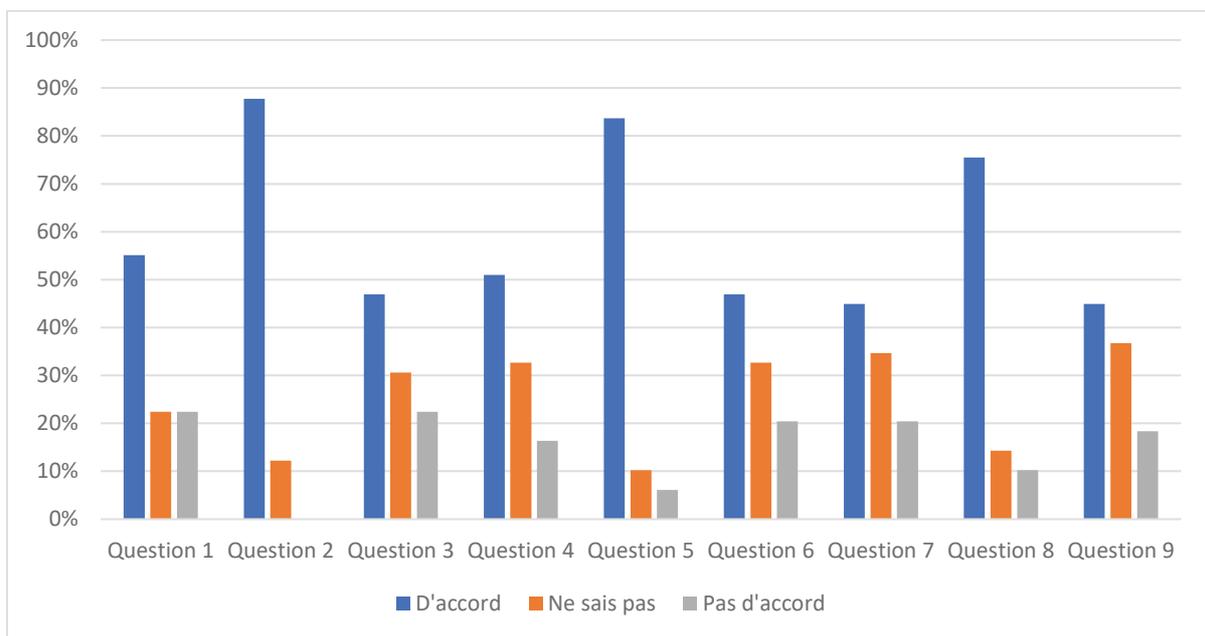
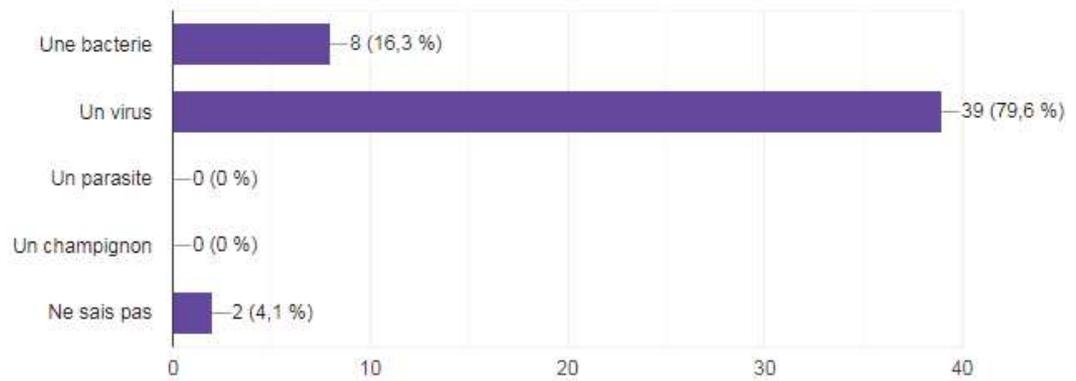
Cette pathologie est transmise par :

49 réponses



L'agent pathogène responsable de la TBE est :

