

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université A. MIRA-BEJAIA**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département des Sciences Biologiques de l'Environnement**  
**Laboratoire associé en écosystèmes marins et aquacoles**

**THÈSE**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE**  
**DOCTORAT 3<sup>ème</sup> CYCLE LMD**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie **Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Biodiversité, Santé et Environnement

**Présentée par**

**M<sup>elle</sup> : KEBBI ROSA**

*Thème*

**Activité acaricide des extraits alcaloïdiques de *Peganum harmala* et  
*Glaucium flavum* sur les tiques dures chez le chien**

**Soutenue le :** 11 Avril 2021

**Devant le Jury composé de :**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Grade</b>		
Mr. Madani Khodir	professeur	Univ. de Bejaia	Président
Mr. Ayad Abdelhanine	professeur	Univ. de Bejaia	Rapporteur
Mr. Iguer- ouada Mokrane	professeur	Univ. de Bejaia	Examineur
Mr. Ksouri Samir	MCA	Univ. de Guelma	Examineur
Mr. Ouchene Nassim	MCA	Univ. de Blida	Examineur

**Année universitaire :2020-2021**

## **Remerciements**

*Avant tous, j'exprime ma profonde gratitude à Dieu le tout puissant, de m'avoir donné le courage, la force et la patience afin de mener ce travail à terme. Il a permis de faire d'une simple velléité une réalité comme il sait si bien le faire.*

*Mes sincères remerciements à mon promoteur Professeur **AYAD Abdelhanine**.*

*Mes plus vifs remerciements au professeur **IGUER- OUADA Mokrane** directeur du laboratoire associé en écosystèmes marins et aquacoles (U. Bejaia qui m'a accueillie dans son laboratoire et son équipe, je lui suis reconnaissante pour ses encouragements constants et ses conseils avisés, je le remercie surtout pour son dévouement à construire une cohésion au sein du laboratoire, renforcer les performances et consolider l'esprit d'équipe.*

*Ma gratitude va aussi à tous les membres du jury, **Mr MADANI Khodir** (professeur, U. Béjaia), **Mr. OUCHENE Nassim** (MCA, U. Blida) et **Mr. KSOURI Samir** (MCA, U. Guelma) qui, malgré leurs programmes trop chargés, ont accepté de porter un jugement à cette thèse. Soyez assurés de mon profond respect.*

*Ma profonde gratitude et mes sincères remerciements vont particulièrement à **Dr HASSISSENE Lila**, médecin vétérinaire à sidi Ahmed (Bejaia), qui a toujours bien veillée à ce que ce travail aboutisse et m'a toujours encouragée pour aller plus loin dans mon travail. Merci de m'avoir toujours accordé votre temps, prêté votre oreille, soutenu et aidé pendant toute au long de la période d'échantillonnage et surtout d'avoir été très patiente, très généreuse, éperdument gentille et pour l'ambiance, l'énergie positive et la convivialité qui régnait au cabinet.*

*Aux différents vétérinaires qui m'ont si gentiment accueilli, encouragé, aidé et pour la confiance qu'ils m'ont accordée, l'intérêt qu'ils ont porté à cette étude et leur énergie.*

*Docteurs : **DEBBOUZ Imane, TOUATI Fares, IDIRI Tahar, IDIR Sofiane, KANDI Sarah, DJERMOUNE Naguiba, GHALEM Hassina, Melle DOUALLI Safia et Mr. MOUSSOUS Fateh.***

*Au personnel du laboratoire d'analyses médicale la polyclinique d'Ihedadden qui m'ont tellement aidé dans la réalisation des analyses hématologiques.*

*A l'ensemble des éleveurs des villages de la commune d'Amizour, votre compréhension et aide ont permis de réaliser ce travail. Soyez-en remerciés.*

*Mes vifs remerciements vont aussi aux botanistes de la faculté SNV **Mr. BEKDDOUCHE Farid** et **Mme OURARI Malika**, Merci pour votre aide pour l'identification des plantes.*

*Je voudrai en outre témoigner ici ma totale gratitude à **Mme KEBBI Melaaz** et **Mr. BELHADJ Boubaker** qui n'ont ménagé aucun effort et les remercie pour leur soutien moral ou matériel. Leur présence, aides, conseils souvent avisés, leurs disponibilités et leurs soutiens ont permis à ce que ce travail se passe dans les meilleures conditions.*

*J'adresse également mes remerciements à **Mme BENSALÉM Siham**, enseignante à la faculté des Sciences de la nature et de la vie- Université de Bejaia de m'avoir accompagné et m'indiquer l'éventuel méthode d'extraction des alcaloïdes et pour ses conseils pertinents. Je vous dis très révérencieusement merci.*

*Je tiens à saisir cette occasion et adresser mes profonds remerciements et ma profonde reconnaissance à mon frère **Mohammed Saddek** qui m'a aidé à plusieurs reprises dans la collecte des parasites*

*Mes sincères remerciements vont aussi à : **Mr. AHMIM Mourad**, **Mr. NAIT - MOULOUD Mohammed**, **Mr. BENHAMICHE Nadir**, **Mr. MOUSSLI M. Laid**, **Melle MOUHOUB Hassina**, **Mme DJOUAD Salima**, et **Melle REHMANI Amina**, **Mme SAD - EDINE Ouardia** pour leurs soutien et encouragements.*

*Merci aussi à tous mes collègues et amis(es) du laboratoire associé en écosystèmes marins et aquacoles (**Ahlam**, **Amira chahrazad**, **Halima**, **Hanane**, **Karima**, **Hanane**, **Nawel**, **Lamia**, **Sofiane**, **Amine**, **Alladdin**, **Mourad** et **Lotfi**) qui ont su chauffer l'ambiance et que j'ai eu la chance de côtoyer, vous êtes les meilleures et ma deuxième famille. Si l'on devait résumer ces Cinq dernières années au laboratoire, il n'aurait qu'une seule phrase à dire : « C'est du Bonheur !!! ».*

*Merci à **Mr L'yacine Gheddouche** pour ta gentillesse, ton soutien et l'intérêt que tu accordes à mes études.*

*Merci aux nombreuses personnes dont les noms m'échappent à l'heure, tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ici ma haute considération.*

## **Dédicaces**

À **Imma fafa** ma très chère mère et mon rayon de soleil je suis à jamais reconnaissante pour tes multiples encouragements, efforts et marques de soutien tu as été toujours présente à mes côtés. Sans toi tout cela n'aurait pu être possible, merci pour ta patience, ta confiance, ton dévouement et ton amour, Je t'aime beaucoup et je prie le « Tout Puissant » de te prêter longue vie et une bonne santé.

A la mémoire ma très chère regrettée sœur **Fariza** ; Que son âme repose en paix.

A ma sœur **Melaaz** tu as été toujours un modèle et une confidente pour moi. Merci pour tous

A mes frères **Omar** et **Mohammed Saddek**

A mes neveux : **Rayane, Hamza, Mayas, Mohammed Amine** et à mon petit amour **Samy**

A mes nièces : **Kenza** et à mon Bou de choux et rayon de soleil **Meriem**

A ma belle-sœur **Dahia** qui n'as jamais cessée de m'encourager et de m'aider. Merci pour tous

A mon beau-frère **Bob**

A ma belle-sœur **Nadia**

A khali **kamel**

A mes tantes et oncles

A **Samia, kamir, Soraya, Chafiaa** et **Fazia**

A mes cousines : **Linda, Kahina, Didouche, Dahou, Sylia, Sissouh, Sonia** et **Souad**

A mes cousins : **Sofiane, Bob, Mohend Aarab, Mouloud, Menad, Nassim, Mouhou, Kosseila** et **Faouzi**

A mon amie **Danielle Hernandez**

A mes deux amies et sœurs de cœur **Dida** et **Bina**

A mes amis : **L'yacine, Moumouh, Didine, Mazlo, Faysal, Redouane** et **Tarik**

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 01</b>	Morphologie externe générale d'une femelle Ixodina	<b>10</b>
<b>Figure 02</b>	Morphologie externe générale d'un male Ixodina	<b>10</b>
<b>Figure 03</b>	Cycle de développement des ixodides	<b>12</b>
<b>Figure 04</b>	Cycle parasitaire des Ixodides	<b>14</b>
<b>Figure 05</b>	Face dorsale et ventrale de <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<b>18</b>
<b>Figure 06</b>	Cycle de vie des tiques <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<b>20</b>
<b>Figure 07</b>	Face dorsale et ventrale de <i>Rhipicephalus bursa</i> respectivement	<b>22</b>
<b>Figure 08</b>	Face dorsale et ventrale de <i>Rhipicephalus turanicus</i> respectivement	<b>24</b>
<b>Figure 09</b>	Face dorsale et ventrale de <i>Ixodes ricinus</i> respectivement	<b>25</b>
<b>Figure 10</b>	Schématisation de la balance entre les espèces réactive de l'oxygène (ROS) et les antioxydants	<b>28</b>
<b>Figure 11</b>	Origines et différentes cibles des radicaux libres en biologie	<b>30</b>
<b>Figure 12</b>	Photographies de <i>Peganum harmala</i> , A) vue générale, B) fleur et feuilles, C) fruits, D) graines	<b>49</b>
<b>Figure 13</b>	Photographies de <i>Glaucium flavum</i> , A) vue générale, B) vue générale en période de floraison, C) racines découpées et séchées.	<b>52</b>

---

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b>	Classification des tiques	<b>11</b>
<b>Tableau 02</b>	Les principales maladies humaines et animales transmises par les ixodidés	<b>16</b>

**R:** Rhipicephalus

**I:** Ixodes

**A:** Amblyomma

**B :** Boophilus

**RL :** Radical libre

**ROS :** Espèces réactives de l'oxygène

**NOS :** Espèces réactives de l'azote

**TBA :** Thiobarbituric acid

**TBARS:** Thiobarbituric acid reactive substances

**TCA:** Trichloroacetic acid

**ABTS:** 2, 2' – azinobis-(3-ethylbenzothiazoliz-6-sulphonic acid diamonium salt)

**MDA :** Malondialdéhyde

**EDTA :** Acide éthyènediamine tétra- acétique

**H<sub>2</sub>O<sup>°</sup> :** Radical hydroperoxyde

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :** Peroxyde d'hydrogène

**Mn :** Manganèse

**NaOH :** Hydroxyde de sodium (la soude)

**NO<sup>°</sup> :** Monoxyde d'azote radicalaire

**NO<sub>2</sub><sup>°</sup> :** Dioxyde d'azote radicalaire

**O<sub>3</sub> :** Ozone

**O<sub>2</sub><sup>°-</sup> :** Anion Superoxyde

**OH<sup>°</sup> :** Radical hydroxyle

**ONOO<sup>-</sup> :** Peroxynitrite

**SOD :** Superoxyde Dismutase

**Cu SOD :** Superoxide dismutase à cuivre

**Mn SOD :** Superoxyde dismutase à Manganèse

**Zn SOD** : Superoxyde dismutase à zinc

**Cat** : Catalase

**Cu** : Cuivre

**GPx**: Glutathion peroxydase

**GRa**: Glutathion réductase

**GSH** : Gltathion réduite

**GSSG** : Glutathion disulfur

**FNS** : Formule numéraire sanguine

**HG** : Hémoglobine

**GB** : Globules blancs

**GR** : Globules rouges

**PLT** : Plaquettes

**DEET** : Diéthyltoluamide

**GABA** : Acide gamma aminobutyrique

**IGR** : Les analogues de l'hormones juvénile



Ce travail a fait l'objet de trois articles :

- 1- Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaia province, Northern Algeria (October 2019, Onderstepoort Journal of Veterinary, 86(1), a1755. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1755>)
- 2- hematological and oxidative status parameters in domestic dogs infested naturally by *Rhipicephalus* sp. accepter au (Juin 2020, Macedonian Veterinary Review).
- 3- *In vitro* acaricidal activity of *Peganum harmala* and *Glaucium flavum* alkaloid against *Rhipicephalus* sp. of dogs. (Janvier 2020, Eurasian Journal of Veterinary Sciences)  
DOI : 10.15312/EurasianJVetSci.2020.256.

#### - Séminaires internationaux

- ✓ Dynamique d'activité saisonnière de tiques ixodidés chez le chien : cas de la région basse Kabylie. (3eme congrès du GTVA (diagnostic et démarche thérapeutique en médecine vétérinaire) qui a eu lieu les 25-26 avril 2017 au CIC Alger.
- ✓ Activité *in vitro* d'extrait de *Peganum harmala* sur les tiques adultes du genre *Rhipicephalus* (Acarie : ixodidea) dans la région de Bejaia. (Premier colloque international sur la lutte biologique et intégré en Algérie) tenu du 4 au 6 février 2018 à l'université Mostapha ben Boulaïd (Batna 2).

#### - Séminaires nationaux

- ✓ Aperçu sur la dynamique des tiques dures des chiens domestiques de la région de Bejaia, Algérie (séminaire national intitulé : « Durabilité au service de notre alimentation, santé et environnement », organisé le 15 et 16 janvier 2018 à l'université de Bejaia.
- ✓ Infestation des chiens domestiques par *Rhipicephalus sanguineus* dans la région de Bejaia (nord-est de l'Algérie). (4emes des sciences de la nature et de la vie (JSNV-4) organisé par la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université de Bejaia les 3 et 4 octobre 2018
- ✓ Les arthropodes hématophages des chiens domestiques et leurs impacts sur la santé publique dans la région de Bejaia. (Séminaire national biologie environnement et santé SNBES 2018) tenu les 8-9 octobre 2018 à l'université 20 aout 1955 -Skikda.

- ✓ Prévalence des tiques dures des chiens domestiques de basse Kabylie : cas de la région de Bejaia (4emes journées d'étude national sur la zoologie appliquée et l'écophysiologie animale) qui a eu lieu les 23 et 24 octobre à l'université de Bejaia
- ✓ Effet du parasitisme par les tiques dures sur les paramètres du stress oxydatif chez les chiens domestiques dans la région de Bejaia (4emes journées d'étude national sur la zoologie appliquée et l'écophysiologie animale) qui a eu lieu les 23 et 24 octobre à l'université de Bejaia.
- ✓ Les Ixodidés infestant les chiens domestiques dans la région de Bejaia (La 1<sup>ère</sup> journée doctorale des sciences de la nature et de la vie, organisé par la faculté des sciences de la nature et de la vie) qui a eu lieu le 16.12.2019 a l'université de Bejaia.

---

## Sommaire

---

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction .....	1

---

### Chapitre I : Généralités

---

I- Les principaux arthropodes parasites externes des carnivores domestiques.....	04
I.1-Les Insectes.....	04
I.1.1- Les puces.....	04
I.1.1.1- Reproduction et cycle évolutif.....	04
I.1.1.2-Rôles pathogènes.....	04
I.1.2- Les poux.....	05
I.1.2.1- Biologie et cycle de vie.....	05
I.1.2.2- Rôles pathogènes.....	05
I.1.3- Les Diptères.....	06
I.1.3.1-Rôles pathogènes.....	07
I.2-Les acariens.....	07
I.2.1-Les Demodex.....	07
I.2.2-La gale sarcoptique.....	08
I.2.2.1- Les symptômes de la gale .....	08
I.2.3- Agents de pseudo-gale .....	08
I.2.3.1- Rôle pathogène .....	09
I.2.4.-Les tiques .....	09
I.2.4.1-Morphologie générale des tiques dures.....	09
I.2.4.2- La Position systématique des tiques dures.....	10
I.2.4.3-Cycles des tiques ixodides.....	11
I.2.4.3.1- Cycle de développement .....	11
I.2.4.3.2- Cycle parasitaire.....	12
I.2.4.4- La Bio-écologie des tiques .....	14
I.2.4.5- Pathologies et maladies transmises par les tiques.....	15
I.2.4.6- l'importance médico-vétérinaire des ixodides .....	17
I.2.4.7- les principales tiques du chien .....	18
I.2.4.7.1- <i>Rhipicephalus sanguineus</i> .....	18
A- Définition et systématique.....	18
B- cycle biologique .....	19
C- Les hôtes .....	20
D- Habitat et distribution.....	21
E- Importance vétérinaire.....	21
I.2.4.7.2- <i>Rhipicephalus bursa</i> .....	21
A- Caractéristiques morphologiques.....	21
B- Cycle évolutif.....	22
C- Habitat et Distribution géographique.....	22
D- Hôtes.....	23
E- Importance vétérinaire .....	23
I.2.4.7.3- <i>Rhipicephalus turanicus</i> .....	23
A- Caractéristiques morphologiques .....	24
B- Répartition géographique .....	24
C- Hôtes et activité saisonnière .....	24
I.2.4.7. 4- <i>Ixodes ricinus</i> .....	25
A- Morphologie générale .....	26

---

B- Cycle biologique.....	26
C- Distribution .....	26
D- Hôtes et activité saisonnière.....	27
C- Importance vétérinaire.....	27
II.1- Le stress oxydatif.....	28
II.1.1- Les radicaux libres .....	29
II.1.2- Les principaux radicaux libres .....	29
II.1.2.1- Les ROS.....	29
II.1.2.2- Les NOS.....	29
II.1.3-Mécanisme de production des radicaux libres.....	29
II.1.4-Les différentes cibles des radicaux libres.....	30
II.1.4.1-La peroxydation lipidique (TBRS).....	30
II.1.4.2- L'oxydation des protéines et des acides aminés.....	31
II.1.4.3- L'oxydation des acides nucléiques.....	31
II.1.5-Les antioxydants .....	32
II.1.5.1- Les antioxydants enzymatiques .....	32
II.1.5.1.1- Superoxyde dismutase (SOD).....	32
II.1.5.1.2- La catalase.....	32
II.1.5.1.3- La glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR).....	32
II.1.5.2- Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	33
II.1.5.2.1-Vitamine E et vitamine C.....	33
II.1.5.2.2- Glutathion.....	33
II.1.5.2.3- Oligoéléments.....	33
II.1.5.2.4- Ubiquinones et cytochrome c.....	33
III- Les moyens de lutte contre les ectoparasites animaux domestiques.....	35
III.1- Chez l'Homme.....	35
III.2- Chez l'animal .....	35
III.2.1- Méthodes de contrôle des tiques.....	35
III.2.1.1- Lutte écologique.....	36
III.2.1.2- Lutte immunologique .....	36
III.2.1.3- Lutte génétique.....	37
III.2.1.4- Lutte mécanique .....	38
III.2.1.5- Lutte biologique .....	38
III.2.2- Etude des antiparasitaires externes utilisés pour les carnivores domestiques .....	39
III.2.2.1- Les familles insecticides-acaricides.....	40
III.2.2.1.1- Groupe des neurotoxiques.....	40
III.2.2.1.1.1- Les Organochlorés.....	40
III.2.2.1.1.2- Les organophosphorés et carbamates anticholinestérasiques.....	41
A- Importance.....	41
B- Propriétésphysico chimiques.....	41
C- Modes d'action et activité antiparasitaire.....	41
D- Toxicité.....	42
III.2.2.1.1.3- Formamidines : L'amitraze .....	42
A- Définition .....	42
B- Pharmacocinétique.....	42
C- Activité antiparasitaire.....	43
D- Spectre d'action et toxicité .....	43
III.2.2.1.1.4- Les Phénylpyrazolés : fipronil.....	43
A- Définition.....	44
B- Pharmacocinétique.....	44