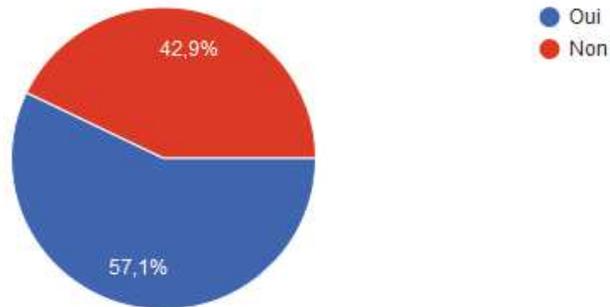
49 réponses



6.3 Anaplasmose

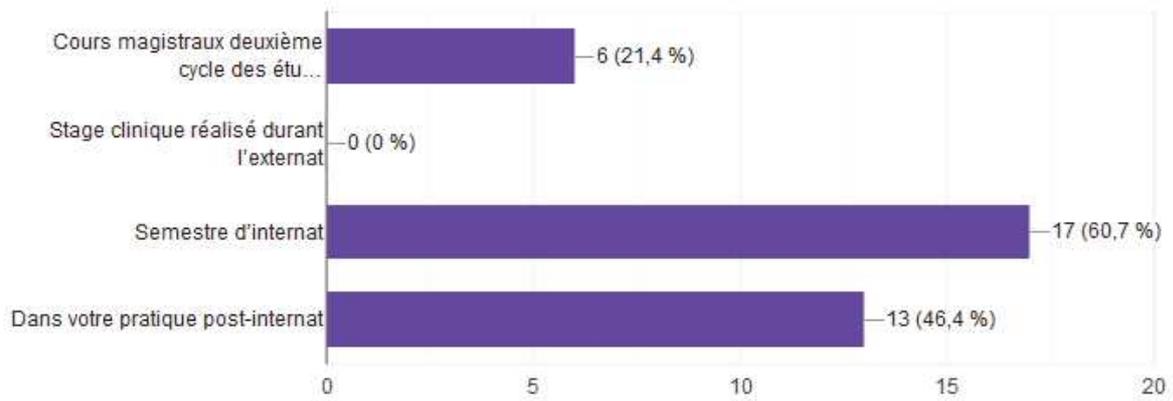
Avez-vous déjà entendu parler d'anaplasmose ?

49 réponses



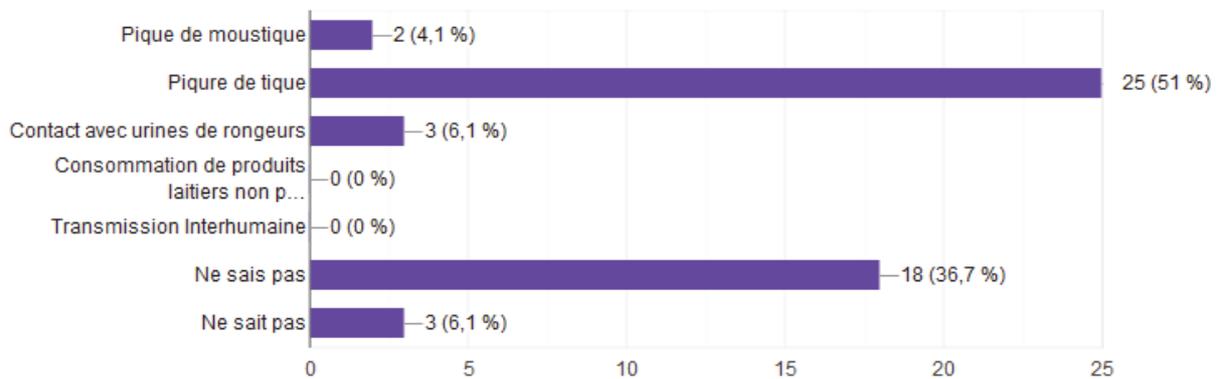
Si oui dans quel(s) contexte(s)

28 réponses



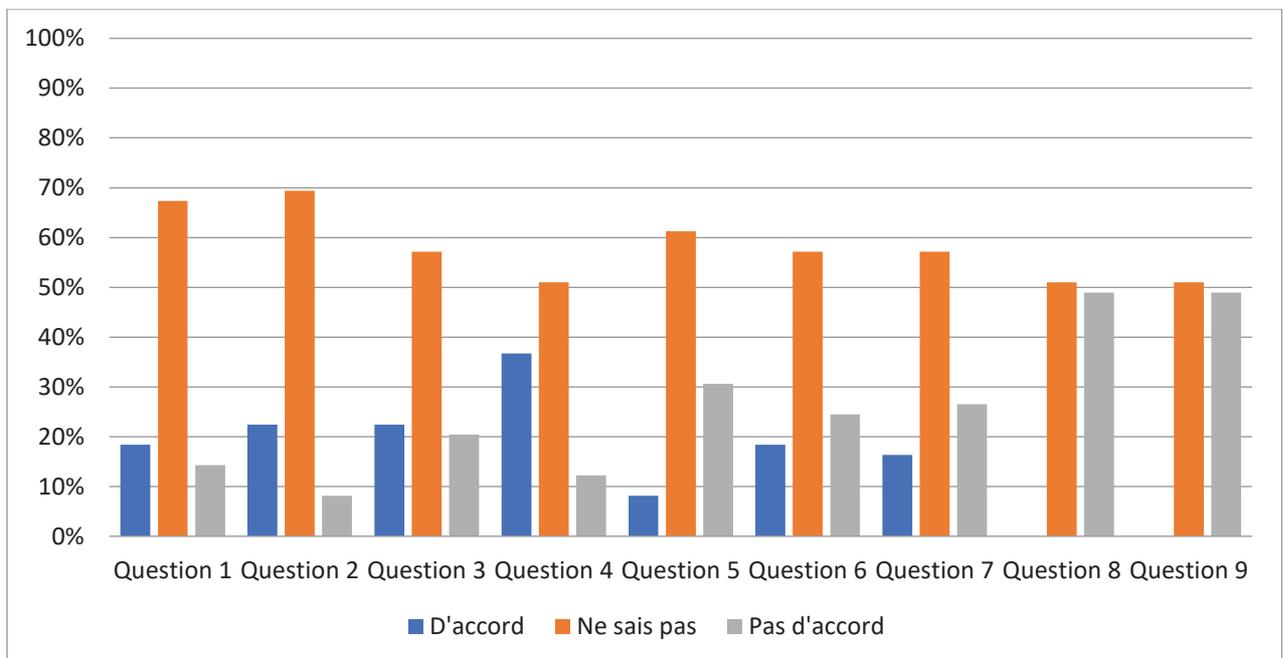
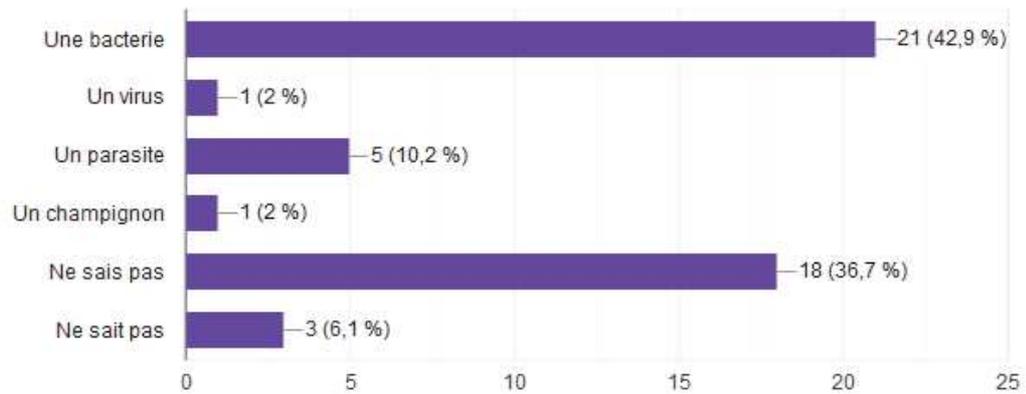
Cette pathologie est transmise par :

49 réponses



L'agent pathogène responsable d'anaplasmose est :

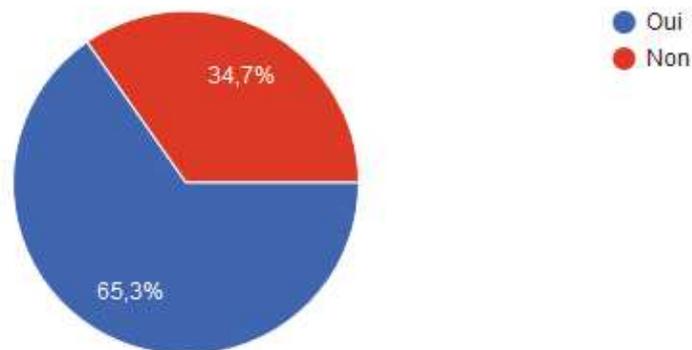
49 réponses



6.4 Babésiose

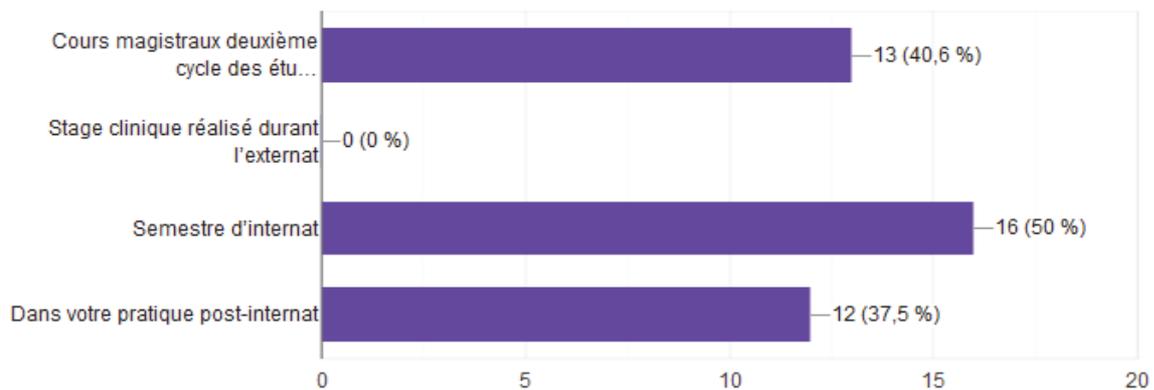
Avez-vous déjà entendu parler de babésiose ?

49 réponses



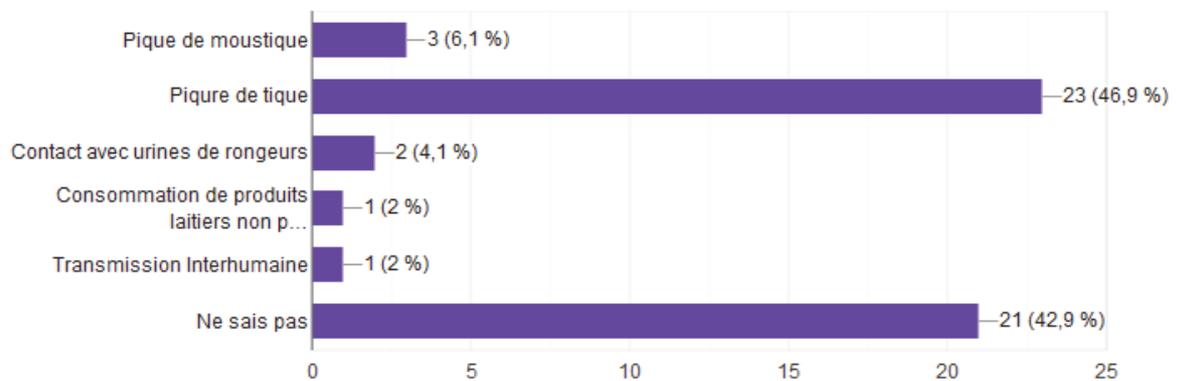
Si oui dans quel(s) contexte(s)