C- Spectre d'activité et mode d'action .....	44
D- Toxicité .....	44
III.2.2.1.1.5- Pyréthrine et pyréthrinoïdes .....	45
A- Généralités.....	46
B- Propriétés physiques et chimiques .....	46
C- Spectre d'action et mécanismes d'action toxique.....	46
D- Toxicité .....	46
III.2.2.1.2- Acaricides non neurotoxiques .....	47
III.2.2.1.2.1- Inhibiteurs de croissance (IGR, « Insect Growth Regulator ») ou de développement des arthropodes.....	48
III.2.2.1.2.2- Les analogues de l'hormones juvénile.....	48
III.2.2.1.2.3- Les inhibiteurs de la synthèse de la chitine (Inhibiteurs de la paroi) .....	48
III.3- Les plantes à propriétés antiparasitaires.....	48
III.3.1- <i>Peganum harmala</i> L. (Zygophyllaceae).....	48
A Classification botanique.....	48
B- Description.....	48
C- Utilisations traditionnelle.....	49
D- La composition chimique et les principaux bioactifs de <i>Peganum harmala</i> .....	50
III.3.1.1- Les alcaloïdes de <i>Peganum harmala</i> .....	50
III.3.1.2- Généralités sur Les alcaloïdes $\beta$ -carbolines.....	50
III.3.2- <i>Glaucium flavum</i> Crantz. (Papaveraceae).....	51
A- Classification.....	51
B- Description .....	51
B- Les effets de <i>Glaucium flavum</i> .....	52
C- Composition chimique et prncipaux bioactifs de <i>Glaucium flavum</i> .....	52
III.3.2.1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléiques .....	53
<hr/>	
Chapitre II : partie expérimentale	
<hr/>	
Etude 1 : Activité saisonnière des tiques infestant les chiens domestiques dans la région de Bejaia, au nord de l'Algérie.....	54
Etude 2 : Paramètres hématologiques et stress oxydatif chez les chiens domestiques infestés naturellement par <i>Rhipicephalus</i> sp.....	57
Etude 3 : Activité acaricide <i>in vitro</i> des alcaloïdes du <i>Peganum harmala</i> et <i>Glaucium flavum</i> contre <i>Rhipicephalus</i> sp des chiens.....	60
<hr/>	
Chapitre III : Discussion générale	
<hr/>	
Discussion générale.....	63
<hr/>	
Conclusion.....	72
Références bibliographiques.....	74
<hr/>	

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Les chiens sont les animaux de compagnie les plus répandus dans le monde entier, 60% - 70% de la population mondiale possède au moins un animal de compagnie (**Moriello, 2003**). Ce sont les canidés les plus performants et adaptés aux habitudes humaines, ils contribuent au bien-être physique, social et émotionnel de leurs propriétaires (**Dohoo et al., 1998**). En Algérie, de nombreuses familles possèdent des chiens pour la garde des propriétés privées (maisons, fermes ...), la chasse ou comme animaux de compagnie, notamment dans la région de Bejaïa. Cependant, il y a très peu d'informations concernant leurs nombre, races, âges, leurs systèmes de gestion et surtout l'état sanitaire de ces animaux.

La promiscuité entre l'Homme et le chien permet potentiellement le partage des tiques transportées par ce dernier dans l'environnement domestique ce qui constitue une préoccupation majeure pour la santé publique (**Dantas-Torres et al., 2012**). Les tiques sont des arthropodes hématophages obligatoires, qui parasitent toutes les classes de vertébrés, dans presque toutes les régions du monde. Elles constituent un groupe composé d'au moins 989 espèces parmi lesquelles, les tiques « dures » (famille des Ixodidae) sont les plus importantes en nombre (703 espèces) et sur le plan médical (**Dantas-Torres et al., 2012 ; Parola et Raoult, 2001**). Les tiques sont, avec les moustiques, les principaux vecteurs de maladies transmises à l'homme et aux animaux sur la planète (**Randolph, 2010**). Elles sont des parasites de plusieurs espèces animales, et de l'homme ; et où elles causent d'énormes pertes économiques. Le genre *Rhipicephalus* comprend 70 espèces de tiques de différentes tailles et se trouve principalement chez les mammifères d'Afrique (**Walker et al., 2000**). Les tiques transmettent un vaste éventail d'agents pathogènes bactériens, viraux et protozoaires comme *Babesia*, *Theileria*, *Anaplasma* et la borréliose de Lyme d'une manière cruciale aux hôtes, en particulier les chiens (**Gray et al., 2013 ; Marquez-Jimenez et al., 2005**).

La température, l'humidité relative et le couvert végétal sont les facteurs écologiques les plus importants qui influencent la survie et le développement des tiques (**Sahibi et Rhalem, 2007**). Les changements climatiques et environnementaux augmentent le risque associé aux tiques et à leurs maladies transmises. La prévalence, l'activité saisonnière et l'étendue géographique d'un nombre de tiques et des agents pathogènes qu'elles transportent aussi augmentent. Ceci est dû aux changements météorologiques qui causent aussi une augmentation de l'étendue géographique des animaux hôtes et réservoirs (**Bouchard et al., 2019**). Selon **Boukhaboul (2003)** et **Matallah et al. (2013)** très peu d'études ont été menées

en Algérie sur le rôle vectoriel des tiques infestant les chiens vu le manque d'intérêt économique vis-à-vis cette espèce animale.

La Biodiversité et la biologie de la faune des Ixodidea n'est pas suffisamment connue en Algérie (**Meddour et Meddour, 2006**) et les consultations vétérinaires périodiques ne sont pas des pratiques courantes, ce qui ne facilite pas l'étude sur cet animal et ces ectoparasites (**Matallah et al., 2014**). L'impact majeur des morsures des tiques est la libération de neurotoxines par leurs salives, ce qui provoque des paralysies, des maladies systémiques et des réactions d'hypersensibilité (**Smith et Wall, 2013**). Ces neurotoxines peuvent interférer avec l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire entraînant provoquant un blocage de ces derniers (**Edlow et Mc Gillicuddy, 2008**).

Plusieurs travaux ont confirmé l'existence d'un rôle pathologique des tiques et le stress oxydatif chez les animaux et les humains infectés par ces ectoparasites (**Upcroft et Upcroft, 2001 ; Abd Ellah, 2013 ; Schwertz et al., 2016 ; Al-Hosary et al., 2018**). De plus les paramètres hématologiques et biochimiques du sang sont de plus en plus importants dans la médecine vétérinaire comme des indicateurs de stress oxydatif et de l'état physiologique des animaux ; ils fournissent également des informations précieuses pour l'évaluation de l'état de santé des animaux (**Mirzadeh et al., 2010**). Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre dans la balance pro-oxydants/antioxydants en faveur des pro-oxydant (**Atamer et al., 2008**). Plusieurs facteurs sont connus comme causes et accélérateurs du stress oxydant ; ces facteurs peuvent être physiques, chimiques ou mécaniques (**Delattre et al., 2005**).

En raison du contact inévitable des chiens avec les tiques et la fréquence des infestations parasitaires, la stratégie de lutte contre les tiques consiste essentiellement à utiliser des acaricides contenant des composants chimiques tels que des hydrocarbures et des organophosphorés. Ces antiparasitaires externes sont particulièrement importants en médecine vétérinaire et humaine (**MRAD, 2011**). Beaucoup de ces antiparasitaires sont non seulement toxiques pour les animaux, mais ils polluent également l'environnement et posent un problème majeur qui est la résistance développée à des doses d'application sur les hôtes beaucoup plus élevées que celles recommandées (**Klafke et al., 2010**). Le développement de la résistance aux tiques et le coût élevé des médicaments classiques ont limité le contrôle des parasites à intérêts vétérinaires (**Sing et al., 1983**). Pour ces raisons, plusieurs recherches ont été réalisées afin de proposer des méthodes alternatives adaptables, plus sûres, efficaces et économiquement moins coûteuses pour lutter contre les tiques. Les plantes et leurs produits



bioactifs ont été reconnus comme des ressources naturelles importantes qui auraient des applications médicales dans la lutte contre les tiques (**Olivo *et al.*, 2009**).

C'est dans ce contexte que ce travail a été entamé pour enrichir la base des données sur la faune ixodidienne en Algérie, évaluer l'effet des tiques sur l'état de santé des chiens et enfin contribuer à la valorisation des connaissances des plantes médicinales dans le but de lutter biologiquement contre les tiques des chiens.

Les objectifs tracés dans cette thèse sont :

- ✓ L'identification, la prévalence et la dynamique d'activité saisonnière des espèces de tiques dures chez les chiens domestiques qui règnent dans la région de Bejaia.
- ✓ L'évaluation de l'impact du parasitisme par des tiques dures *Rhipicephalus sp* (ixodidae) sur certains paramètres hématologiques et le stress oxydatif chez les chiens domestiques infestés naturellement.
- ✓ Étudier l'activité acaricide *in vitro* des extraits alcaloïdiques de *peganum harmala* et *glaucium flavum* contre les femelles gorgées de genre *Rhipicephalus*.

Le présent travail que nous rapportons ici est subdivisé en deux grandes parties :

La première partie est une synthèse bibliographique sur les tiques dures infestant les chiens, une synthèse sur le stress oxydatif et enfin les différents antiparasitaires synthétiques utilisés en médecine vétérinaire, leurs modes d'action et leurs effets sur les animaux et l'environnement.

La deuxième partie présente les résultats des travaux de recherche. Ces expériences nous ont permis de réaliser trois articles, à savoir :

- ✓ Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaia province, Northern Algeria
- ✓ hematological and oxidative status parameters in domestic dogs infested naturally by *Rhipicephalus sp*
- ✓ *In vitro* acaricidal activity of *Peganum harmala* and *Glaucium flavum* alkaloid against *Rhipicephalus sp.* of dogs.

# **Généralités**

## **I- Les principaux arthropodes parasites externes des carnivores domestiques**

### **I.1- Les insectes**

Les insectes sont des arthropodes qui possèdent une paire d'antennes, une paire de mandibules et une paire de mâchoires, leurs corps est divisé en trois parties : une tête, un thorax et un abdomen. La classe des insectes comporte 1 million d'espèces, parmi toutes ces espèces quelques-unes sont des parasites (obligatoires ou facultatifs) d'animaux, d'humains ou de végétaux. La plupart de ces parasites sont hématophages, leur salive contenant des agents anticoagulants et digestifs pouvant déterminer des réactions immunologiques comme des réactions inflammatoires plus ou moins intenses (**Novotny et Coll, 2002**).

#### **I.1.1- Les puces**

Les puces sont des insectes possédant des pièces buccales de type piqueur et un corps aplati latéro-latéralement. Leurs pattes sont très développées et adaptées au saut. Les carnivores domestiques peuvent être infestés par plusieurs espèces de puces : *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Pulex irritans*, et *Archeopsylla erinacei*. Dans plus de 90% des cas, c'est la "puce du chat" (*Ctenocephalides felis*) qui est retrouvée sur les chats ou les chiens domestiques (**Uilenberg et al., 2006**).

##### **I.1.1.1- Reproduction et cycle évolutif**

La femelle est fécondée juste après que le mâle ait émergé de son cocon, la femelle pond jusqu'à 900 œufs sur 3 à 4 semaines. Ces œufs sont blancs luisant et sont pondus dans les crevasses des locaux ou sur le sol (**George et al., 1975**). Le développement embryonnaire dure 5 jours et la larve qui éclos dans la litière s'alimente de débris organiques et des déjections des adultes ; après 2 ou 3 semaines elle tisse un cocon où elle reste 2 à 3 semaines pour arriver au stade de pré-adulte. Ces derniers peuvent rester 6 à 12 semaines en condition d'humidité adéquate jusqu'à à l'arrivée d'un hôte.

L'hôte est détecté par les vibrations qu'il émet et l'odeur qu'il dégage. Les puces adultes sont capables de survivre, protégées dans leur cocon pendant plusieurs mois en moyenne pendant 150 jours. Par contre les puces nouvellement émergées ne peuvent résister qu'environ 1 semaine à jeun (**Mehlhorn, 2001**).

##### **I.1.1.2- Rôles pathogènes**

Les puces se localisent préférentiellement au niveau dorsolombaire, le cou, l'abdomen et de la région péri-génitale. Les manifestations cliniques se différencient selon les réactions immunologiques de animaux infestés (**Scott et Horn, 1987**) :

✓ La pulicose simple et les manifestations cliniques sont proportionnelles au nombre de puces présentes sur l'animal. La majorité des animaux présentent un " agacement " et du prurit. Ils se grattent régulièrement, plus ou moins intensément, et se lèchent où se mordillent. Ils cherchent dans ces cas à attraper puis avaler les puces.

✓ La dermatite allergique par piqûres de puces est une hypersensibilité qui se traduit par des dépilations, un prurit marqué avec parfois des croûtes. Cette forme clinique ne nécessite qu'un seul ou deux de parasites.

✓ La transmission d'un cestode du chien et du chat : *Dipylidium caninum*. Celui-ci élimine des anneaux remplis d'oeufs dans le milieu extérieur qui seront avalés par les larves de puces détritivores. Un cysticercoïde va alors se développer. Les animaux se ré infesteront par l'ingestion des puces adultes (**Dorchie et Bazex, 1999**).

✓ Une importante spoliation sanguine qui peut induire une anémie notamment chez les animaux de petit format (**Dorchie et Bazex ,1999**).

### **I.1.2- Les poux**

Les poux sont de petits insectes sans ailes de l'ordre des Phthiraptères. Les classifications modernes les divisent en quatre sous-ordres : Amblycera, Ischnocera, Rhynchophthirina et Anoplura. Leur corps est comprimé dorso-ventralement. Ce sont des parasites permanents et spécifiques. Les phtirioses des carnivores (infestations par les poux), sont considérées comme des entomoses rares (**Johnson et Clayton 2003 ; Price et al., 2003**).

#### **I.1.2.1- Biologie et cycle de vie**

Les poux sont des parasites permanents qu'ont une très grande spécificité d'hôte et ne peuvent survivre en dehors de leur hôte plus de 2 jours, leurs œufs ou lentes sont ovalaires, operculés, blancs, mesurant 1 mm, et collés aux poils par un ciment (**Mrad, 2011**), ils ont des pièces buccales adaptées à l'absorption de sang. Les mallophages (poux des oiseaux) sont broyeurs et se nourrissent de débris épidermiques et de poils, ils sont plus actifs et donc causent plus de démangeaison ; l'hôte en se grattant provoque des alopecies (**George et al., 1975**).

Les œufs operculés sont gluants et s'attachent aux poils pour former des lentes, leur développement embryonnaire prend 8 jours, les larves se nourrissent 3 fois pour devenir adulte au bout de 2 à 4 semaines. Les adultes s'accouplent après 24 heures et les femelles vivent 3 à 5 semaines et pondent entre 30 à 300 œufs. Le repas sanguin dure 2 à 3 heures (**Mehlhorn, 2001**).

### I.1.2.2- Rôles pathogènes

Ces Phthiraptères se localisent préférentiellement en région dorsale, l'encolure, parfois sur la tête et la face externe des pavillons auriculaires.

✓ L'infestation par les poux se traduit en général par une dermatose squameuse et dépliante (**Mrad, 2011**).

✓ Les infestations massives causent des prurits, des alopecies, des excoriations et des plaies auto-induites, des symptômes secondaires peuvent survenir également comme une asthénie et une perte de poids. Les infestations massives par des poux piqueurs peuvent engendrer une anémie (**Mrad, 2011**).

✓ Les poux peuvent transmettre des bactéries et des champignons qu'ils gardent de génération en génération grâce à la transmission trans-ovarienne (**Mehlhorn, 2001**).

### I.1.3- Les Diptères

Les diptères est un ordre de la classe des insectes divisé en deux groupes, celui des mouches (sous-ordre des Brachycères) et celui des moustiques (sous-ordre des Nématocères) (**Moreno, 2004**).

- Les Nématocères : insectes à corps élancé et présentant des antennes à plus de 6 articles.

Le groupe des moustiques contient les moustiques vrais (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*), et les moucheron piqueurs (*Culicoides*, *Phlebotomus* et *Simulium*). Seules les femelles sont hématophages. Elles prennent un repas de sang avant de pondre, Les mâles se nourrissent de sucs végétaux et ne sont pas parasites (**Kettle, 1995**).

- Les Brachycères : insectes à corps trapu possédant des antennes à 3 articles ou moins. Les dermatoses dues aux piqûres de diptères sont encore mal connues en particulier chez les carnivores domestiques et certainement sous-diagnostiquées bien qu'elles correspondent à une réalité clinique (**Berthet et Beaufile, 2010**).

Les chiens comme les chats peuvent être dérangés par diverses espèces de mouches, dont *Musca domestica* (la mouche domestique). Ceci les rend nerveux, stressés, parfois même agressifs. Les chiens sont souvent attaqués comme leurs propriétaires lors de ballades dans la nature. Les Brachycères regroupent les Tabanidés, les Muscidés et les Hippoboscidés (**Bussieras et Chermette, 1991**). Les mâles et les femelles sont hématophages sauf pour les Tabanidés où seulement les femelles le sont, les mâles se nourrissant de sucs végétaux. Leurs piqûres sont douloureuses et sanglantes et peuvent transporter de façon passive des germes dans leurs pièces buccales souillées ou sur leurs pattes (**Bussieras et Chermette, 1991**).

### I.1.3.1- Rôles pathogènes

La salive de ses insectes contient des substances qui agissent à différents stades d'hémostase. Il se forme parfois un exanthème étendu, un œdème et parfois même des troubles généraux. Ces substances possèdent par ailleurs des propriétés immunogènes (antigènes salivaires) responsables de réactions d'hypersensibilité (**Kauh et al., 1983**).

Les phlébotomes sont le vecteur exclusif de l'épidémiologie des leishmanioses, maladie qui est due à l'inoculation d'un protozoaire, *Leishmania infantum*, ils sont le vecteur exclusif. Le chien est l'animal domestique le plus affecté, néanmoins il existe certains rapports sur l'affection du chat (**Service et Ashford, 2001**).