32 réponses



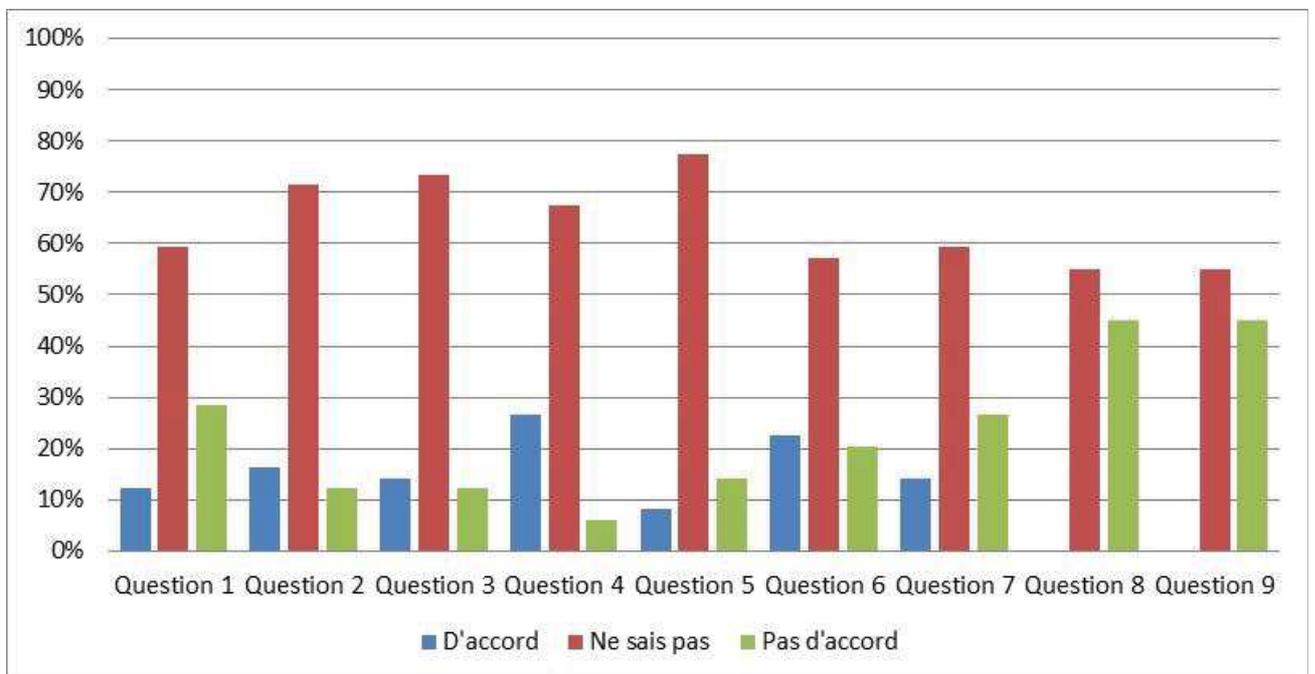
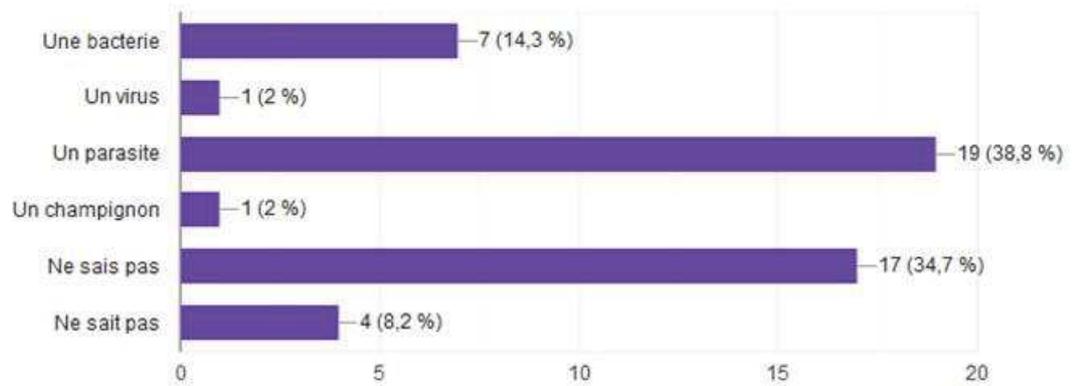
Cette pathologie est transmise par :

49 réponses



L'agent pathogène responsable de babésiose est :