## I.2- Les acariens

Les acariens sont un taxon d'arachnides, cette classe regroupe plus de 30 000 espèces et constitue un groupe très hétérogène qui s'est adapté pratiquement à tous les milieux compatibles avec la présence animale (**Moreno, 2004**). Les acariens parasites des animaux domestiques sont :

- ❖ Les demodex
- ❖ Les agents de gale
- ❖ Les agents de pseudo gale
- ❖ Les tiques

### I.2.1- Les Demodex

*Demodex canis* est un agent de la démodécie canine, un arthropode acarien au corps vermiforme. Il se nourrit de sébum et fait partie de la faune commensale de la peau. Un chien qui développe une démodécie a forcément un terrain favorable à la multiplication des demodex qui envahissent les follicules pileux et engendre une alopecie et un érythème. Elle est plus prépondérante chez le jeune chiot de 3 mois à 1 an et surtout chez les races à poils court (**George et al., 1975**). Deux formes cliniques de la démodécie canine se distinguent :

✓ Forme localisée : alopecie partielle quelques squames, mais pas de prurit.

✓ Forme généralisée : grave, peut aboutir à la mort lors de complication bactérienne et l'apparition d'une pyodermite. Ils atteignent les paupières et la zone péri-oculaire et guérit généralement spontanément (**George et al., 1975**).

## I.2.2- La gale sarcoptique

La gale sarcoptique est une maladie contagieuse liée à la présence et à la multiplication au sein de l'épiderme cutané d'un agent parasitaire acarien : *Sarcoptes scabiei* var *canis* (Perilhou, 2003). Les mâles et femelles non fécondées restent en surface de la peau, où ils se nourrissent de débris cutanés. Les femelles fécondées, les œufs et les larves se retrouvent en profondeur, dans la couche cornée de l'épiderme. Ils se nourrissent de sérosités, de kératohyaline, grâce à la sécrétion d'enzymes lytiques puissantes et allergisantes (Perilhou, 2003).

### I.2.2.1- Les symptômes de la gale

Les symptômes de l'affection se caractérisent donc par :

✓ Un prurit démentiel ou Le chien se soulage alors en se grattant, se léchant, se mordillant, se frottant sur ses congénères, sur un support ou cherchant des caresses soutenues par les gens qui s'apitoient.

✓ Une alopecie derrière les oreilles et sur le tronc, cette alopecie s'étend peu à peu par la confluence de ces zones alopeciques à l'ensemble de la surface corporelle.

✓ Des lésions cutanées caractérisées par un érythème important, des papules particulières appelées boutons de gale.

✓ Les symptômes généraux apparaissent en fin d'évolution avec une cachexie parfois importante, un abattement intense, une adénomégalie lors de complications bactériennes, pouvant conduire à la mort (Perilhou, 2003).

### I.2.3- Agents de pseudo-gale

Le terme « pseudo-gale » regroupe des dermatoses parasitaires provoquées par des acariens non psoroptiques, notamment les cheyletielles et certains autres agents moins importants (Thebaul, 2005).

#### ❖ Cheyletielles

*Cheyletiella yasgouri* s'attaquent aux chiens qui en ont les principaux réservoirs, les chiots sont plus sensibles. Ils se localisent sur la croupe, le long du dos et sur le dessus de la tête et le nez, entraînant un prurit modéré et des squames jaunes gris dans les régions citées. L'affection passe souvent inaperçue car les acariens vivent dans les couches cornées de la peau (George *et al.*, 1975).

### **I.2.3.1- Rôle pathogène**

Les cheyletielles sont histophages et entraînent une irritation cutanée qui se traduit par l'apparition d'un prurit d'intensité variable, et par de nombreuses squames dans le pelage, les squames peuvent être très abondantes (**Scott et Horn, 1987**).

### **I.2.4- Les tiques**

Les tiques ou ixodidae sont des arthropodes hématophages à tous les stades de leur développement. Elles sont des parasites temporaires dont la majeure partie de leur existence se passe à l'état libre. Elles parasitent les mammifères, les oiseaux, les reptiles ainsi que l'Homme (**Chanourdie, 2010**).

#### **I.2.4.1- Morphologie générale des tiques dures**

Les tiques dures sont des acariens de grande taille (entre 2 et 30 mm selon le stade de développement) au corps globuleux. Le mâle est de taille inférieure à la femelle (**Estrada-Pena et al., 2004**). Les tiques ont un rostre terminal à tous les stades, des pédipalpes excavés et un écusson dorsal ou scutum (parfois un écusson ventral chez les mâles) d'où leur nom de tique dure est tiré (**Bourdeau, 1993**). Le corps est aplati chez les individus à jeun, globuleux pour les tiques gorgées de sang. Ces arthropodes sont bruns, rougeâtres ou gris, des ornements sont parfois visibles. Ils possèdent quatre paires de pattes en un groupe, formées de six articles, le dernier article porte une ventouse et deux griffes, ils possèdent également une paire de stigmates qui s'ouvrent en arrière et en dehors des hanches entourés d'une plaque perforée ou pérित्रème, le plus souvent en virgule (fig.1 et 2) (**Busséris et Chermette, 1991**).



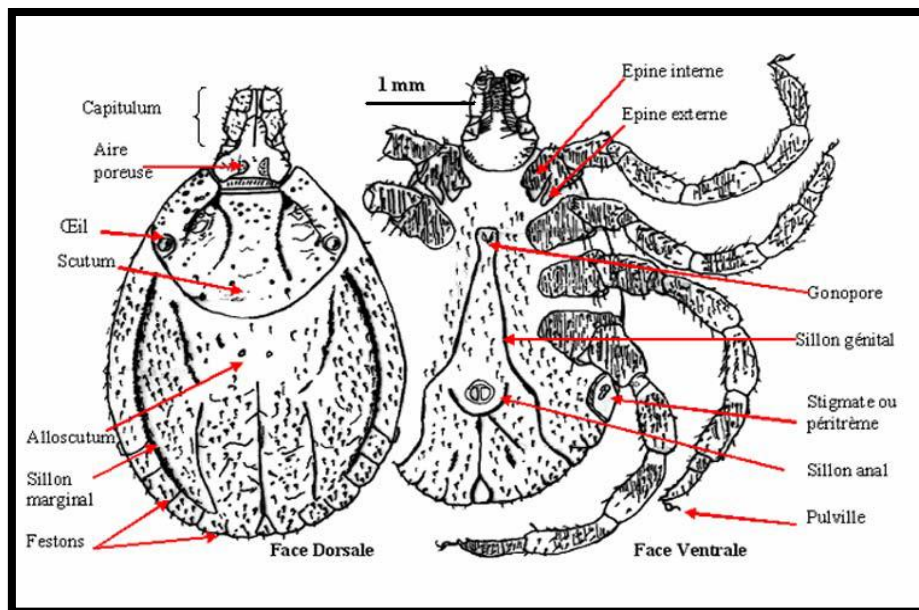


Figure 1 : Morphologie externe générale d'une femelle *Ixodina* (Meddour-Bouderda et Meddour, 2006).

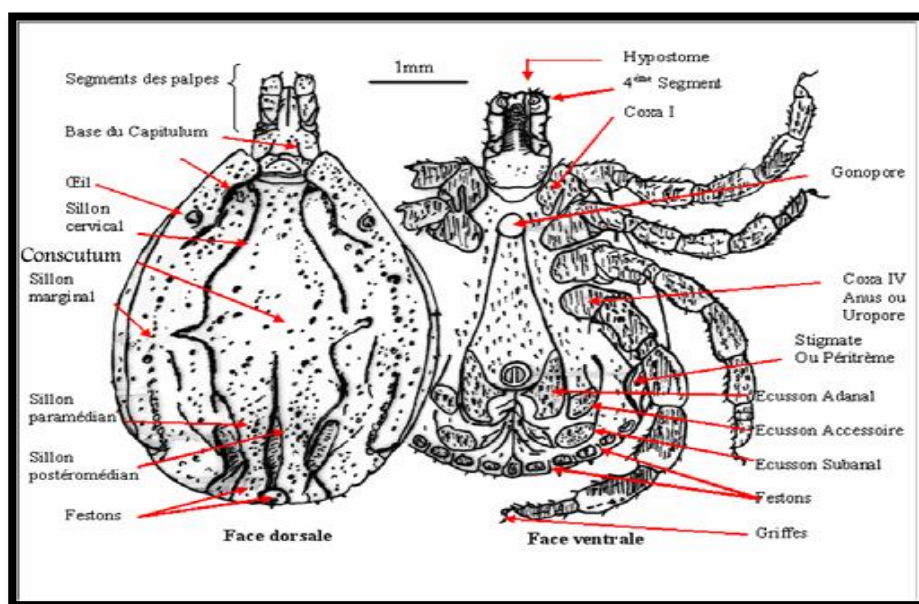


Figure 2 : Morphologie externe générale d'un male *Ixodina* (Meddour-Bouderda et Meddour, 2006).

#### I.2.4.2- La Position systématique des tiques dures

Les tiques appartiennent à l'embranchement des Arthropodes, à la sous-classe des Acariens et à l'ordre des Ixodida (voir tableau 1). Il existe 3 familles de tiques : les *Ixodidae* ou tiques dures (694 espèces), les *Argasidae* ou tiques molles (177 espèces) et les *Nuttalliellidae* (1 seule espèce). Dans la classification la plus couramment utilisée, les

Ixodidae sont divisés en deux groupes majeurs : les *Prostriata* et les *Metastriata* et les *Argasidae* sont divisés en deux sous-familles, les *Argasinae* et les *Ornithodorinae* (Hoogstral et Aeschlimann, 1982).

**Tableau 1 : Classification des tiques selon (Hoogstral et Aeschlimann, 1982)**

Embranchement	Sous-embranchement	Classe	Sous-classe	Ordre	Famille	Sous-famille	Genre
Arthropode	Chélicérate	Arachnides	Acarien	Ixodida	Argasidae (tiques molles)	Argasinae	Argas
						Ornithodorinae	Ornithodoros
						Nuttalliellidae	Nuttalliella
					Ixodoïdae (tiques dures)	Prostriata	Ixodes
						Metastriata	Cosmiomma
							Dermacentor
							Rhipicentor
							Anomalohimalaya
							Nosomma
							Rhipicephalus
							Boophilus
							Margaropus
Haemaphysalis							

Les tiques seraient apparues il y a environ 225 millions d'années, à une époque où elles parasitaient exclusivement les reptiles et ont subi depuis une longue évolution (Klompen *et al.*, 1996). Dans cette étude nous nous intéresserons exclusivement à la famille des Ixodidés à laquelle différents attributs biologiques confèrent un important potentiel vecteur.

### I.2.4.3- Cycles des tiques ixodides

#### I.2.4.3.1- Cycle de développement

Les tiques ixodidés ont 3 stades de développement actifs : larvaire, nymphal et adulte (fig.3). Les stades sont séparés par un repas sanguin qui peut durer plusieurs jours et qui est suivi d'une mue. Après copulation, la femelle pond environ 1 000 à 20 000 œufs dans l'abri. La durée de l'incubation est de 20 à 50 jours selon les espèces, la température et l'humidité. La larve éclot 2 à 4 semaines après la ponte, son repas sanguin dure 3 à 5 jours. Quand la larve est bien gorgée, elle se laisse tomber au sol, ou elle cherche un abri pour effectuer la

mue qui a une durée qui peut atteindre les 8 semaines. Les mêmes comportements sont répétés par la nymphe (les déplacements, la quête de l'hôte et le repas sanguin). La métamorphose en adulte est en général plus longue, jusqu'à 20 à 25 semaines dans les conditions les plus défavorables (**Socolovschi et al., 2008**). L'accouplement des adultes se déroule au sol ou sur l'hôte selon les espèces. La durée du repas sanguin est de 5 à 10 jours. Certaines femelles commencent leur repas avant l'accouplement et le terminent après la fécondation. La femelle se détache de l'hôte après son repas de sang, se laisse tomber au sol et recherche une zone ombragée où elle reste pendant 3 à 4 semaines avant d'entamer la ponte qui dure de 10 à 30 jours. La durée d'un cycle est en moyenne de 2 à 4 ans. Les tiques dures sont très sensibles à la dessiccation. Si les conditions climatiques ne sont pas favorables, la tique entre en diapause, un état caractérisé par une chute du métabolisme et un développement retardé (**Socolovschi et al., 2008**).

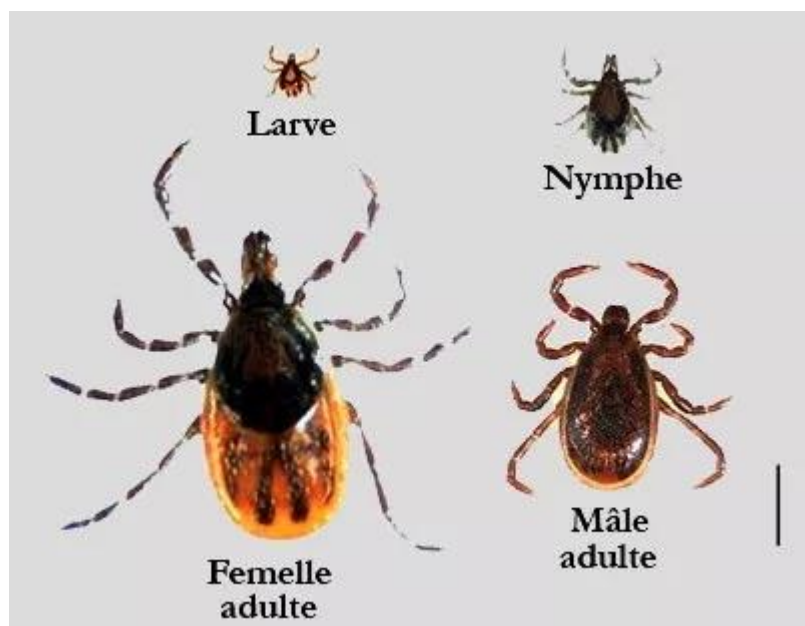


Figure 3 : Cycle de développement des ixodidés (ForEverLovingJah, 2012)

#### I.2.4.3.2- Cycle parasitaire

Selon (**Bussieras et Chermette, 1991**). Les cycles parasitaires des ixodidés (fig.4) sont de trois types :

- ✓ Le type monophasique : dont les stades se succèdent sur un même et unique hôte vertébré.

✓ Le type diphasique : pour lequel les trois stades se déroulent sur deux hôtes : un premier hôte où se développent la larve et la nymphe, et un second hôte parasité par l'adulte.

✓ Le type triphasique : où les trois stades parasitent trois hôtes différents. La plupart des espèces de tiques d'intérêt médical et vétérinaire ont un cycle parasitaire triphasique. Le type de cycle parasitaire est caractéristique de l'espèce de tique, On distingue des cycles

✓ Triphasiques monotropes : dans lesquels les trois hôtes font partie du même groupe zoologique. D'autres espèces de tiques ont des préférences de nutrition propres à chaque stade évolutif et la spécificité d'hôte varie entre les différents stades dans la même espèce. Dans les cycles

✓ Triphasiques ditropes : les stades immatures parasitent des micromammifères, les adultes, des carnivores ou des ongulés. Enfin, certaines espèces ont une faible spécificité d'hôte. On parle alors de tiques télotropes. Ainsi les différents stades d'*Ixodes ricinus* peuvent se nourrir sur plus de 300 espèces d'hôtes qui vont des oiseaux aux grands mammifères. Si les larves se nourrissent de préférence (90 %) sur les micromammifères et les oiseaux de petite taille, les nymphes sont plus ubiquistes et se nourrissent indifféremment sur les petits et grands mammifères (ruminants sauvages ou domestiques) et ce sont elles qui sont les principaux vecteurs de maladies humaines à tiques. Les adultes, eux, se nourrissent de préférence sur des animaux de grande taille (**Parola et Raoult, 2001 ; Estrada-Peña et al., 2004**).

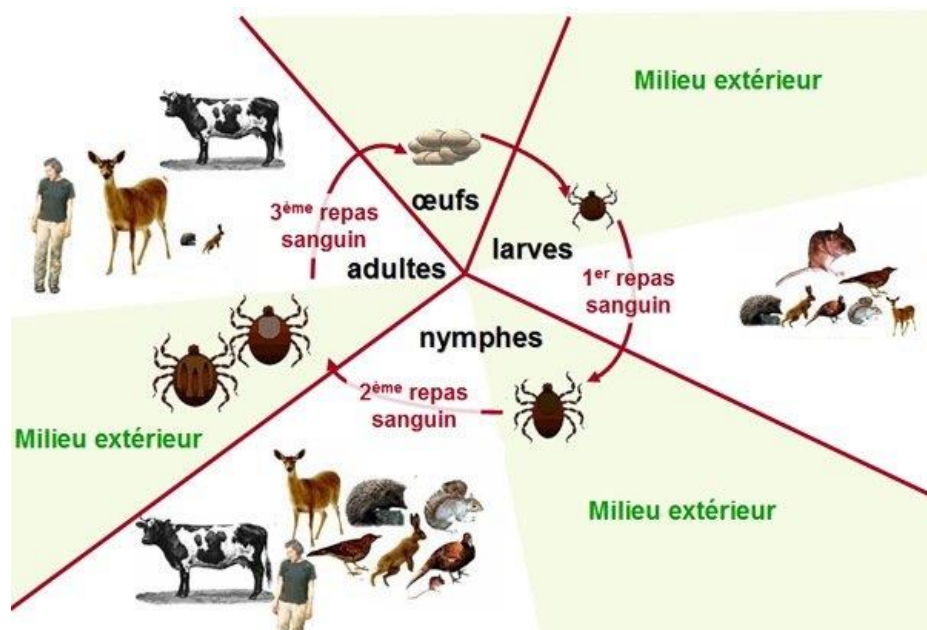


Figure 4 : Cycle parasitaire des Ixodidés (Bord et al 2014).

#### I.2.4.4- La Bio-écologie des tiques

Les tiques dures vivent dans un écosystème particulier où leur vie est influencée par la végétation, les conditions climatiques et les interactions qu'elles entretiennent avec les autres êtres vivants. La distribution géographique de ces tiques, leur cycle de vie, la variation saisonnière de leur activité, la dynamique des populations et leur comportement sont essentiellement influencés par les facteurs climatiques (Daniel et Dusbabek, 1994). Cependant, chaque espèce de tique vectrice présente une distribution géographique particulière (Socolovschi et al., 2008). Le parasitisme par les tiques est stationnaire : elles passent plus de temps dans l'environnement extérieur que sur son hôte. Leur cycle s'adapte donc aux facteurs extrinsèques, il existe deux types de tiques (Gilot et Pérez-Eid, 1998).

✓ **Tiques endophiles** : tous les stades évolutifs se trouvent dans l'environnement direct des hôtes exp : *Rhipicephalus sanguineus*).

✓ **Tiques exophiles** : les stades évolutifs se voient dans les forêts, les bois, en lisière de champs, les terrains vagues, certains jardins, dans les dunes sur le littoral exp : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*.

Certaines espèces peuvent avoir un comportement intermédiaire : espèces "cryptophiles", vivant, par exemple, dans un terrier débouchant dans un fourré (Gilot et Pérez-Eid, 1998).

#### **I.2.4.5- Pathologies et maladies transmises par les tiques**

Les tiques sont des Arthropodes hématophages stricts qui se nourrissent exclusivement de sang. Elles absorbent le sang à partir d'une poche hémorragique qu'elles créent dans la peau en rompant les vaisseaux sanguins ; elles sont télmophages. Elles sont ainsi capables de transmettre à la fois des germes pathogènes strictement sanguins et des germes présents dans la peau (**Perez-Eid, 2007**) (Tab.2). Les hommes sont la plupart du temps des hôtes accidentels pour les tiques, elles surviennent lorsque l'homme entre dans les aires de répartitions de ces acariens (**Parola et Raoult, 2001**).

**Tableau 2 : Les principales maladies humaines et animales transmises par les ixodidés (Perez-Eid, 2007).**

Agent pathogène	Maladie	Localisation géographique	Vecteur
Virus de l'encéphalite à tique	Encéphalite à tique	Petits foyers forestiers en Alsace	<i>ixodes racinus</i>
<i>Borrelia sp</i> (bactérie spirochétale)	Borréliose de Lyme	Totalité du territoire sauf zone sèche méditerranéenne et en altitude	<i>ixodes racinus</i>
<i>Rickettsia helvetica</i> (bactérie rickettsiale)	Syndrome fébrile	Cas rares et dispersés	<i>ixodes racinus</i>
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasmose granulocytaire	Cas dispersés	<i>ixodes racinus</i>
<i>Ehrlichia walkeri</i> (bactérie rickettsiale)	Ehrlichiose humaine	Cas dispersés	<i>ixodes racinus</i>
<i>Babesia divergens</i> (protozoaire)	Babésiose	Zone d'élevage bovin	<i>ixodes racinus</i>
<i>Babesia microti</i> (protozoaire)	Babésiose	Tout le territoire	<i>ixodes racinus</i>
<i>Coxiella burnetii</i> (bactérie rickettsiale)	Fièvre Q	Zone d'élevage Moutons et chèvres	<i>R. sanguienus</i>
<i>Rickettsia conorii</i> (bactérie rickettsiale)	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Surtout moitié sud de la France	<i>R. sanguienus</i>
<i>Coxiella burnetii</i> (bactérie rickettsiale)	Fièvre Q	Zone d'élevage moutons et chèvres	<i>R. sanguienus</i>
<i>Ehrlichia canis</i> (bactérie rickettsiale)	Ehrlichiose monocytaire canine	Surtout moitié sud de la France et corse	<i>R. sanguienus</i>
<i>Babesia vogeli</i> (protozoaire)	Babésiose canine		<i>R. sanguienus</i>
<i>Rickettsia conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne canine	Surtout moitié sud de la France,	<i>R. sanguienus</i>
<i>Anaplasma platys</i> (bactérie rickettsiale)	Thrombocytopénie infectieuse cyclique canine	Importation septentrionale possible avec déplacement de chien	<i>R. sanguienus</i>
<i>Hepatozoon canis</i> (protozoaire)	Hepatozoonose canine		<i>R. sanguienus</i>

#### I.2.4.6- l'importance médico-vétérinaire des ixodides

Chez les ixodidés la fixation est lente et indolore à l'opposé de celle des argasidés qui est rapide (quelques minutes) et douloureuse. L'installation s'effectue en deux temps : un temps mécanique de pénétration et un temps sécrétoire de fixation. Des désordres dermatologiques au point de fixation ainsi que des désordres hématologiques issus de la spoliation sanguine sont observés. Certains hôtes développent des réactions d'hypersensibilité : phénomènes de résistance associés à la production d'anticorps anti protéine de salive empêchant la tique d'accomplir son repas sanguin, bloquant ainsi la transmission d'agents pathogènes (**Wikel, 2013 ; Burke *et al.*, 2005**). Plusieurs types d'action peuvent être relevés :

##### ❖ Action traumatique

La pénétration de l'hypostome se fait suite à la dilacération des tissus par les chélicères. Au cours de la fixation et du repas sanguin, les tiques inoculent des substances anticoagulantes, hémolysantes, anti-inflammatoires, vasodilatatrices et cytolytiques (**Kazimirova et Stibraniova, 2013**). La piqûre peut donc provoquer des phénomènes allergiques et induire des nécroses. En dilacérant la peau la tique provoque un micro-hématome : piqûre telmophage, Un œdème, un prurit et des surinfections peuvent apparaître (**Boulanger et McCoy, 2017**).

##### ❖ Action toxique

La salive des tiques peut provoquer des phénomènes allergiques. De plus la salive peut être toxique lorsqu'elle est élaborée par une femelle en oviposition. L'inoculât contient une toxine produite par les ovaires pouvant avoir une action neurotrope voire paralysante et des paralysies ascendantes pouvant être mortelles. De ce fait, certains auteurs considèrent les tiques comme des animaux venimeux (**Cabezas-Cruz et Valdés, 2014**).

##### ❖ Action spoliatrice

Le volume de sang absorbé est plus important que le volume de la tique gorgée (jusqu'à trois fois). En effet, le sang est concentré par régurgitation de l'eau et des sels minéraux pour les ixodidés. La spoliation sanguine n'est donc pas négligeable, elle provoque un affaiblissement des animaux et en cas d'infestation massive peut être fatale (**Mehlhorn, 2011**).

##### ❖ Action inoculatrice

Les tiques représentent les vecteurs les plus importants d'agents infectieux en médecine humaine et vétérinaire, le panel d'agents infectieux transmis est très varié et comprend des bactéries, des virus et des bactéries (**Moutailler *et al.*, 2016**).

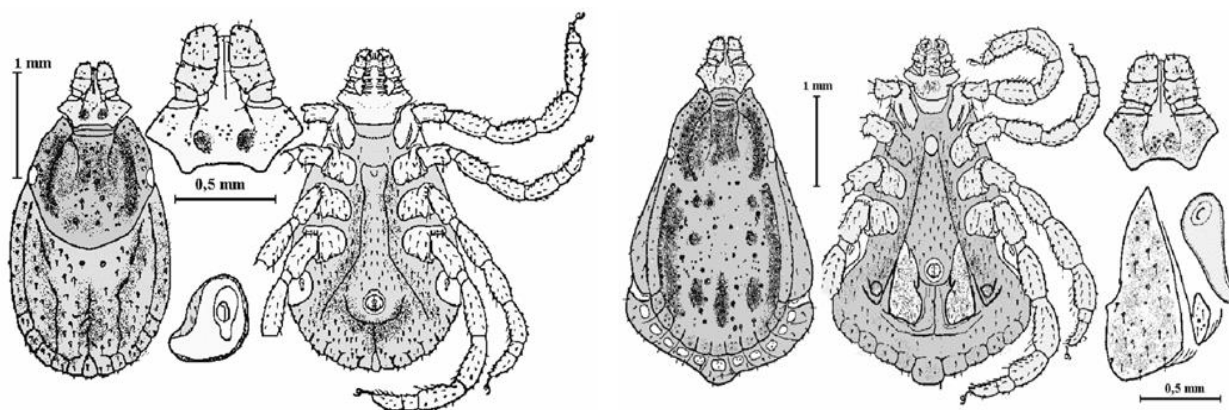


### I.2.4.7- les principales tiques du chien.

#### I.2.4.7.1- *Rhipicephalus sanguineus*

##### A- Définition et systématique

Le genre *Rhipicephalus* (famille des des Ixodidae) comprend environ 79 espèces dont quelques espèces autrefois rattachées au genre *Boophilus* (Dantas-Torres, 2008). L'espèce *Rhipicephalus sanguineus* (fig.5) a été décrite pour la première fois en 1806 par Latreille. Le nom d'espèce du latin « *sanguineus* » fait référence au caractère hématophage de l'espèce. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que, conformément aux autres tiques du genre, *R. sanguineus* serait une espèce d'origine africaine. D'autres évoquent une origine méditerranéenne (Nava *et al.*, 2012). Il est admis que l'espèce *R. sanguineus* appartient à un complexe composé d'une dizaine d'espèces très proches sur le plan morphologique rassemblées sous l'appellation « complexe *R. sanguineus* », « *R. groupe sanguineus* » ou « *R. sanguineus sensu lato* ». Le statut bio systématique de plusieurs espèces de ce groupe est confus. Les différences interspécifiques sont peu marquées et des différences intra-spécifiques existent. Des erreurs d'identification sont donc possibles (Walker *et al.*, 2000).



*Rhipicephalus sanguineus* femelle

*Rhipicephalus sanguineus* male

**Figure 5 : face dorsale et ventrale de *Rhipicephalus sanguineus* (Meddour et Meddour, 2006)**

**B- cycle biologique**

Le cycle biologique de *R. sanguineus* est qualifié de triphasique. Chaque stade actif ne fait qu'un seul repas de sang et la mue (ou la ponte) qui se produit dans l'environnement (fig.6). Certains auteurs supposent que, lorsque les conditions sont particulièrement favorables (disponibilité d'hôtes notamment), certaines populations de *R. sanguineus* puissent évoluer vers un cycle diphasique, c'est-à-dire que la mue de la larve en nymphe puisse se produire sur l'hôte sans passage dans l'environnement (**Uspensky et Ioffe-Uspensky, 2002**). Le repas de sang des femelles dure de 5 à 21 jours (**Dantas-Torres, 2008**).

Une fois le repas terminé, les femelles se détachent puis tombent sur le sol et se cachent dans l'environnement pour digérer et pondre leurs œufs. Une période de Pré-ponte de 3 à 14 jours précède la ponte qui dure de 16 à 25 jours, en moyenne (**Dantas-Torres, 2008 ; Dantas-Torres et al., 2011**). Plusieurs milliers d'œufs sont pondus lorsque la température est optimale (entre 20°C et 30°C) puis la femelle meurt (**Dantas-Torres, 2008**). L'éclosion des œufs se produit après quelques jours à plusieurs semaines et donne naissance à des larves hexapodes partant immédiatement à la recherche d'un hôte. Le repas de sang des larves dure de 3 à 10 jours (**Ioffe-Uspensky et al., 1997**). Les larves se détachent de l'hôte, tombent au sol et muent en nymphes. Cette mue peut durer de 5 à 17 jours (**Ioffe-Uspensky et al., 1997**). Les nymphes partent à leur tour à la recherche d'un hôte, se gorgent pendant 3 à 13 jours (**Dantas-Torres, 2008 ; Ioffe-Uspensky et al., 1997**), se détachent, tombent sur le sol et se transforment en adultes. La mue des nymphes dure de 9 à 47 jours. Il a été démontré que les larves et les nymphes étaient capables de survivre au jeun dans l'environnement en moyenne 23 jours et 32 jours respectivement, alors que les adultes étaient capables de supporter un jeun de 282 jours (385 jours au maximum) (**Dantas-Torres et al., 2012b**). Lorsque les conditions sont particulièrement favorables, le cycle de vie peut être complété en 63 à 100 jours (**Uspensky et Ioffe-Uspensky, 2002**) et aboutir à la production de 3 à 4 générations par an (**Dantas-Torres, 2010 ; Silveira et al., 2009**).

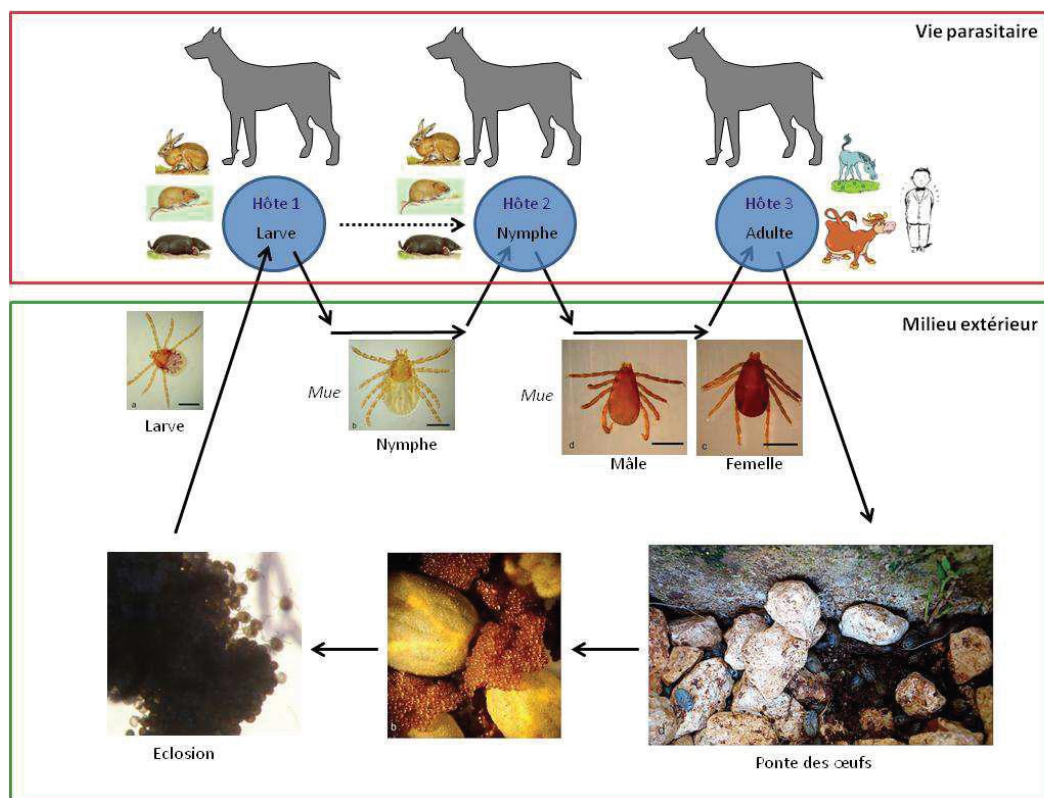


Figure 6 : Cycle de vie des tiques *Rhipicephalus sanguineus* (Dantas-Torres *et al.*, 2010)

### C- Les hôtes

*Rhipicephalus sanguineus* est aussi connu sous le nom de la tique du chenil ou de la tique brune du chien, elle est qualifiée de monotropes : elle a un tropisme privilégié pour une seule espèce hôte. Le chien est l'hôte principal lorsqu'il est présent (Walker *et al.*, 2000). Certaines races de chiens (Cocker spaniel) sont particulièrement sensibles à l'infestation par cette espèce alors que d'autres (Beagle) semblent plus résistantes (Louly *et al.*, 2010).

Les tiques *R. sanguineus* ont été identifiées d'une manière occasionnelle sur d'autres Hôtes telles que des chats, des petits et grands ruminants, des chevaux, des rongeurs, Des oiseaux et l'homme (Dantas-Torres, 2010 ; Walker *et al.*, 2000). Lorsque le cas se Présente, les stades immatures (larves et nymphes) sont trouvés sur des rongeurs et autres Petits mammifères alors que les adultes parasitent préférentiellement les grands mammifères (Dantas-Torres, 2008). Il est toutefois possible, du fait de la proximité génétique et Morphologique des espèces du « groupe *sanguineus* », que les tiques trouvées sur d'autres Espèces hôtes que le chien (chat et ongulés notamment) correspond à une autre espèce que *R. sanguineus*. Et notamment à *R. turanicus*, une espèce plus communément Retrouvée sur le bétail, les chevaux, les chats et les animaux sauvages (Dantas-Torres, 2010).

## D- Habitat et distribution

*Rhipicephalus sanguineus* est une espèce à distribution mondiale dont l'extension a été considérablement favorisée par son hôte principal, le chien (**Walker et al., 2000**). On la trouve principalement dans des régions aux climats chauds et aux hivers doux (**Beugnet et al., 2011**). *Rhipicephalus sanguineus* est qualifiée d'endophile. Elle vit le plus souvent à proximité directe de son hôte. Ce caractère endophile la différencie de la majorité des autres espèces de tiques de la famille des Ixodidae, qui sont plus souvent exophiles. L'espèce peut ainsi coloniser des zones urbaines ou rurales. On peut la trouver à l'intérieur des habitations, grim pant sur les murs ou les meubles, cachée sous les tapis. Lorsque les conditions climatiques sont favorables, on peut également la trouver à l'extérieur, grim pant sur les façades des maisons, cachée sur le sol entre des rochers, dans des fissures ou anfractuosités de murs ou encore à l'affût sur les brins d'herbe (**Dantas-Torres, 2010 ; Uspensky et Ioffe-Uspensky, 2002**). Le taux d'infestation des chiens est maximal au printemps, en été et en automne (**Cruz-Vazquez et Garcia-Vazquez, 1999**). En Europe *Rhipicephalus sanguineus* se développe préférentiellement dans le bassin méditerranéen dans les milieux artificialisés tels que les chenils ou les jardins (**Gilot et Pérez-Eid, 1998**). Transportée par un hôte, elle est capable de s'installer, sous forme de micro populations plus ou moins transitoires dans des régions situées plus au Nord (**Beugnet et Marié, 2009**). Elle est active principalement de la fin du printemps au début de l'automne (**Gilot et Perez-Eid, 1998**). Les adultes de *Rhipicephalus sanguineus* assurent la pérennisation de la population pendant l'hiver, les larves et les nymphes sont particulièrement actives au printemps et en été alors que la ponte se produit majoritairement à l'automne et s'interrompt lorsque la température passe en dessous d'un seuil critique de 10°C (**Lorusso et al., 2010**).

## E- Importance vétérinaire

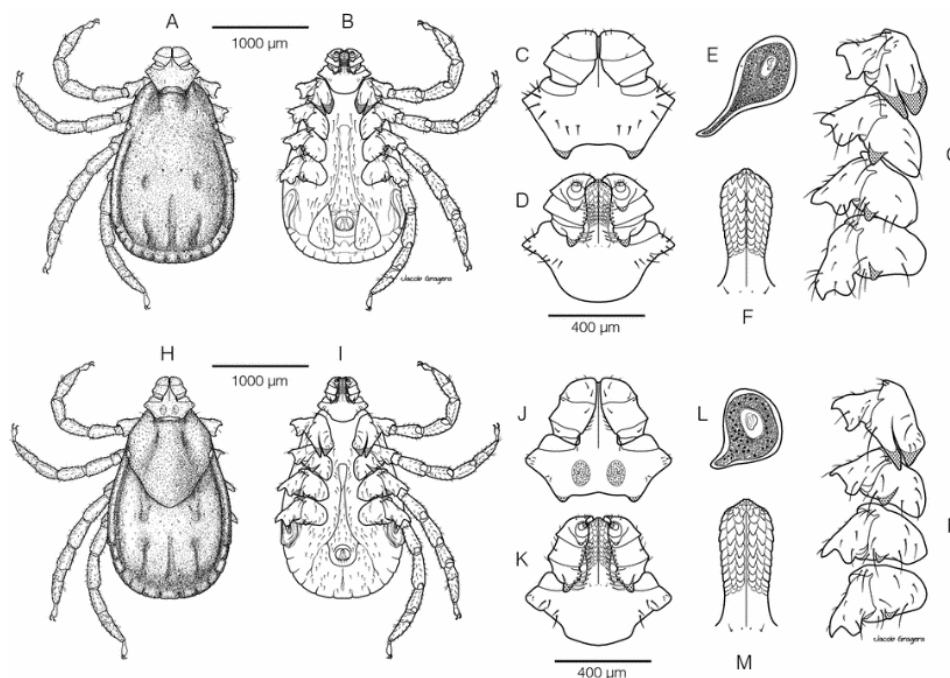
*Rhipicephalus sanguineus* est vectrice de nombreux pathogènes pour les chiens (piroplasmose, ehrlichiose canine monocytaire, hépatozoonose, thrombopénie infectieuse cyclique...) comme elle pourrait intervenir dans la transmission d'*Anaplasma marginale* et *Coxiella burnetii* chez les bovins. (**Chauvet et L'hostis, 2005 ; Pereiz-eid, 2007**).