49 réponses



BIBLIOGRAPHIE

1. Ackermann-Gäumann R, Tritten M-L, Hassan M, Lienhard R. Comparison of three commercial IgG and IgM ELISA kits for the detection of tick-borne encephalitis virus antibodies. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018 ;9(4):956-62.
2. Agergaard CN, Rosenstjerne MW, Bødker R, Rasmussen M, Andersen PHS, Fomsgaard A. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. *Eurosurveillance*. 2019;24(43).
3. Allison SL, Ecker M, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*. 1999;80(1):179-85.
4. Amato-Gauci A, Zeller H. Tick-borne encephalitis joins the diseases under surveillance in the European Union. *Euro Surveill*. 2012;17(42).
5. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(5):1163-71.
6. Beauté J, Spiteri G, Warns-Petit E, Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Eurosurveillance*. 2018;23(45).
7. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *WJCC*. 2015;3(5):430.
8. Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Velay A, Guerbois-Galla M, Grard G, Bretagne C, et al. Tick-Borne Encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017–2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(10):1944-8.
9. Chrdle A, Chmelík V, Růžek D. Tick-borne encephalitis: What travelers should know when visiting an endemic country. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(10):2694-9.
10. CSS, 2019. Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'encéphalite à tiques (TBE). Bruxelles: CSS; 2019. Avis n° 9435.
11. 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. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):1-9.
12. de Graaf JA, Reimerink JHJ, Voorn GP, bij de Vaate EA, de Vries A, Rockx B, et al. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands, July 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(33):30318.
13. Donoso Mantke O, Schädler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill*. 2008;13(17).

14. Donoso-Mantke O, S. L, Ruzek D. Tick-Borne Encephalitis Virus: A General Overview. Dans: Ruzek D, directeur. *Flavivirus Encephalitis*. InTech; 2011.
15. Duscher GG, Wetscher M, Baumgartner R, Walder G. Roe deer sera used for TBE surveillance in Austria. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2015;6(4):489-93.
16. ECDC, 2015. European Centre for Disease Prevention and Control [En ligne]. 30 janvier 2018. Tick-borne encephalitis - Annual Epidemiological Report for 2015 [cité le 1 avril 2020]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2015>
17. ECDC, 2016. European Centre for Disease Prevention and Control [En ligne]. 16 juillet 2018. Tick-borne encephalitis - Annual Epidemiological Report for 2016 [cité le 1 avril 2020]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2016>
18. ECDC, 2017. European Centre for Disease Prevention and Control [En ligne]. 29 juillet 2019. Tick-borne encephalitis - Annual Epidemiological Report for 2017 [cité le 1 avril 2020]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2017>
19. ECDC, 2018. European Centre for Disease Prevention and Control [En ligne]. 18 décembre 2019. Tick-borne encephalitis - Annual Epidemiological Report for 2018 [cité le 1 avril 2020]. Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2018>
20. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*. 1999;80(1):179-85.
21. Elsterova J, Palus M, Sirmarova J, Kopecky J, Niller HH, Ruzek D. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immunoglobulin. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017;8(2):253-8.
22. Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, Zöhrer B, Mutz I, Spork D, et al. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature. *Acta Paediatrica*. 2008;97(5):535-8.
23. Füzik T, Formanová P, Růžek D, Yoshii K, Niedrig M, Plevka P. Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody. *Nat Commun*. 2018;9(1):436.
24. Gerth H-J, Grimshandl D, Stage B, Döller G, Kunz C. Roe deer as sentinels for endemicity of tick-borne encephalitis virus. *Epidemiol Infect*. 1995;115(2):355-65.
25. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson J-J, Gonzalez J-P, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology*. 2007;361(1):80-92.
26. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res*. 2003;57(1-2):129-46. DOI: 10.1016/s0166-3542(02)00206-1

27. Guiguen C, Belaz S, Degeilh B. Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(513):24-33.
28. Hansmann Y, Pierre Gut J, Remy V, Martinot M, Allard Witz M, Christmann D. Tick-borne encephalitis in eastern France. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006;38(6-7):520-6.
29. Heinz FX, Allison SL. Flavivirus Structure and Membrane Fusion. Dans: *Advances in Virus Research*. Elsevier; 2003.
30. Heinz F-X, Stiasny K. Chapter 2b: The molecular and antigenic structure of TBEV. In: Dobler, G.; Erber, W.; Schmitt H.J.: *TBE-The Book*. 2019;
31. Herpe B, Schuffenecker I, Pillot J, Malvy D, Clouzeau B, Bui N, et al. Tickborne Encephalitis, Southwestern France. *Emerging Infectious Diseases*. 2007;13(7):3.
32. Holding M, Dowall SD, Medlock JM, Carter DP, Pullan ST, Lewis J, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(1):90-6.
33. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2003;21:S36-40.
34. Hudopisk N, Korva M, Janet E, Simetinger M, Grgič-Vitek M, Gubenšek J, et al. Tick-borne Encephalitis Associated with Consumption of Raw Goat Milk, Slovenia, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(5).
35. ICTV. Flaviviridae [en ligne]. Disponible sur https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/258/flaviviridae-figures. Consulté le 07 février 2020.
36. ICTV. Genus: Flavivirus [en ligne]. Disponible sur https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus. Consulté le 07 février 2020.
37. Imhoff M, Hagedorn P, Schulze Y, Hellenbrand W, Pfeffer M, Niedrig M. Review: Sentinels of tick-borne encephalitis risk. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2015;6(5):592-600.
38. Jones LD, Davies CR, Williams T, Cory J, Nuttall PA. Non-viraemic transmission of Thogoto virus: vector efficiency of *Rhipicephalus appendiculatus* and *Amblyomma variegatum*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990;84(6):846-8.
39. Journal officiel de l'Union Européenne, 2012. Décision d'exécution de la Commission du 8 août 2012 modifiant la décision 2002/253/CE établissant des définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision no 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil [notifiée sous le numéro C(2012) 5538] Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. :57.
40. Kemenesi G, Bányai K. Tick-Borne Flaviviruses, with a Focus on Powassan Virus. *Clin Microbiol Reviews*. 2018;32(1):e00106-17, /cmr/32/1/e00106-17.atom.