### I.2.4.7.2- *Rhipicephalus bursa*

#### A- Caractéristiques morphologiques.

*Rhipicephalus bursa* est l'une des espèces courantes du genre *Rhipicephalus* infestant le bétail en Afrique du Nord. (**walker et al., 2014**).

Les mâles mesurent 5 mm de long sur 3 mm de large. L'écusson dorsal couvre en règle générale l'ensemble de la face dorsale, Les femelles à jeun mesurent 4 mm de long sur 2 mm de large, repue, elle atteint 17 mm de long sur 9 mm de large (fig.7). Leurs corps sont ovales et rougeâtre, l'écusson dorsal est losangique. (Rodhain et Perez 1985).



**Figure 7 : *Rhipicephalus bursa* male (A, B), *Rhipicephalus bursa* femelle (H, I) face dorsale et ventrale (Vatansever, 2017)**

## B- Cycle évolutif

Le cycle de *R.bursa* se définit comme monotrope, c'est-à-dire que la nymphe Succède à la larve sur un premier hôte et que les adultes effectuent leurs repas sur un Deuxième hôte. Qu'il s'agisse du début ou de la fin du cycle, les hôtes appartiennent à la Même catégorie zoologique, celle des ongulés, principalement des équins et des ruminants (Genouvrier, 2013). *Rhipicephalus bursa* C'est une tique exophile et le cycle est diphasique, dont l'activité saisonnière est unimodale avec un seul pic, de mars à septembre pour les adultes et d'octobre à mars pour les immatures (Genouvrier, 2013).

## C- Habitat et Distribution géographique

*Rhipicephalus bursa* est une espèce thermophile. On la retrouve donc autour du bassin méditerranéen, jusqu'à la mer Caspienne (Genouvrier, 2013). En Afrique, elle est confinée

aux zones côtières du Maroc à la Libye (**walker et al., 2014**). On retrouve cette espèce dans les biotopes ouverts ou semi ouverts comme le maquis méditerranéen ou les pâturages boisés, souvent près des lieux d'élevages d'animaux domestiques (**Genouvrier, 2013**).

#### **D- Hôtes**

Les moutons, les chèvres, les bovins et les chevaux sont les hôtes préférés du *Rhipicephalus bursa*. Les sites d'attachement préférés chez les ovins sont les surfaces internes et externes des oreilles, de la mamelle et des régions péri-anales. Les stades immatures se nourrissent de la même espèce hôte que les stades adultes. Cependant, les stades immatures peuvent aussi se nourrir de rongeurs et de lapins (**walker et al., 2014**).

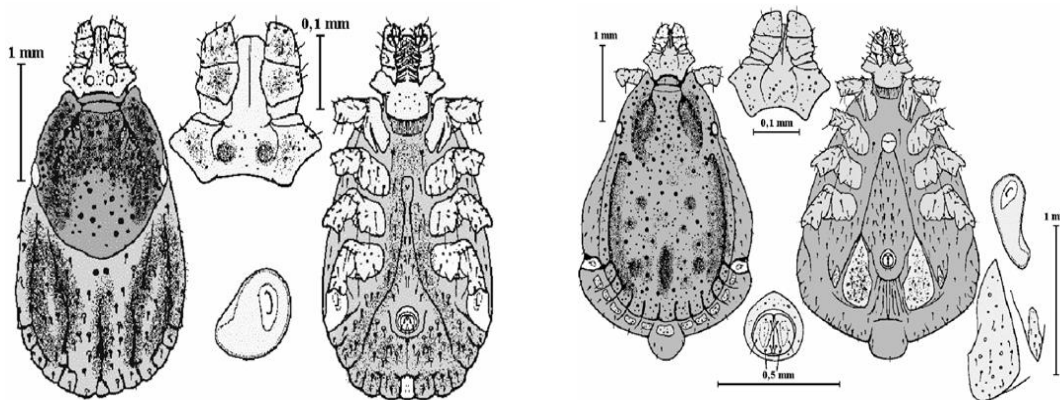
#### **E- Importance vétérinaire**

*Rhipicephalus bursa* est vecteur d'un certain nombre de pathogènes du bétail, notamment *Babesia bigemina* et *Babesia bovis* (agents de la piroplasmose) et *Anaplasma marginale* (anaplasmose érythrocytaire bovine) chez les bovins. Mais aussi *Anaplasma ovis* chez les moutons et *Theileria equi* chez les équidés. (**Chauvet et L'hostis 2005 ; Pereiz-eid, 2007**).

#### **I.2.4.7.3- *Rhipicephalus turanicus***

##### **A- Caractéristiques morphologiques**

C'est une espèce du genre *Rhipicephalus* de couleur brun moyen elle est très semblable à *Rhipicephalus camicasi*, *Rhipicephalus guilhoni* et *Rhipicephalus sanguineus*. Les femelles ont les organes génitaux avec des lèvres postérieures formant un U nettement étroit par contre chez *Rh. sanguineus*, ces lèvres forment un large U. Les mâles de *R turanicus* ont de petits champs cervicaux peu profonds, et chez les mâles en gorgé, un appendice caudal large et proéminent distinctif (fig.8). Les deux sexes de *R turanicus* ont des plaques spiracles avec des queues aussi larges que le feston adjacent (**walker et al., 2014**).



*Rhipicephalus turanicus* femelle

*Rhipicephalus turanicus* male

**Figure 8 : *Rhipicephalus turanicus* face dorsale et ventrale respectivement (Meddour et Meddour, 2006)**

## B- Répartition géographique

*Rhipicephalus turanicus* est une tique de savane, de steppe, de désert et de régions climatiques méditerranéennes. Elle est présente dans la partie nord de la région afro tropicale. En Afrique du Nord, *Rhipicephalus turanicus* se rencontre principalement au Maroc, en Algérie et en Tunisie. Elle est également présente dans plusieurs autres pays méditerranéens et dans leurs voisins immédiats, ainsi qu'en Russie, en Inde, et en Chine. Il s'agit d'une récente espèce et sa répartition dans les régions afro tropicales est actuellement sous-estimée et doit être réévaluée, en particulier en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale (Gilot et Pautou 1981).

## C- Hôtes et activité saisonnière

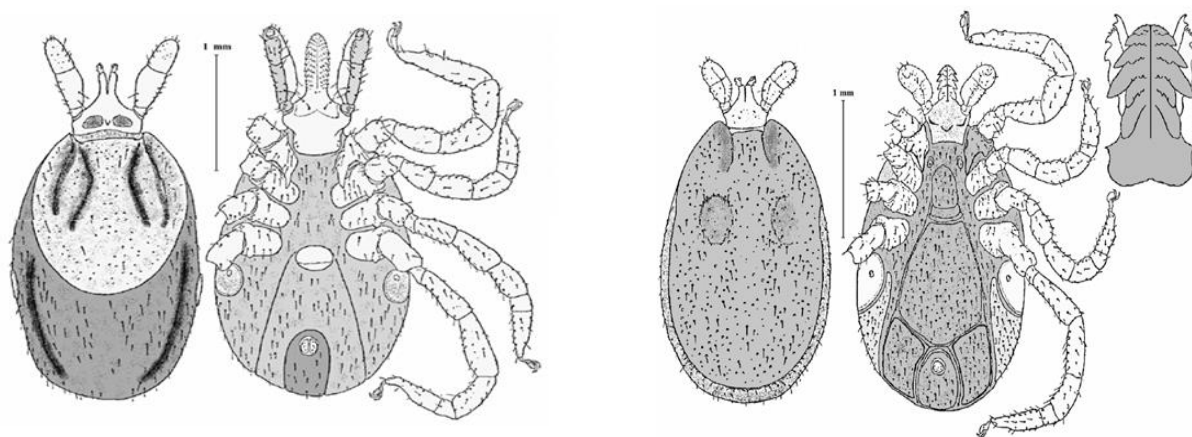
*Rhipicephalus.turanicus* est triphasique, elle a un comportement ditrope avec des larves et des nymphes endophiles parasites des petits mammifères, rongeurs et Insectivores, les adultes sont exophiles parasitent les animaux de plus grande taille tel que le chien, bovins, caprins, ovins, et divers animaux sauvages tels que renards, fouines, sanglier. *R.turanicus* est présente dans la zone soumise au climat chaud avec pour limite la zone du chêne vert (Perez, 2007). *Rhipicephalus turanicus* une tique termophile que l'on retrouve donc essentiellement autour du bassin méditerranéen (Chauvet et L'hostis, 2005 ; Pereiz-eid, 2007). Les adultes de cette

espèce ont une activité exclusivement printanière, étalée du mois de mars au mois de mai. Et l'activité des immatures se situe en été (Gilot et Pautou, 1981).

#### I.2.4.7.4- *Ixodes ricinus*

##### A- Morphologie générale

*Ixodes ricinus* présente un corps globuleux, gris clair, contrairement aux principales autres tiques des animaux domestiques qui apparaissent plutôt brunâtres (fig.9). Sa morphologie et sa taille (de 2 à 10mm) varient selon la stase considérée et le degré de Réplétion après le repas : à jeûn, le corps d'une femelle par exemple est plat et de forme ovale, long de 3 à 4 mm mais une fois repue la femelle devient presque sphérique avec un diamètre de plus de 10 mm parfois (Vos *et al.*, 1985).



*Ixodes ricinus* femelle

*Ixodes ricinus* male

**Figure 9 : *Ixodes ricinus* male face dorsale et ventrale respectivement (Meddour et Meddour, 2006)**

##### B- Cycle biologique

Les femelles adultes d'*Ixodes ricinus* se mettent en quête d'un hôte : elles se placent à l'affût dans la végétation, en hauteur en général, repèrent leur hôte de diverses manières et s'accrochent sur lui à son passage. Le repas dure de 4 à 14 jours (Graf 1975, L'hostis *et al.*,



1996) lorsqu'il débute, la femelle peut être vierge ou déjà fécondée, mais il ne peut s'achever sans que la copulation n'intervienne (**Graf, 1975**), cette dernière se déroule pour la majorité des individus dans la nature (**Graf, 1975**), c'est-à-dire avant le repas sanguin car l'accouplement permet la poursuite de la maturation des ovocytes (**Graf, 1975**). La femelle gorgée et fécondée se détache ensuite de son hôte, retombe dans la végétation et se met en quête d'un endroit abrite pour pondre (**Perez et Rodhain, 1977**).

La ponte est longue (5 à 20 jours), unique, abondante (500 à 3000 œufs) puis la femelle entre en agonie et finit par mourir peu de temps après. Les œufs restent agglutinés entre eux où peuvent être dispersés par les pluies ; ils sont bruns-rose et visibles à l'œil nu (0,5 mm de diamètre) (**Bourdeau, 1993**). Quelques semaines sont nécessaires voire quelques mois en hiver pour que les œufs éclosent et libèrent les nouvelles larves (**Bourdeau, 1993 ; Perez et Rodhain, 1977**). Les œufs déposés éclosent et libèrent des larves qui ne sont pas très mobiles : pendant au moins deux semaines, elles vont rester au nid en attendant que leur tégument durcisse et que les déchets de l'incubation soient éliminés (**Perez et Rodhain, 1977**). La quête de l'hôte pour se nourrir commence une fois ces processus terminés (**Lees, 1969**) Le repas sur l'hôte dure 3 à 7 jours et la larve gorgée se laisse tomber au sol une fois ce dernier achevé. Il s'écoule alors une période d'à peu près un mois et demi avant que la mue soit achevée et donne une nymphe de volume égal à celui de la larve gorgée (**Lamontellerie, 1965**) Le comportement de la nymphe reste très semblable à celui de la larve (**Mermod et al., 1973**). Le repas nymphal dure 3 à 6 jours, après quoi la nymphe gorgée se laisse tomber au sol. La mue n'intervient que tardivement après le repas : 2 à 5 mois sont nécessaires, Cette période de latence varie selon l'époque de l'année à laquelle la nymphe se gorgée (**Perez et Rodhain, 1977**).

### C- Distribution

*Ixodes ricinus* est une tique exophile, qui se rencontre en milieux ouverts. Elle est peu thermophile et très hygrophile. Le biotope de prédilection varie en fonction de l'hygrométrie locale : en climat très humide, on la trouve dans les zones ouvertes de landes ou de pâturages tandis qu'en climat méso humide, (France, Europe centrale) elle recherche l'humidité sous couvert forestier ou le long des haies, buissons, bosquets dans les prairies. (**Perez-eid, 2007**). *Ixodes ricinus* est une espèce très représentée en Europe. On la trouve en effet en Europe Occidentale (jusqu'en Irlande, Angleterre et en Scandinavie), en Europe du Sud (jusqu'au Portugal), en Europe Centrale (jusqu'au Nord de l'Iran) et en Afrique du Nord (Algérie et Maroc). (**Bourdeau, 1993b**). On peut la rencontrer dans de nombreux biotopes (haies, bosquets, landes, lisières des forêts de feuillus, pâtures). On la trouve partout, à l'exception

des zones d'altitude (au-dessus de 1300-1500m) et des biotopes secs méditerranéens. Plus généralement, on va trouver de fortes populations d'*Ixodes ricinus* dans les climats frais et humides. (Perez-eid, 2007).

#### D- Hôtes et activité saisonnière

Les larves d'*Ixodes ricinus* se nourrissent à 90% sur des rongeurs et insectivores. Leur activité, serait maximale en Juillet et Août (période d'activité des hôtes) (Bourdeau, 1993b).

En ce qui concerne les nymphes, leur activité dépend des conditions hygrométriques. Elles se nourriront plutôt sur les mêmes rongeurs que les larves en milieu sec tandis qu'elles auront plus tendance à infester des animaux de plus grande taille en milieu humide. Ainsi, les animaux hôtes peuvent être de natures très variées : moutons, rongeurs, écureuils, hérissons, oiseaux, lézards, lièvres. (Bourdeau, 1993b) Les adultes quant à eux parasitent plutôt les animaux de grande taille : cervidés, sangliers, bovins, ovins, carnivores et l'homme... Leur pic d'activité varie selon la latitude, la plupart des adultes ont une activité saisonnière de printemps (mai-juin) et une autre population est active en automne (septembre). (Bourdeau, 1993b).

#### C- Importance vétérinaire

*Ixodes ricinus* est une tique abondante et fréquente, elle peut être vecteur de plusieurs maladies chez les bovins, notamment la maladie de Lyme (*Borrelia* spp.), la piroplasmose (*Babesia divergens*), l'éhrlichiose granulocytaire (*Anaplasma phagocytophilum*), l'anaplasmosse (*Anaplasma marginale*), la fièvre Q (*Coxiella burnetii*). (Chauvet et L'hostis, 2005). En Afrique du Nord, *Ixodes ricinus* est un vecteur principalement de *Borrelia lusitaniae* et *Borrelia garinii*. De plus, en Tunisie, elle est également un vecteur de *Babesia divergens* causant la babésiose bovine (Walker *et al.*, 2014).

## II.1- Le stress oxydatif

L'organisme vivant dispose d'un système équilibré dans lequel les propriétés antioxydantes coexistent avec des entités pro oxydantes afin de réguler l'état redox intracellulaire. Cependant, une fois cet équilibre physiologique rompu en faveur de l'état prooxydant, due soit à une défense antioxydante défailante, soit à un état pro-oxydatif accru, défini comme un déséquilibre délétère aux différents composants de l'organisme et connue sous le terme du stress oxydatif ou stress oxydant (Aitken et Baker, 2006) (fig.10). Les prooxydants en concentrations élevées, deviennent hautement cytotoxiques et engendrent de sérieuses altérations aux cellules pouvant mener à la nécrose (mort cellulaire) (Zou *et al.*, 2008).

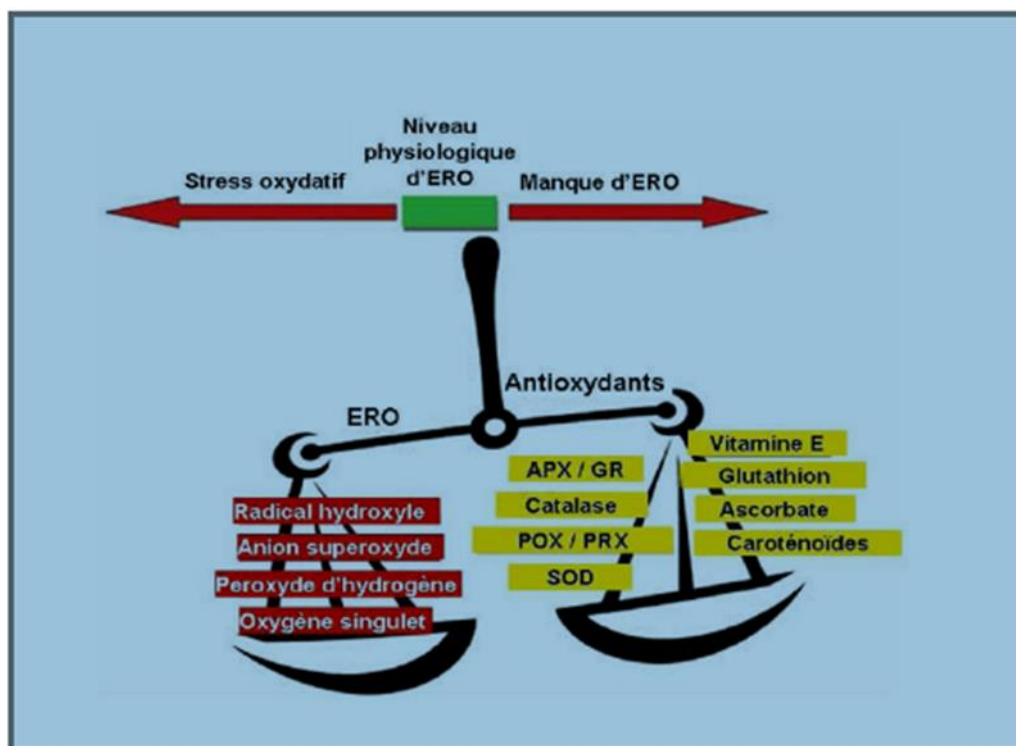


Figure 10 : Schématisation de la balance entre les espèces réactive de l'oxygène (ROS) et les antioxydants (Pourrut, 2008)

### II.1.1- Les radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique (atome, molécule et ion), qui possède un électron célibataire lui conférant une réactivité vis-à-vis d'autres molécules en leur arrachant

un électron (Lushchak, 2014) et en les transformant à leur tour en molécules radicalaires (Miranda-Vilela *et al.*, 2010).

### II.1.2- Les principaux radicaux libres

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (NOS) sont des termes utilisés collectivement pour l'ensemble des radicaux libres (Pham-huy et Pham-huy, 2008).

#### II.1.2.1- Les ROS

Les ROS sont représentées par l'ion d'hydroxyle, superoxyde, oxyde nitrique, peroxyde et par les non radicaux : l'ozone, l'oxygène simple, et le peroxyde d'hydrogène. (Agarwal et Prabakaran, 2005)

✓ **L'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)** : est principalement produit par la mitochondrie à partir de l'O<sub>2</sub>. Il peut se dismuter spontanément ou être catalysé par des ions ferreux en peroxyde d'hydrogène. (Sheng *et al.*, 2014)

✓ **Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)** : n'est pas un radical libre, puisqu'il ne possède pas d'électron libre. Cependant, il fait partie des dérivés actifs de l'oxygène. En présence de métaux, il est capable de générer le radical hydroxyle. Le peroxyde d'hydrogène peut oxyder directement les composés biologiques notamment les protéines, en particulier les résidus cystéines et ainsi former des ponts disulfures. (Bretón-Romero et Lamas, 2014).

✓ **L'ion hydroxyle (OH<sup>°</sup>)** : est produit principalement à partir de l'anion superoxyde ou du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferreux. C'est le radical le plus toxique et le plus réactif. Il peut oxyder tous les acides aminés mais il est plus réactif avec les acides aminés soufrés et aromatiques (Davies, 2005).

#### II.1.2.2- Les NOS

Les espèces réactives d'azote (monoxyde d'azote (NO<sup>°</sup>), peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>), le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub><sup>°</sup>), etc.) sont des radicaux libres d'azote et elles sont considérées comme une sous-classe des ROS (Sikka, 2001).

### II.1.3- Mécanisme de production des radicaux libres

La production des radicaux libres peut être d'origine endogène : pendant le métabolisme normal, principalement lors des réactions de détoxifications au niveau de la chaîne mitochondriale de transport d'électron, ainsi que par l'activité de la NADPH oxydase et de la xanthine oxydase. Ils peuvent également avoir une origine exogène tels que les radiations, les métaux toxiques, les fumées de combustion, les médicaments, etc... (Young et Woodside, 2001). Les radicaux libres sont connus essentiellement pour leurs effets délétères, mais ils sont également indispensables pour le fonctionnement des organismes à des basses

concentrations, Leur implication dans la contraction des fibres musculaires (Close *et al.*, 2005), la favorisation à l'ouverture des canaux calciques (Favero *et al.*, 1995) et Leur implication dans les réactions immunitaires (Favier, 2003).

#### II.1.4- Les différentes cibles des radicaux libres

✓ Les lipides, et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée du radical hydroxyle (Favier, 2003).

✓ La base guanine est principalement touchée par les phénomènes d'oxydation de l'ADN. Cette dernière réagit avec le radical hydroxyle pour former du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OH-dG), qu'est à son tour s'apparie avec l'adénine au lieu de la cytosine, ce qui induit des mutations au sein de l'ADN (Haleng *et al.*, 2007).

✓ Tous les acides aminés peuvent être oxydés par les ROS, Les acides aminés soufrés (cystéine et méthionine) et aromatiques (tyrosine et tryptophane) sont les plus sensibles à l'oxydation par conséquence une dénaturation des enzymes (fig.11) (Davies, 2005).

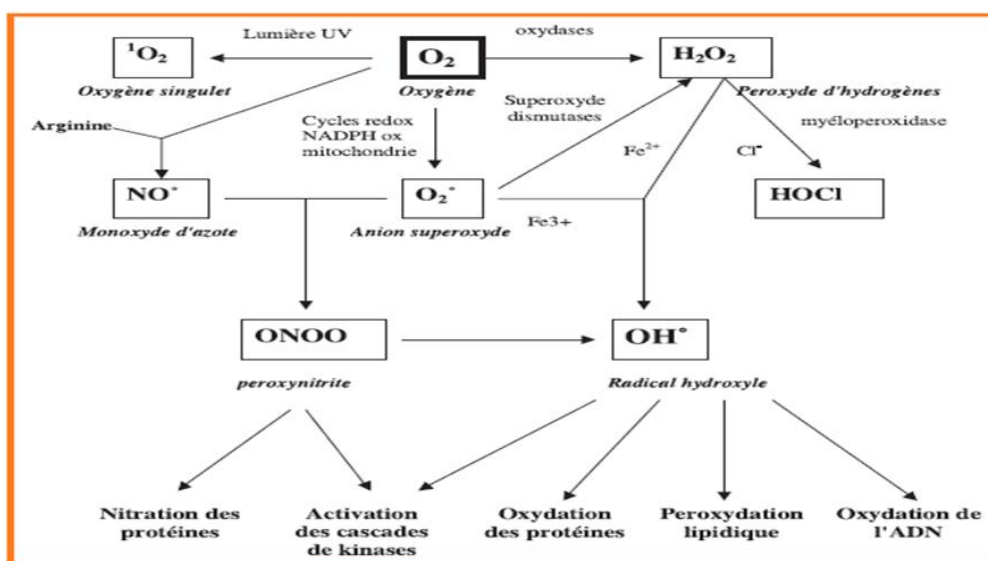


Figure 11 : Origines et différentes cibles des radicaux libres en biologie (Favier, 2003)

##### II.1.4.1-La peroxydation lipidique (TBRS)

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée de l'attaque radicalaire. Pour le spermatozoïde, à l'inverse des autres cellules, il présente une composition lipidique très riche en acides gras polyinsaturés (AGPI). Ces derniers sont particulièrement sensibles au stress oxydatif plus que d'autres cibles du fait de leur grande réactivité avec les ROS (Valko *et al.*, 2006). Lorsque les niveaux de ROS sont trop élevés, les

AGPI sont entraînés dans une réaction en chaîne d'oxydation aboutissant à la peroxydation des lipides (**Jones et Mann, 1977**). A la fin de cette cascade de réaction chimique, résulte la formation de molécules, comme le malondialdéhyde (MDA), qui est le produit final de la peroxydation lipidique. Ces produits nuisibles aux cellules, peuvent former un composé fluorescent après leur interaction avec l'acide thiobarbiturique, attribuant le nom du test de mesure des MDA de TBARS (substance réagissant avec l'acide thiobarbiturique) (**Michel et al., 2008**).

#### **II.1.4.2- L'oxydation des protéines et des acides aminés**

L'évaluation des taux de protéines carbonylées comme un indicateur de modification oxydative des protéines est une technique très répandue dans le domaine de la recherche sur les radicaux libres. Il semble que le dosage des protéines carbonylées soit l'approche la plus convenable et leurs taux peuvent être déterminés avec du dinitrophenylhydrazine (**Lenz et al., 1989**). Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (**Beckman et Ames, 1998**). La nitration des protéines par le peroxy-nitrite se traduit par l'inactivation de nombreuses enzymes telles que la Mn-superoxyde dismutase (**Grune et al., 1998**). On peut également observer une oxydation des chaînes latérales des acides aminés, notamment de la cystéine et de la méthionine, avec formation de ponts disulfures. Les acides aminés et protéines peuvent subir d'autres modifications d'une façon indirecte comme la glyco-oxydation et la lipo-oxydation. Certains acides aminés comme la phénylalanine et la tyrosine peuvent subir un processus d'hydroxylation qui génère la formation d'ortho- et de méta-tyrosine (**Davies et al., 1999**).

#### **II.1.4.3- L'oxydation des acides nucléiques**

L'oxydation de l'ADN est un autre résultat de la présence des ROS dans la cellule. Ce type de dégât est très grave pour les fonctions cellulaires, car il peut engendrer des mutations. Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation (**Valko et al., 2006**). Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN (**Beckman et Ames, 1998**). L'attaque radicalaire des protéines, qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases. Les lésions non réparées vont perturber les mécanismes de réplication de l'ADN et entraîner soit des erreurs de lecture et de synthèse par des ADN polymérases translésionnelles

infidèles aboutissant à une mutation ponctuelle dans le génome, ou une impossibilité de copie de l'ADN qui aboutira à la mise en route du suicide programmé des cellules par l'apoptose (Favier, 2003).

### II.1.5-Les antioxydants

Les radicaux libres sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre Organisme. Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes Antioxydants. Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou Non-enzymatiques (Dröge, 2002).

#### II.1.5.1- Les antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques (la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathionne Peroxydase et la glutathion reductase) sont considérés comme la première ligne de défense de Notre organisme contre les ROS (Garait, 2006).

##### II.1.5.1.1- Superoxyde dismutase (SOD)

SOD est l'enzyme la plus importante dans la défense contre le stress oxydatif elle catalyse la dismutation de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Il existe 3 espèces dans cette catégorie d'enzyme : la Cu/ Zn- SOD (forme cytosolique), Mn-SOD (forme mitochondriale) et la SOD extracellulaire (Buldak *et al.*, 2014).

##### II.1.5.1.2- La catalase

D'après Kodydková *et al.*, 2014 la catalase est particulièrement présente dans les érythrocytes, le foie et parfois les reins et plus particulièrement au niveau des peroxysomes (Elle catalyse le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour former l'H<sub>2</sub>O et l'O<sub>2</sub>).

##### II.1.5.1.3- La glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase (GR)

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub>. Lors de cette réaction deux molécules de Glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (Mates *et al.*, 1999). Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique (Mates *et al.*, 1999 ; Nomura *et al.*, 2000).

La glutathion réductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration Cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la

GPx maintienne sa fonction. Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries (**Garait, 2006**).

### **II.1.5.2- Systèmes antioxydants non enzymatiques**

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas Synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie D'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le Cytochrome c et les vitamines E et C (**Garait, 2006**).

#### **II.1.5.2.1-Vitamine E et vitamine C**

Les vitamines E ( $\alpha$ -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être des plus importants dans la lutte contre le stress oxydant. La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique (**Evans, 2000 ; Packer et al., 1997**). La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l' $O_2^{\bullet-}$  et l' $OH^{\bullet}$ . Elle peut aussi réduire le radical  $\alpha$ -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (**Evans, 2000**).

#### **II.1.5.2.2- Glutathion**

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par le glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi Réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de Peroxydation lipidique (**Power et Lennon, 1999**). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d' $H_2O_2$  est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (**Ji et al., 1992**).

#### **II.1.5.2.3- Oligoéléments**

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des Métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes Requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (**Haleng et al., 2007**).

#### **II.1.5.2.4- Ubiquinones et cytochrome c**

Les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouent un rôle fondamental dans la production de ROS. Inversement, il a pu être défini que la forme "ubiquinol" agissait comme



antioxydant (**Power et Lennon, 1999**). L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxy. L'ubiquinone est également impliquée dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS (**Packer *et al.*, 1997**). Le cytochrome c présent dans l'espace intermembranaire a un rôle de détoxification en captant l'électron libre d'O<sub>2</sub>•- produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe formant du cytochrome c oxydé et de l'H<sub>2</sub>O (**Skulachev, 1998**).

### III- Les moyens de lutte contre les ectoparasites des animaux domestiques

Le combat contre un parasite nécessite une bonne connaissance de son mode de vie, afin de déterminer le meilleur moyen et le meilleur moment pour agir. Connaître les tiques et leur mode de vie, puis identifier les problèmes que posent ces parasites seront la base de la lutte (**Péter et Brossard, 1998**).

#### III.1- Chez l'Homme

Lors d'un séjour en forêt les répulsifs cutanés peuvent être utilisés comme le diéthyltoluamide (DEET). Le port de vêtements couvrants et clairs est recommandé. L'imprégnation vestimentaire par un insecticide peut être une alternative. La recherche et l'ablation des tiques doivent être impératives dans les 24 heures qui suivent le séjour en zone forestière. Si la tique est encore fixée, l'extirpation doit être rapide et réalisée avec un « tire tique » (**Boulanger, 2015**).

#### III.2- Chez l'animal

Le recours aux acaricides est fréquent notamment pour les animaux de compagnie (colliers anti-tiques). Pour les animaux de rente, il est possible de limiter les expositions aux piqûres de tiques par la rotation, pâturage, le détiqage manuel et l'utilisation de bain d'acaricide (**Boulanger et Stachurski, 2016**). Le contrôle des populations de certains hôtes indispensables aux cycles de développement des tiques est également étudié (**Kilpatrick et al., 2014**). Des vaccins existent en médecine vétérinaire contre la *babésiose* et la *borréliose* de Lyme mais la protection est incomplète. Les recherches actuelles sur un vaccin, anti-tiques se poursuivent mais aucun ne montre une réelle efficacité sur le terrain (**De La Fuente et Kocan 2014**).

##### III.2.1- Méthodes de contrôle des tiques

Le traitement et la prévention, des infestations des carnivores par les ectoparasites, insectes ou acariens, reposent sur l'utilisation, ponctuelle ou régulière, des antiparasitaires externes (**Bloomquist, 2002**). Même si les insecticides demeurent les moyens de lutte contre les ectoparasites des animaux actuellement les plus utilisés du fait de leur efficacité, de leur coût et de leur facilité d'emploi, d'autres techniques de lutte non chimiques, offensives ou défensives, sont expérimentées et quelques-unes sont actuellement appliquées. Ces méthodes ont pour objet d'empêcher le développement de l'insecte ou de l'acarien par une action directe ou indirecte sur sa natalité ou sa mortalité sans faire appel aux insecticides (**Cuisance et al., 1994**) :

### III.2.1.1- Lutte écologique

La rencontre d'une tique et de son hôte semble être un événement fortuit. C'est en fait le résultat de processus complexes dépendant de la biologie propre de l'hôte et du parasite, mais aussi des caractéristiques du climat et des pâturages où ils cohabitent (**Bernard, 1986**). Les méthodes agronomiques de lutte vont consister à gérer la rencontre entre un hôte attractif d'une part et une tique pourvue des récepteurs et des capacités de locomotion pour le repérer et l'atteindre, d'autre part. Il est possible d'influer sur les facteurs agissant sur les probabilités de contact hôte parasite :

- ✓ En modulant la charge en hôtes-proies.
- ✓ En diminuant la population de parasites notamment en altérant ses chances de Survie.
- ✓ En évitant la présence simultanée de l'hôte et de la tique en un même lieu lorsque leurs phases d'activité - ou pour la tique, de réceptivité aux stimuli de l'hôte -coïncident,
- ✓ En évitant le détachement des tiques dans les zones fréquentées par les hôtes (**Cuisance et al., 1994**).

L'établissement puis la persistance de populations d'ectoparasites pourrait être évitées en pratiquant une rotation des pâturages. La construction de clôtures réduirait l'introduction de ces parasites par les animaux sauvages. L'utilisation de phéromones d'agrégation pourrait aussi être envisagée dans des sortes de "trappes à tiques" (**Hoogstraal et Aeschlimann, 1982**)

### III.2.1.2- Lutte immunologique

Il existe deux stratégies à suivre dans le développement de vaccins contre les tiques :

- ✓ L'une consiste à mimer la résistance acquise. Dont le but est de caractériser, d'isoler et de vacciner avec des antigènes protecteurs des glandes salivaires contre lesquels l'hôte s'immunise naturellement durant une infestation, Le niveau de protection obtenu est rarement supérieur à la résistance acquise par les animaux pluri infestés (**Nyindo et al., 1989**).

- ✓ Il a été décrit comment un vaccin visant à protéger les animaux contre l'infestation par *R. microplus* et contenant un antigène du tube digestif dénommé Bm86 avait été développé en Australie et à Cuba (**Willadsen et al., 1989**). Ce dernier vaccin a été également commercialisé en Amérique latine, mais son efficacité est très variable en fonction des zones géographiques concernées, c'est-à-dire en fonction des populations de *R. microplus* présentes (**De La fuente et Kogan, 2014**). Le vaccin n'empêche pas la fixation des tiques, mais entraîne une réduction du nombre et du poids des femelles gorgées, ainsi qu'une diminution importante du poids d'œufs viables pondus. Il ne protège donc pas les animaux vaccinés, mais diminue l'infestation des pâturages en réduisant les capacités reproductives des femelles. C'est une lutte à moyen terme, dont les effets se font sentir non pas sur la première génération de tiques infestant les

animaux après la pause hivernale, mais sur les générations ultérieures, dérivant de cette première cohorte. De plus, l'action du vaccin est de courte durée et des rappels doivent être régulièrement faits (**Boulangier et Stachurski, 2016**).

### III.2.1.3- Lutte génétique

Deux méthodes sont théoriquement disponibles. L'une fait appel à la technique des mâles artificiellement stérilisés et relâchés dans la nature, l'autre à celle des hybrides stériles issus du croisement naturel entre deux espèces proches (**Cuisance et al., 1994**)

#### ✓ Technique du mâle stérile

Le succès de la campagne d'éradication de la lucilie bouchère aux Etats-Unis d'Amérique a contribué à la réputation de cette méthode qui n'est cependant pas transposable avec des résultats aussi déterminants à toutes les pestes agronomiques et vétérinaires. De nombreux auteurs ont tenté des essais sur des tiques, en particulier sur celles du genre *Amblyomma* dont les mâles restent fixés longtemps sur l'hôte où ils s'accouplent successivement à de nombreuses femelles. Cette particularité biologique fait de ces tiques de bonnes candidates à des techniques de lutte par stérilisation (**Drummond et al., 1966**). La dose stérilisante non létale pour *A. variegatum* (**Beuthner, 1975**) et *A. americanum* (**Darrow et al., 1976**). Cependant, la relative difficulté d'élever des tiques en masse et à bon marché, ainsi que leur mobilité quasi nulle obligeant à les disséminer dans tous les foyers d'infestation, jointes aux effets pathogènes des tiques stériles elles-mêmes, puisqu'il faut 10 fois plus de mâles stériles que de mâles sauvages pour que la méthode soit efficace (**Spickett, 1978**).

#### ✓ Technique des hybrides inféconds

Il a été montré que les hybrides de *B. microplus* et *B. annulatus* étaient stériles quelle que soit la combinaison parentale, permettant de penser que cette technique pourrait être utilisée pour éradiquer des foyers d'infestation (**Osburn et Knipling, 1982**).

D'autres hybrides stériles ont été produits expérimentalement ou observés dans la nature entre espèces parapatriques : *Amblyomma variegatum* et *Amblyomma hebraeum* (**Rechav et al., 1982**), *Rhipicephalus zambeziensis* et *Rhipicephalus appendiculatus* (**Walker et al., 1981**). Selon **Sutherst (1987)**, cette méthode peut être efficace si la proportion relative de l'espèce introduite est élevée. Le maintien de l'équilibre est cependant très aléatoire et son rupteur peut conduire à l'élimination de l'espèce résidante par l'espèce introduite, ce qui ne ferait que déplacer le problème.