41. Klaus C, Ziegler U, Hoffmann D, Press F, Fast C, Beer M. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) antibodies in animal sera – occurrence in goat flocks in Germany, longevity and ability to recall immunological information after more than six years. *BMC Vet Res.* 2019;15(1):399.
42. Kovalev SY, Mukhacheva TA. Reconsidering the classification of tick-borne encephalitis virus within the Siberian subtype gives new insights into its evolutionary history. *Infection, Genetics and Evolution.* 2017;55:159-65.
43. Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Verkhozina MM, et al. Characteristics of the baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating in eastern siberia. *Acta biomedica scientifica.* 2018;3(4):53-60.
44. Kreuzsch TM, Holding M, Hewson R, Harder T, Medlock JM, Hansford KM, et al. A probable case of tick-borne encephalitis (TBE) acquired in England, July 2019. *Eurosurveillance.* 2019;24(47).
45. Labuda M, Nuttall PA, Kožuch O, Elečková E, Williams T, Žuffová E, et al. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia.* 1993 (a) ;49(9):802-5.
46. Labuda M, Danielova V, Jones LD, Nuttall PA. Amplification of tick-borne encephalitis virus infection during co-feeding of ticks. *Med Vet Entomol.* 1993 (b);7(4):339-42.
47. Labuda M, Jones LD, Williams T, Nuttall PA. Enhancement of tick-borne encephalitis virus transmission by tick salivary gland extracts. *Med Vet Entomol.* 1993 (c) ;7(2):193-6..
48. Labuda M, Jones LD, Williams T, Danielova V, Nuttall PA. Efficient Transmission of Tick-Borne Encephalitis Virus Between Cofeeding Ticks. *Journal of Medical Entomology.* 1993(d);30(1):295-9.
49. Labuda M, Austyn JM, Zuffova E, Kozuch O, Fuchsberger N, Lysy J, et al. Importance of Localized Skin Infection in Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission. *Virology.* 1996;219(2):357-66.
50. Labuda M, Kozuch O, Zuffová E, Elečková E, Hails RS, Nuttall PA. Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission between Ticks Cofeeding on Specific Immune Natural Rodent Hosts. *Virology.* 1997;235(1):138-43.
51. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Pham M, Bäumer P, Martinez-Torres F, et al. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0154143.
52. Lindquist L. Tick-borne encephalitis. Dans: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2014.
53. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet.* 2008;371(9627):1861-71.
54. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, Nakamura S, Bukowska-Ośko I, Rządkiwicz E, et al. A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant

- Setting. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(6):896-901.
55. Makenov M, Karan L, Shashina N, Akhmetshina M, Zhurenkova O, Kholodilov I, et al. First detection of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks and their rodent hosts in Moscow, Russia. *Epidemiology*; 14 décembre 2018 [cité le 28 avril 2020]. Disponible: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/480475>
 56. Mandl CW. Steps of the tick-borne encephalitis virus replication cycle that affect neuropathogenesis. *Virus Research*. 2005;111(2):161-74.
 57. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *Journal of General Virology*. 2009;90(8):1781-94. DOI: 10.1099/vir.0.011437-0
 58. Mantke OD. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. :12.
 59. Mantke OD, Schädler R, Niedrig M. Surveillance and outbreak reports. 2008;9.
 60. Melian EB, Hinzman E, Nagasaki T, Firth AE, Wills NM, Nouwens AS, et al. NS1' of Flaviviruses in the Japanese Encephalitis Virus Serogroup Is a Product of Ribosomal Frameshifting and Plays a Role in Viral Neuroinvasiveness. *Journal of Virology*. 2010;84(3):1641-7.
 61. Michelitsch A, Wernike K, Klaus C, Dobler G, Beer M. Exploring the Reservoir Hosts of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses*. 2019;11(7):669.
 62. 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 and Tick-borne Diseases*. 2018;9(3):485-9.
 63. Oliveira ERA, Mohana-Borges R, de Alencastro RB, Horta BAC. The flavivirus capsid protein: Structure, function and perspectives towards drug design. *Virus Research*. 2017;227:115-23.
 64. P. Borde J, Zajkowska J. Chapter 5: TBE in adults. *Tick-borne encephalitis - The Book*. 2019;
 65. Pajon C. 2020. Soins primaires et pathologie virale émergente : Connaissances et pratiques de médecins généralistes et de leurs patients concernant la méningo-encéphalite à tique (TBE) en Alsace. Thèse de médecine. Université de Strasbourg ;2020,126 p.
 66. Palus M, Vancova M, Sirmarova J, Elsterova J, Perner J, Ruzek D. Tick-borne encephalitis virus infects human brain microvascular endothelial cells without compromising blood-brain barrier integrity. *Virology*. 2017;507:110-22.
 67. Potokar M, Jorgačevski J, Zorec R. Astrocytes in Flavivirus Infections. *IJMS*. 2019;20(3):691.
 68. 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. *Clinical and Diagnostic Virology*. 1995;4(4):321-6.
69. Pulkkinen L, Butcher S, Anastasina M. Tick-Borne Encephalitis Virus: A Structural View. *Viruses*. 2018;10(7):350.
 70. Rampas, J and Gallia, F. Rampas, J., and Gallia, F. 1949. [Isolation of tick-borne encephalitis virus from ticks *Ixodes ricinus*]. *Čas. Lék. čes.* 88: 1179-80. [Article in Czech].
 71. Randolph SE. Transmission of tick-borne pathogens between co-feeding ticks: Milan Labuda's enduring paradigm. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2011;2(4):179-82.
 72. Rey FA, Heinz FX, Mandl C, Kunz C, Harrison SC. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature*. 1995;375(6529):291-8.
 73. Rijks JM, Montizaan MGE, Bakker N, de Vries A, Van Gucht S, Swaan C, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus Antibodies in Roe Deer, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2009;25(2):342-5.
 74. Robertson SJ, Mitzel DN, Taylor RT, Best SM, Bloom ME. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures. *Immunol Res*. 2009;43(1-3):172-86.
 75. Rodhain F, Woehl-Kremer B, Perret C, Wiederkehr JL, Perez C, Hannoun C. Nouvelle observation d'encéphalite à tiques en Alsace. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1987;17(1):35-7.
 76. Růžek D, Avšič Županc T, Borde J, Chrdle A, Eyer L, Karganova G, et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research*. 2019;164:23-51.
 77. Růžek D, Dobler G, Mantke OD. Tick-borne encephalitis: Pathogenesis and clinical implications. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2010;8(4):223-32.
 78. Saksida A, Jakopin N, Jelovšek M, Knap N, Fajs L, Lusa L, et al. Virus RNA Load in Patients with Tick-Borne Encephalitis, Slovenia. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(7):1315-23.
 79. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, Korinthenberg R. Neurologic, Neuropsychologic, and Electroencephalographic Findings After European Tick-borne Encephalitis in Children. *J Child Neurol*. 2005;20(6):500-8.
 80. 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*. 2007;38(2):172-5.
 81. 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. *Journal of Clinical Virology*. 2003;27(2):136-45.
 82. Šmit R, Postma MJ. The Burden of Tick-Borne Encephalitis in Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for Slovenia. Munderloh UG, directeur. *PLoS ONE*.