Il existe une situation dans laquelle le principe de la lutte par ce biais pourrait être envisagé : dans une population fermée comportant une espèce, l'adjonction de mâles d'une autre espèce (et de mâles seuls, ce qui rend cette technique irréaliste, voire très risquée) sexuellement plus

compétitifs que les mâles de l'espèce présente pourraient conduire par hybridation à une extinction de la population cible (**Cuisance et al., 1994**).

#### III.2.1.4- Lutte mécanique

Les tiques sont attirées par le CO<sub>2</sub> émis par leur hôte (**Norval et al., 1989**). Certaines espèces de tiques des herbivores produisent des phéromones d'agrégation-fixation (**Schoni et al., 1984**). Utilisant les composants phénoménaux, plusieurs auteurs ont tenté de mettre au point des pièges pour attirer les tiques sur le sol ou sur les animaux (**Norval et al., 1991, Norval et al., 1988, 97 ; Yunker et al., 1992**).

Pour des pièges au sol, la difficulté est de maintenir une source artificielle émettrice de CO<sub>2</sub>. Par ailleurs, la distance d'action des phéromones est faible (quelques mètres au maximum), rendant hypothétiques les utilisations pratiques de tels dispositifs pour l'assainissement des prairies (**Cuisance, 1994**)

#### III.2.1.5- Lutte biologique

Les espoirs placés dans ces méthodes se heurtent pour le moment à de grandes difficultés de mise en œuvre pratique. En effet, pour pouvoir réduire de façon significative le nombre de tiques dans l'environnement, il conviendrait de traiter d'importantes surfaces de forêts, prairies ou savanes puisque les grands mammifères sauvages ou les bovins élevés en système extensif se déplacent journallement sur plusieurs kilomètres et des dizaines, voire des centaines d'hectares. Or, élever de telles quantités de prédateurs, de parasitoïdes ou de pathogènes pose de nombreux problèmes, auxquels s'ajoutent les risques pour les espèces non-cibles et parfois les difficultés pour identifier des modes de traitement permettant aux pathogènes ou aux prédateurs de conserver leur efficacité (**Boulanger et Stachurski, 2016**)

##### ✓ Les Prédateurs

Il existe peu de prédateurs naturels se nourrissant électivement de tiques. C'est toutefois le cas des pique-bœufs, oiseaux africains du genre *Buphagus*, qui peuvent consommer journallement jusqu'à 15 grammes de tiques chacun (**Bezuidenhout et Stutterheim, 1980**). Certains arthropodes, comme les araignées et les fourmis, peuvent être des prédateurs de tiques, plusieurs zones du sud des États-Unis ou d'Australie étant réputées indemnes de tiques du fait de l'action prédatrice de ces animaux (**Ginsberg et Stafford III, 2005**). Fourmis et araignées sont également des prédateurs efficaces d'*A. variegatum* en Afrique, bien que leur action soit très localisée (**Stachurski et al., 2010**). Cependant, la capacité des prédateurs à contrôler des populations de tiques n'a pas encore été réellement évaluée (**Boulanger et Stachurski, 2016**).

##### ✓ Les parasitoïdes

Certains parasitoïdes hyménoptères du genre *Ixodiphagus* sont connus depuis très longtemps pour être des destructeurs naturels de tiques (les femelles pondent dans les tiques gorgées). Des premiers essais de lutte ont ainsi été conduits aux États-Unis dans les années 1920 par lâchers ciblés de guêpes *I. hookeri*. Les résultats ont été très mitigés sur les populations de *Dermacentor variabilis* (Ginsberg, 2014). De fait, le réel impact de ces parasitoïdes dans le contrôle naturel des tiques reste discuté (Stafford *et al.*, 1996).

#### ✓ Les pathogènes

Des bactéries sont susceptibles d'être pathogènes pour les tiques, comme *Proteus mirabilis* vis-à-vis de *Dermacentor. andersoni* ou *Cedecea lepagei* vis-à-vis de *Rhipicephalus. microplus*, mais leurs effets précis sur les tiques n'ont pas été caractérisés. *Bacillus thuringiensis*, une bactérie du sol utilisée en routine comme pesticide, tue normalement les insectes par ingestion et atteinte de leur intestin. Un même effet létal a été décrit chez les tiques, mais le mécanisme de toxicité n'a pas été élucidé (Ginsberg, 2014). Les champignons entomopathogènes *Metarhizium anisopliae* et *Beauveria bassiana* peuvent également être létaux pour les tiques en se multipliant sur leur cuticule. Cependant, les conditions environnementales permettant une bonne germination des spores sont strictes et ne sont pas souvent rencontrées dans l'environnement naturel des tiques (Ginsberg, 2014). D'autre part, l'épandage de spores de champignons dans la nature n'est pas sans poser des problèmes environnementaux et de santé publique. Les nématodes entomopathogènes de la famille des *Steinernematidae* et des *Heterorhabditidae* peuvent infecter des tiques. Ils ciblent principalement les stases adultes, notamment les femelles gorgées, chez qui ils pénètrent par le pore génital. Leur efficacité au laboratoire est démontrée, mais leur application dans l'environnement est plus problématique parce qu'ils nécessitent une température d'au moins 20 °C (Zhioua *et al.*, 1995) et que la composition du sol (en l'occurrence, la présence de fortes concentrations de fumier) peut diminuer leur activité (Ginsberg, 2014).

### III.2.2- Etude des antiparasitaires externes utilisés pour les carnivores domestiques

Le traitement et la prévention, des infestations des carnivores par les ectoparasites insectes ou acariens, reposent sur l'utilisation, ponctuelle ou régulière, des antiparasitaires externes (Bloomquist 2002). L'usage inconsidéré de ces substances pose des problèmes importants (apparition de Souches de tiques résistantes, pollution, coût, etc... (Péter et Brossard, 1998).

Les antiparasitaires externes, appelés encore les ecto-parasitocides, sont présentés sous des formulations chimiques diverses. Les acaricides et insecticides qui constituent cette classe pharmacologique majeure sont nombreux. Ils appartiennent à des familles chimiques variées doués de mécanismes d'actions très divers (**Ben youssef et Hadiji, 2011**).

### **III.2.2.1- Les familles insecticides-acaricides**

La plupart des antiparasitaires externes utilisés en médecine vétérinaire, sont des produits artificiels issus de la synthèse organique (**Ben youssef et Hadiji, 2011**). Les insecticides ou acaricides sont inclus dans l'ensemble des molécules à activité neurotoxique, à côté desquelles peuvent être classés des principes actifs à actions diverses ainsi que le groupe des régulateurs de croissance des arthropodes ou IGR (Inhibiteurs de l'enzyme chitine synthétase et analogues (**Beugnet, 2004**)).

#### **III.2.2.1.1- Groupe des neurotoxiques**

##### **III.2.2.1.1.1- Les Organochlorés**

Les organochlorés sont parmi les plus anciens insecticides-acaricides qui ont une action inhibitrice du GABA (acide gamma aminobutyrique) et une action stimulante de l'ouverture des canaux de sodium (**Beugnet, 2004**). Le GABA est un neuromédiateur qui a un effet inhibiteur de l'activité musculaire chez les insectes et les acariens, Sa stimulation entraîne l'ouverture des canaux chlore des neurones (**Beugnet, 2004**). Les organochlorés ont un spectre d'activité large, agissant à la fois sur les insectes et les acariens. Ces molécules ne sont pas dénuées de toxicité et sont proscrites chez le chat ou le cheval. Du fait d'une grande persistance dans l'environnement, d'effets sur les arthropodes non parasites et de la possibilité de stockage dans la graisse des mammifères ou des oiseaux avec certains effets neurohormonaux (**Beugnet, 2004**).

##### **III.2.2.1.1.2- Les organophosphorés et carbamates anticholinestérasiques**

Les insecticides organophosphorés et les insecticides carbamates sont des inhibiteurs de cholinestérases Ils ont remplacé les pesticides organochlorés puisqu'ils possèdent des propriétés insecticides importantes, persistent peu dans l'environnement et n'ont pas tendance à s'accumuler dans la chaîne alimentaire.

Les organophosphorés sont des esters, des amides ou des dérivés thiols des acides phosphoriques qui possèdent une structure chimique générale assez similaire (**Temple et Smith, 1996**). Plus d'une centaine d'organophosphorés sont connus et, leur degré de toxicité varie de modérément à hautement toxique selon la matière active qui les compose (**Mrad, 2011**).

## A- Importance

Les organophosphorés constituent une grande classe de substances chimiques organiques avec plus de 50 000 représentants. Toutefois, seulement une centaine de principes actifs organophosphorés sont vendus sur le marché sous forme de milliers de spécialités. On leur connaît de multiples usages : insecticides, rodenticides, nématocides, herbicides, gaz de guerre, additifs dans certains produits de plastique et de pétrole...etc. Aujourd'hui, ces produits sont principalement utilisés comme insecticides sur les plantes, chez les animaux et l'homme. L'intérêt du groupe tient à la fois à son activité puissante, sa faible rémanence dans l'environnement et au coût modéré des molécules (**Mrad, 2011**).

## B- Propriétés physico chimiques

Les organophosphorés et les carbamates sont liposolubles, volatils et instables chimiquement. Ces trois propriétés ont une conséquence directe sur leur pharmacocinétique et leur potentiel toxique (**Berny, 2005**).

✓ **La liposolubilité** : Ils pénètrent les barrières biologiques facilement et présentent une affinité élevée pour les tissus ou les sécrétions riches en lipides tels que le système nerveux, le foie, le tissu adipeux et le lait.

✓ **La volatilité** : ce sont des substances assez volatiles, d'où leur danger par inhalation ; cette volatilité contribue à leur forte dispersion dans l'environnement.

✓ **L'instabilité chimique** ; comme tous les esters, ils sont très sensibles aux hydrolyses et donc instables. Ils sont particulièrement sensibles aux attaques nucléophiles et donc aux hydrolyses en milieu alcalin et aux hydrolyses enzymatiques ; les métabolites issus de leur dégradation ont parfois une activité plus forte en raison d'une activation métabolique.

## C- Modes d'action et activité antiparasitaire

Les organophosphorés et les carbamates inhibent de nombreuses estérases, notamment :

✓ L'acétylcholinestérase, l'enzyme chargée de la dégradation de l'acétylcholine libérée aux synapses du système nerveux parasymphatique.

✓ Les pseudos cholinestérases localisés dans les hématies chez les bovins, dans le plasma et le foie chez le cheval et le chien.

✓ La carboxyestérase.

Il en résulte chez le parasite principalement l'accumulation de l'acétylcholine qui n'est pas dégradée et qui exerce alors ses propres effets toxiques, d'où l'action antiparasitaire (**Mrad, 2011**). Le développement du système nerveux des insectes est plus développé chez les adultes que des larves ce qui explique l'action adulticide 2,5 fois plus prononcée que l'action larvicide.



Du fait de ce mécanisme d'action sur le système nerveux des parasites, les organophosphorés et les carbamates n'ont bien sûr aucune action ovicide (**Puyt, 2010**).

#### **D- Toxicité**

Les organophosphorés sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires, sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement avec une fréquence avoisinant trois millions d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an (**Eddleston et Phillips, 2004 ; Eddleston et al., 2008 ; Worek et al., 2005**).

Les organophosphorés n'ont pas tendance à persister ou à s'accumuler dans l'environnement. Cependant leur toxicité aiguë est à prendre en considération en ce qui concerne les animaux terrestres non cibles et les organismes aquatiques. En dehors de leurs formes galéniques particulières, n'ont pas une grande rémanence (de l'ordre de quelques jours), par conséquent ils n'ont pas le risque d'engendrer des résidus dans l'organisme des animaux traités. Ils ne sont pas dénués de toxicité (activité de type parasymphomimétique) chez les mammifères et il faudra veiller à éviter tout surdosage ou ingestion accidentelle, pour les colliers par exemple (**Beugnet, 2004**).

#### **III.2.2.1.1.3- Formamidines : L'amitrazé**

##### **A- Définition**

L'amitrazé est un acaricide du groupe des formamidines. C'est un composé issu de l'industrie phytopharmaceutique, utilisé en agriculture contre les pucerons des arbres fruitiers. En médecine vétérinaire, il est utilisé comme antiparasitaire du bétail et des animaux domestiques en usage externe sous forme de préparation topique et de collier imprégné. Son efficacité s'opère par le biais d'un mode d'action particulier qui lui a valu le nom « d'agent détachant » ou « inhibiteur du repas » (**Laurent, 1986**).

##### **B- Pharmacocinétique**

Du fait de sa liposolubilité l'amitrazé est bien résorbée aussi bien par voie orale que transcutanée. Sa résorption parentérale est également excellente.

La substance peut être absorbée par l'organisme à travers la peau, par ingestion et par inhalation (**Guerre, 2010**) :

- ✓ A travers la peau le passage transcutané est de 5 à 10%.
- ✓ La résorption par la voie orale est à envisager, comme tout produit à usage externe, le risque de léchage est prépondérant. La molécule est hydrolysée en partie dans l'estomac et le taux de résorption est de l'ordre de 50 à 80%.

✓ Les risques d'inhalation sont faibles, toutefois une concentration dangereuse de particules en suspension dans l'air peut être atteinte rapidement par pulvérisation ou par dispersion, surtout sous forme de poudre.

### C- Activité antiparasitaire

L'amitraz agit par contact et par ingestion. Physiologiquement c'est un adrénérique, agoniste des récepteurs de l'octopamine dans la synapse excitatrice du système nerveux central des insectes. Chez les insectes l'octopamine est le principal neurotransmetteur adrénérique (équivalent la noradrénaline chez les mammifères). Par un phénomène de compétition enzymatique, l'amitraz inhibe la monoamine oxydase responsable de la dégradation des catécholamines. Il en résulte une accumulation dans l'espace synaptique de l'octopamine d'où la perturbation de la transmission synaptique (**Testud, 2001**). Cette neurotoxicité entraîne le détachement actif des tiques qui désincrudent leur hypostome et rabattent leurs chélicères pour se détacher du tégument (**Laurent, 1986**). La reproduction est également altérée, la prolificité est fortement réduite et la plupart des œufs pondus ensuite n'éclosent pas (**Beugnet, 2004**).

### D- Spectre d'action et toxicité

L'amitraz agit sur les insectes et les acariens, avec une efficacité supérieure sur ces dernières ; elle est active contre les tiques, les agents de gales, ainsi que les poux. Cette activité contre les tiques a été exploitée pour palier la chimiorésistance développée contre les organophosphorés et les pyréthriinoïdes (**Mrad, 2011**). L'amitraz a un effet agoniste alpha 2 adrénérique périphérique et central. En cas d'ingestion, il provoque (**Guerre 2010**) :

- ✓ Une dépression du système nerveux central : abattement, somnolence, trouble de la conscience, ataxie
- ✓ Une hypotension artérielle, une bradycardie
- ✓ Une hyper glycémie
- ✓ Une dépression respiratoire avec encombrement, des vomissements et de la diarrhée, une augmentation modérée des transaminases sont également possibles.

Des projections accidentelles sur la peau ou dans l'œil provoquent une irritation transitoire et modérée et des éruptions cutanées (**Mrad, 2011**), sa toxicité pour l'environnement est minime car il se dégrade rapidement dans le sol contenant de l'oxygène. Sa demi-vie est inférieure à 1 jour, il se dégrade plus rapidement dans un milieu acide que dans un milieu basique ou neutre (**Mrad, 2011**).

#### III.2.2.1.1.4- Les Phénylpyrazolés : fipronil

### A- Définition

Le fipronil est chef de file des phénylpyrazoles, développés dans le domaine phytosanitaire (Eddleston, 2007). Les phénylpyrazoles constituent une famille d'insecticides regroupant un nombre de composés qui ont en commun sur le plan structural un noyau phényle condensé avec un noyau carbonitrile pyrazole (Eddleston, 2007).

### B- Pharmacocinétique

Le fipronil est administré par la voie externe (voie transcutanée) : lorsque la préparation utilisée est présentée sous forme de spot-on ou de spray, la diffusion en profondeur du fipronil se limite aux couches cornées, à l'épiderme et aux unités pilo-sébacées. Mais il n'est jamais détecté dans les couches hypodermiques. La répartition radiale est excellente et couvre la totalité de la surface corporelle (Cochet *et al.*, 1997). La résorption par la voie digestive est possible, lorsque l'animal se lèche après une application externe, est la fraction résorbée s'élève jusqu'à 50% du produit ingéré (Mrad, 2011). L'inhalation de vapeurs de fipronil est peu probable compte tenu de la faible volatilité de la molécule. Néanmoins des risques existent notamment lors de son utilisation sous forme de spray (Afssa, 2005).

### C- Spectre d'activité et mode d'action

Le fipronil est un biocide développé dans un premier temps à l'usage domestique (lutte contre les cafards et les fourmis) et à l'usage phytosanitaire pour le traitement des sols et des semences. Par la suite développé en médecine vétérinaire pour le traitement antiparasitaire chez les animaux de compagnie, contre les insectes (poux et puces) et les acariens (agents de gales, cheylélielles, aoûtats et tiques) (Gupta, 2007 ; Beugnet, 2004). Le fipronil agit à la fois par ingestion et par contact, cette dernière voie lui confère un effet « knock down » rapide qui opère avant même que le parasite se nourrisse, d'où son intérêt dans le traitement de la DHPP (Wall et Shearer, 2001) Après la diffusion du fipronil dans les glandes sébacées du follicule pileux, celles-ci se transforment en un réservoir donnant au fipronil une longue activité résiduelle, La cible du fipronil est le récepteur GABA (acide  $\gamma$ -amino-butérique) des invertébrés. Il agit comme inhibiteur non compétitif de ce récepteur. Ainsi, il bloque les canaux à chlorures en diminuant leur fréquence d'ouverture, ce qui supprime les courants induits par le GABA, le neurotransmetteur inhibiteur majeur dans le système nerveux central des invertébrés, empêchant la régulation du flux électrique, ce qui conduit à une hyperexcitation du parasite arthropode, d'où sa mort (Ikeda et Coll, 2004).