- 2015;10(12):e0144988.
83. Stadler K, Allison SL, Schalich J, Heinz FX. Proteolytic activation of tick-borne encephalitis virus by furin. *Journal of virology*. 1997;71(11):8475-81.
 84. Stefanoff P, Pfeffer M, Hellenbrand W, Rogalska J, Rühle F, Makówka A, et al. Virus Detection in Questing Ticks is not a Sensitive Indicator for Risk Assessment of Tick-Borne Encephalitis in Humans: TBEV Detection in Ticks to Assess TBE Risk. *Zoonoses and Public Health*. 2013;60(3):215-26.
 85. Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2019;10(1):100-10.
 86. Studahl M, Lindquist L, Eriksson B-M, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, et al. Acute Viral Infections of the Central Nervous System in Immunocompetent Adults: Diagnosis and Management. *Drugs*. 2013;73(2):131-58.
 87. Sun R-X, Lai S-J, Yang Y, Li X-L, Liu K, Yao H-W, et al. Mapping the distribution of tick-borne encephalitis in mainland China. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017;8(4):631-9.
 88. Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia—An overview. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2011;2(1):2-15.
 89. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland Å, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1214-e61.
 90. Takashima I, Hayasaka D, Goto A, Kariwa H, Mizutani T. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) and phylogenetic analysis of TBE viruses in Japan and Far Eastern Russia. *Jpn J Infect Dis*. 2001;54(1):1-11.
 91. Thangamani S, Hermance ME, Santos RI, Slovak M, Heinze D, Widen SG, et al. Transcriptional Immunoprofiling at the Tick-Virus-Host Interface during Early Stages of Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:494.
 92. Thorin C, Rigaud E, Capek I, André-Fontaine G, Oster B, Gastinger G, 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 et Maladies Infectieuses*. 2008;38(10):533-42.
 93. Vaccination Info Service. [En ligne]. Encéphalite à tiques [cité le 28 avril 2020]. Disponible: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Encephalite-a-tiques>
 94. Vaissière E, Botelho-Nevers E, Pillet S, Cazorla C, Lefèvre M, Chapelle M, et al. Encéphalite à tiques : enquête autour des premiers cas d'acquisition locale dans le massif du Livradois-Forez. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(4, Supplement):S156-7.
 95. Vandererven C, Bellanger A-P, Faucher J-F, Marguet P. Primary care physician

- management of tick bites in the Franche-Comté region (Eastern France, 2013). *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2017;47(4):261-5.
96. Veje M, Studahl M, Johansson M, Johansson P, Nolskog P, Bergström T. Diagnosing tick-borne encephalitis: a re-evaluation of notified cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(2):339-44.
 97. Velay A, Solis M, Barth H, Sohn V, Moncollin A, Neeb A, et al. Comparison of six commercial tick-borne encephalitis IgM and IgG ELISA kits and the molecular characterization of their antigenic design. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (a)*. 2018;90(4):286-92.
 98. Velay A, Solis M, Kack-Kack W, Gantner P, Maquart M, Martinot M, et al. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018 (b);9(1):120-5
 99. Velay A, Paz M, Cesbron M, Argemi X, Lohmann C, Kieffer P, et al. Épidémiologie et prévention de l'encéphalite à tique en 2017. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2018 (c);48(4, Supplement):S120.
 100. Velay A, Paz M, Cesbron M, Gantner P, Solis M, Soulier E, et al. Tick-borne encephalitis virus: molecular determinants of neuropathogenesis of an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol*. 2019 (a);45(4):472-93. .
 101. Velay A, Argemi X, Wendling M-J, Martinot M, Hansmann Y, Fafi-Kremer S. L'encéphalite à tique en France : qu'en savons-nous aujourd'hui ? /data/revues/1773035X/v2019i513/S1773035X19302874/ [En ligne]. 2019 (b) [cité le 7 février 2020]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/1295006>
 102. Voordouw MJ. Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology*. 2015;142(2):290-302.
 103. Wengler G, Wengler G. The carboxy-terminal part of the NS 3 protein of the West Nile Flavivirus can be isolated as a soluble protein after proteolytic cleavage and represents an RNA-stimulated NTPase. *Virology*. 1991;184(2):707-15.
 104. Yoshii K. Epidemiology and pathological mechanisms of tick-borne encephalitis. *J Vet Med Sci*. 2019/01/23. The Japanese Society of Veterinary Science; 2019;81(3):343-7.
 105. Yoshii K, Song JY, Park S-B, Yang J, Schmitt H-J. Tick-borne encephalitis in Japan, Republic of Korea and China. *Emerg Microbes Infect*. Nature Publishing Group; 2017;6(9):e82-e82.
 106. Zambito Marsala S, Pistacchi M, Gioulis M, Mel R, Marchini C, Francavilla E. Neurological complications of tick borne encephalitis: the experience of 89 patients studied and literature review. *Neurol Sci*. 2014;35(1):15-21.
 107. 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 and Tick-borne Diseases*. 2017;8(6):813-20.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DELAGÉPrénom : Raphaël

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 17-03-2020.

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Objectifs : L'encéphalite à tiques (TBE) est une zoonose surtout transmise par piqûre de tique du genre *Ixodes*. L'infection le plus souvent asymptomatique ou se limitant à une maladie fébrile peut évoluer vers des tableaux d'encéphalite ou de méningo-encéphalite, et occasionner des séquelles neurologiques à plus long terme. Devant la recrudescence des cas alsaciens et l'extension géographique des zones touchées, nous nous sommes intéressés aux habitudes de prescription et aux connaissances des médecins des hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS).

Méthodes : L'activité diagnostique de la TBE au laboratoire de Virologie des HUS au cours des années 2018-2019 a été analysée. Nous avons ainsi étudié la provenance géographique des prescriptions et la répartition des services prescripteurs aux HUS. La distribution saisonnière des demandes, ainsi que les caractéristiques démographiques des patients pour lesquels l'analyse était prescrite ont aussi été étudiés. Dans un second temps, des sérologies ont été réalisées de façon rétrospective sur des sérums de patients pour lesquels des recherches microbiologiques sur LCR étaient négatives, en période d'activité du vecteur et présentant un facteur d'exposition supposé. Un questionnaire de connaissance portant sur des maladies vectorielles à tique dont la TBE, a été diffusé auprès de 219 médecins des HUS.

Résultats : Entre 2018 et 2019, 1366 échantillons de sang provenant de toute la France, correspondant à 1230 patients, ont été adressés au laboratoire pour le diagnostic sérologique de la TBE. Aux HUS les services de neurologie, pédiatrie, médecine interne et maladies infectieuses sont les principaux prescripteurs de la sérologie TBE. Les services des urgences, adulte et pédiatrique, pourtant susceptibles d'accueillir des patients porteurs de l'infection en période d'activité du vecteur, prescrivent peu de sérologie TBE. L'analyse rétrospective a porté sur 361 sérums répondant aux critères de sélection, dont 269 en 2018 et 92 en 2019. Cette analyse nous a notamment permis de mettre en évidence un profil sérologique compatible avec une primo-infection par le virus TBE. Enfin, 49 médecins ont répondu au questionnaire diffusé et tous avaient entendu parler de la TBE : ceux ayant fait leur deux premiers cycles d'études médicales à Strasbourg avaient entendu parler de la TBE plus tôt au cours de leur cursus. Huit médecins pensaient que la TBE était due à une bactérie. Un seul connaissait la transmission via la consommation de produits laitiers non pasteurisés.

Conclusion : L'encéphalite à tique reste une pathologie peu connue en France et insuffisamment diagnostiquée sur notre territoire, en dehors des principaux foyers endémiques (Alsace, Arc alpin). Un travail de sensibilisation et d'information des médecins doit être entrepris à différents échelons, localement auprès de certains services hospitaliers et plus largement dans d'autres centres.

Rubrique de classement : DES de Biologie Médicale

Mots-clés : Encéphalite à tique, TBE, Maladie vectorielle à tique

Président : Yves HANSMANN, Professeur

Membres : Samira FAFI-KREMER, Professeur

Philippe GEORGEL, Professeur

Aurélien VELAY, Maître de conférences (directeur de thèse)

Martin MARTINOT, Docteur

Adresse de l'auteur : 17 Route Saint-Genest l'Enfant, 63200 Marsat