### D- Toxicité

Les phénylpyrazoles sont dépourvus de toute toxicité, sauf chez le lapin où ils sont même contre-indiqués. Sinon leur tolérance locale et générale est exceptionnelle. Cela tiendrait aux différences des structures des récepteurs GABA-ergiques des canaux à chlorures chez les et les acariens et les insectes par rapport à ceux des mammifères (**Tingle et Coll ,2000**). La configuration des GABA-récepteurs des insectes et celle des mammifères étant différente, l'action du produit agit sélectivement, ce qui en fait un produit très sûr, avec une dose létale nettement supérieure à la dose thérapeutique. Il faut cependant noter que la toxicité observée chez les mammifères semble impliquer les interférences avec le fonctionnement normal des récepteurs GABA (**Tingle et Coll, 2000**). Les symptômes d'intoxication qu'on peut voir chez un animal de compagnie sont une irritation ou une perte de poils au point de l'application du produit, surtout chez les animaux au pelage clair, une fatigue, de l'incoordination motrice et des convulsions (**Thebault, 2005**). Chez l'homme, les nausées, les maux de têtes, les vertiges, et la fatigue de façon passagère ont été décrits chez les personnes exposées lors d'épandage de fipronil dans les champs (**Chodorowski et Anan, 2004**). Le fipronil est extrêmement toxique pour les poissons, les invertébrés aquatiques, les insectes et particulièrement les abeilles. Le fipronil-désulfinyne, métabolite du fipronil, est plus toxique que le fipronil lui-même surtout pour les oiseaux et notamment le gibier à plumes. Du fait de sa faible solubilité dans l'eau, il ne s'infiltre pas dans les nappes phréatiques (**Mrad, 2011**).

### III.2.2.1.1.5- Pyréthrine et pyréthrinoïdes

#### A- Généralités

Les pyréthrinoïdes sont les analogues synthétiques des alcaloïdes naturels (**Testud ,2001**). Les pyréthrines naturelles sont des composés extraits à l'aide de solvants des capitules floraux du pyrèthre (espèce de chrysanthème, *Chrysanthemum cinerariaefolium*, le pyrèthre de Dalmatie). Ces molécules sont des esters de l'acide chrysanthémique (pyréthrine I, jasmoline I et cinérine I) et des esters de l'acide pyréthrique (pyréthrine II, cinérine II, et jasmoline II) (**Beugnet, 2004**).

Des modifications de l'acide chrysanthémique ont conduit à l'apparition des premières pyréthrines synthétiques (alléthrine ; bioalléthrine ; tétraméthrine ; resméthrine ; bioresméthrine et la kadéthrine). Cette première génération regroupe des molécules peu photostables, vite dégradées à la lumière. Leur rémanence de quelques jours en a restreint l'utilisation à des sprays insecticides essentiellement employés dans les habitations (**Beugnet, 2004**). La seconde génération de pyréthrines (perméthrine ; cyperméthrine ; fenvalérate ; flucythrinate ; deltaméthrine ; fluméthrine et la cyfluthrine) a vu le jour dans les années 1970. Elles sont douées

d'une rémanence de plusieurs semaines sur le tégument ou dans l'environnement (**Beugnet, 2004**)

### **B- Propriétés physiques et chimiques**

Les perméthrines sont très instables et rapidement dégradées au contact de l'air, de la lumière ou de la chaleur en métabolites non toxiques mais non efficaces, ce qui interdit leur emploi phytosanitaire, limite leurs emplois thérapeutiques et oblige à les conserver dans des flacons colorés (**Hansen, 2006**). Les pyréthriinoïdes, quant à eux ont une structure et une action similaire aux substances naturelles, cependant ils présentent l'avantage d'être photo-stables (**Hansen, 2006**). Les pyréthriinoïdes sont très liposolubles, ce qui permet la préparation de solutions dans des solvants organiques ; Ce sont des substances très peu volatiles, à l'opposé des organophosphorés, ce qui limite les modes de pénétration dans l'insecte par contact ou par ingestion (**Ben youssef et Hadiji, 2010**).

### **C- Spectre d'action et mécanismes d'action toxique**

Les pyréthriinoïdes sont indiqués en thérapeutique pour la lutte contre les entomoses (mouches et moustiques, puces, poux, phlébotomes, aoûtats, varroase des abeilles) et accessoirement contre les acarioses causées par des tiques et les gales de l'oreille des lapins (**Puyt, 2014**). Les pyréthriinoïdes possèdent un large spectre d'activité sur les ectoparasites. Ils sont aussi bien insecticides qu'acaricides. Ils n'agissent que sur les insectes adultes ; du fait de ce mécanisme d'action sur le système nerveux des parasites, les pyréthriinoïdes n'ont aucune action ovicide (**Puyt, 2010**).

Les pyréthrines et pyréthriinoïdes agissent par contact ou ingestion sur les insectes et acariens. Leur mode d'action semble très proche de celui des

Organochlorés (**Beugnet, 2004**). Les pyréthriinoïdes ont une action neurotrope chez l'insecte caractérisée par une dépolarisation des centres nerveux via une interaction avec les canaux à sodium, les récepteurs GABA et ceux du glutamate aboutissant à un effet "knock down" (**Herve, 1982**). Par action sur les neurorécepteurs sensoriels, ils provoquent un réflexe de fuite en éloignant les insectes volants (effet répulsif). Chez l'insecte, le transit et la distribution dans l'organisme s'effectuent par l'hémolymphe, pour laquelle les pyréthriinoïdes présentent peu d'affinité. Ils s'accumulent particulièrement dans les zones lipophiles comme la corde nerveuse ou les corps gras (**Herve, 1982**).

### **D - Toxicité**

L'utilisation de la perméthrine et d'autres pyréthriinoïdes à des fins vétérinaires ou médicales, telle que l'utilisation des shampooings, des solutions ou des vaporisateurs contre les ectoparasites pour les traitements topiques, peut entraîner une exposition aiguë par voie cutanée,

orale et respiratoire plus ou moins importante (Tomizawa *et al.*, 2005). Chez les mammifères, la perméthrine et les pyréthriinoïdes en général sont relativement peu toxiques. Ceci s'explique par leurs propriétés biologiques et par leur métabolisation rapide (Dorigny, 2006). Les symptômes observés chez les animaux traités sont nerveux et se traduisent par des troubles du comportement, de l'agitation, des tremblements, des myoclonies et des convulsions. Ils peuvent être également digestifs, avec dans ce cas de l'hyper-salivation et des vomissements. Ces symptômes peuvent perdurer de quelques minutes à 48 heures (Jaussaud, 2001). Les risques pour l'environnement sont très faibles en raison de la biodégradabilité de ces substances (Mrad, 2011).

### III.2.2.1.2- Acaricides non neurotoxiques

#### III.2.2.1.2.1- Inhibiteurs de croissance (IGR, « Insect Growth Regulator ») ou de développement des arthropodes

Les régulateurs de croissance des insectes (IGR) sont des molécules interférant avec les hormones ou certaines enzymes et à l'origine d'une inhibition du bon déroulement de l'organogenèse ou de la reproduction chez les insectes et/ou les acariens. Les IGR peuvent être répartis en deux groupes (Melhorn, 2000) :

- les analogues de l'hormone juvénile.
- les inhibiteurs de la chitine synthétase

#### III.2.2.1.2.2- Les analogues de l'hormones juvénile

Sont les premières IGR à avoir été développées, ils entraînent une inhibition de la mue (Jacobs *et al.*, 1996). Ils se fixent sur ses récepteurs signalant à la larve de se maintenir à l'état larvaire, ils empêchent ainsi la mue de s'opérer, Ils touchent leurs cibles soit par ingestion ou par contact (Meola *et al.*, 2000). Ils se retrouvent dans les œufs des puces via les puces adultes ayant été en contact avec les principes actifs ou par passage direct à travers la cuticule des œufs.

La première action est une inhibition d'éclosion des œufs. Ensuite ils inhibent la dernière mue larvaire qui conduit à la formation des pupes (Jacobs *et al.*, 1996). Ces analogues sont utilisés soit dans l'environnement (sprays ou diffuseurs), soit par application sur l'animal. Dans les habitations, on utilise : fenoxycarb, Parastop diffuseur, Parastop aérosol ; méthoprène, Siphotrol spray, Siphotrol pump spray et Siphotrol fogger. Ils sont utilisés dans l'environnement, souvent associés à des insecticides classiques, en particulier des pyréthriinoïdes, et exercent une activité rémanente de plusieurs mois (3 à 6 mois) (Jacobs *et al.*, 1996). Sur l'animal, on peut utiliser la combinaison fipronil ((S)-méthoprène du Frontline Combo) L'isomère (S) est le seul actif. Ses propriétés de lipophilie et de rémanence lui

permettent d'avoir une action persistante et d'agir sur les oeufs issus de puces qui, en fin d'activité du fipronil, ne sont plus tuées en totalité et peuvent donc pondre (**Beugnet, 2004**).

En général ces analogues sont faiblement toxiques, Leurs substance peuvent avoir des effets cytotoxiques chez les mammifères uniquement à forte dose. Dans ce cas, on observe des troubles hématologiques, hépatiques résultant d'une anémie, d'un dysfonctionnement et de lésions tissulaires (**Bayoumi et al., 2003**). Selon **Mu et Leblanc (2004)** les analogues l'hormone juvénile sont très toxique pour le milieu aquatique. Ils peuvent donc occasionner des effets à long terme et est à l'origine d'une bioaccumulation dans la chaîne alimentaire (**Rajapakse et al., 2002**).

#### III.2.2.1.2.3- Les inhibiteurs de la synthèse de la chitine (Inhibiteurs de la paroi)

Ce sont des IGR qui agissent par un mode d'action non hormonal, Ils Appartiennent à la famille des benzoyl-phénylurées. (**Blagburn et al., 1995**). Ce sont des perturbateurs qui agissent en bloquant la polymérisation de la chitine, le principal constituant de la cuticule des insectes ; la cuticule est alors trop peu résistante pour la survie de l'insecte (**Pedigo, 2002**). En médecine vétérinaire, ces molécules sont utilisées dans l'environnement ou par administration à l'animal. Ils ont une activité sur les puces, mais aussi sur les acariens de maison et les blattes (**Blagburn et al., 1995**). Les inhibiteurs de synthèse de la chitine ne sont pas toxiques pour les mammifères et leur biodégradation dans l'environnement est très faible (dégradation anaérobie par diverses bactéries en acide cyanurique puis en CO<sub>2</sub> et NH<sub>3</sub>) (**Tomlin ,1997**).

### III.3- Les plantes à propriétés antiparasitaires

#### III.3.1- *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae)

##### A- Classification botanique

**Classe** : Magnoliopsida

**Ordre** : Sapindales

**Famille** : Zygophyllaceae

**Genre** : *Peganum*

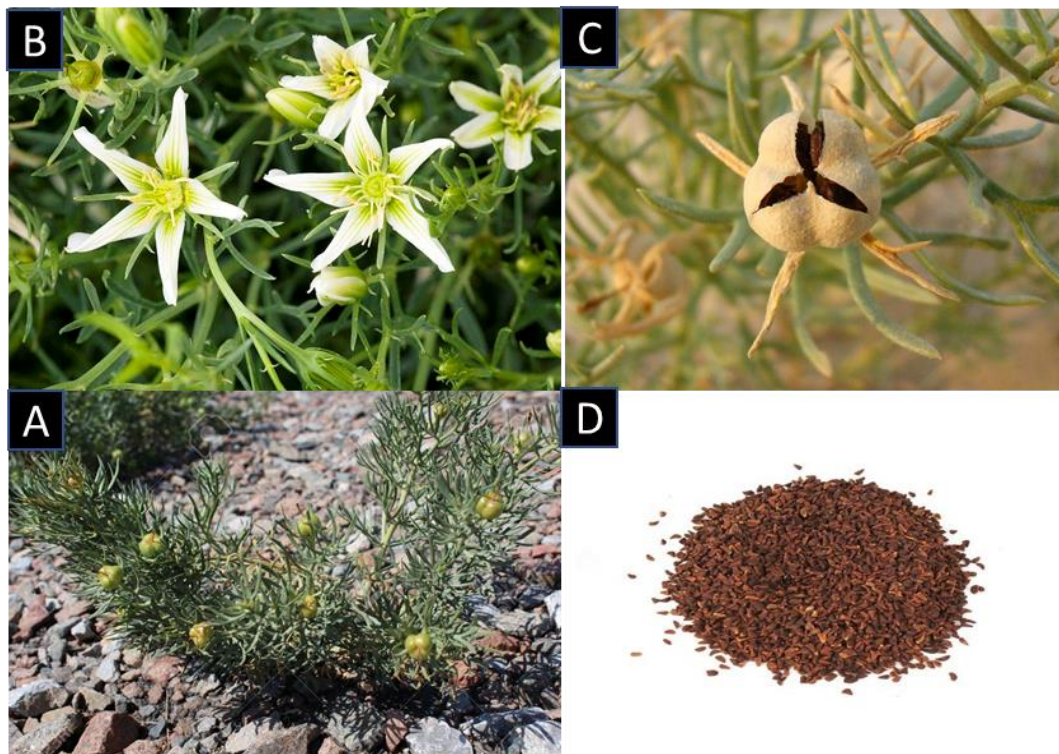
**Espèce** : *Peganum harmala* L. (**Ozenda, 1991**)

Son nom commun : Harmel, Rue de syrie, Rue sauvage, Rue verte, Pegane (**Lamchouri et al., 2000**) et Wa n'tefriwen (nom berbère).

##### B- Description

C'est une plante vivace glabre à tiges dressées pouvant atteindre 80 cm ; feuilles Multiides à lanières linéaires. Les fleurs sont blanches en étoiles, assez grandes (entre 25 et 30 mm), son Fruit est en forme de capsules plus ou moins globuleuses, à 3 loges, contenant

plusieurs graines brun-foncées (fig.12). Cette plante est très commune dans les pâturages arides, les steppes, rarement dans les montagnes (**Baba-Aissa, 2000**).



**Figure12 : Photographies de *Peganum harmala*, A) vue générale, B) fleur et feuilles, C) fruits, D) graines (Peganum+harmala&client=firefox-b-d&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj148feyKPnAhWwRBUIHbtwDxcQ\_AUoAXoECBMQAw&biw=1366&bih=654#imgdii=fF2iq0iAOpyt6M : &imgcr=4tycJi-zerMq)**

#### **D- Utilisations traditionnelles**

L'Harmel est utilisé dans le domaine thérapeutique et parfois en gastronomie comme épice (**Bakiri et al., 2016**).

✓ Les graines de *P. harmala* sont utilisées depuis longtemps comme narcotiques, antihelminthiques, antispasmodiques et dans certains cas contre les rhumatismes et l'asthme (**Siddiqui et al., 1988**).



✓ La plante a été traditionnellement employée pour traiter certains troubles de système nerveux tels que la maladie de Parkinson (**Leporatti, 2009**), en conditions psychiatriques comme la nervosité (**González et al., 2010**).

✓ Poudre de graines est un antiseptique pour cicatrifier toutes sortes de plaies (circoncision, brûlures, etc.) (**Hammiche et al., 2013**).

✓ La graine est utilisée contre le diabète, l'hypertension artérielle et les parasites intestinaux (**Hammiche et al., 2013**).

✓ La poudre de graine bouillie avec de l'huile d'Olive est utilisée pour traiter la chute et améliorer la qualité des cheveux (**Hammiche et al., 2013**).

### **E- La composition chimique et les principaux bioactifs de *Peganum harmala***

Les principes actifs et la composition chimique de *P. hamala* ont été déterminés en utilisant plusieurs techniques chromatographiques et spectroscopiques :

✓ Chromatographie liquide à haute performance (**Kartal et al., 2003**)

✓ Chromatographie phase gazeuse (GC), GC/ spectrométrie de masse (GC/MS) (**Zayed et Wink 2005**).

✓ Chromatographie sur couche mince (CCM) et densitométrie et CCM à haute performance (HPTLC) (**Pulpati et al., 2008**)

✓ Spectrophotométrie (**Hemmateenejad et al., 2006**).

Il a été démontré que la plante renferme des:(flavonoïdes (**Sharaf et al., 1997**), Anthraquinones (**Pitre et Srivastava, 1987**) et les Alcaloïdes (**kartal et al., 2003**).

#### **III.3.1.1- Les alcaloïdes de *Peganum harmala***

*Peganum harmala* est très réputée pour sa riche en alcaloïdes de type $\beta$ -carboliniques, Les plus importants sont l'Harmaline, l'Harmane, l'Harmine et le Tetrahydroxyharmine (THH). Les graines contiennent également une autre classe d'alcaloïdes, les quinazolines, dont le précurseur est l'acide anthranilique et qui sont représentés par la Péganine, le péganol, le Vasicinone et la Desoxypéganine (**Rezzagui, 2012**). Les alcaloïdes de *Peganum harmala* sont doués de propriétés toxiques. Les alcaloïdes peuvent provoquer une hypothermie permanente, des troubles respiratoires, des vomissements, des maux de ventre, des hallucinations et des convulsions (**Frison et al., 2008**).

#### **III.3.1.2- Généralités sur Les alcaloïdes $\beta$ -carbolines**

Ce sont des métabolites secondaires retrouvés principalement chez les végétaux et les champignons ainsi que chez quelques animaux, ils sont rarement libres dans la plante, ils existent sous forme de glycosides ou de sels d'acide citrique, malique, tartrique, etc.... ou sont

combinés avec les tanins. Depuis l'identification du premier alcaloïde - à savoir la morphine - à partir de l'opium.

Plus de dix mille alcaloïdes ont été isolés des plantes. Ce sont des composés relativement stables stockés dans les plantes en tant que produits obtenus selon différentes voies biosynthétiques, la plupart du temps à partir des acides aminés tels que la lysine, l'ornithine, la tyrosine et le tryptophane. Les alcaloïdes peuvent se trouver dans toutes les parties de la plante, mais selon l'espèce de la plante, ils peuvent s'accumuler uniquement dans les écorces, dans les racines, dans les feuilles, dans les graines ou dans les fruits (**Harborne et Herbert, 1995**). Le rôle des alcaloïdes dans les plantes est souvent inconnu, et leur importance dans le métabolisme de la plante n'est pas très bien définie.

Une plante peut contenir plus de cent alcaloïdes différents, mais en général leur concentration ne représente pas plus de 10% du poids sec. Plusieurs alcaloïdes sont très toxiques et offrent, par conséquent, un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes (**Mann et al., 1994**). Les alcaloïdes protègent les plantes contre les dommages provoqués par la lumière UV. Ils constituent aussi une réserve de substances capables de fournir l'azote ou d'autres fragments nécessaires au développement de la plante.

Parfois, ils n'ont pas de rôle précis et sont simplement des sous-produits du métabolisme végétal (**Bhat et al., 2005**). Souvent, ils sont très réactifs en petites quantités, leurs effets sur l'homme les plus notables concernent le système nerveux (effet hallucinogène des  $\beta$ -carbolines). Les  $\beta$ -carbolines se retrouvent chez différentes familles de plantes notamment chez les Agaricacées, les Myristicacées, les Mimosacées, les Malpighiacées, les Voniolucacées et les Zygophyllacées dont fait partie *P. harmala* (**Bruneton, 2009**).

### III.3.2- *Glaucium flavum* Crantz. (Papaveraceae)

#### A- Classification

**Classe :** Magnoliopsida

**Ordre :** Ranunculales

**Famille :** Papaveraceae

**Genre :** *Glaucium*

**Espèce :** *Glaucium flavum* Crantz.

Son nom vernaculaire est « *Cheqiq el-asfar* » ou « *Qarn el-djedyane* » (**Baba-Aissa, 2000**).

#### B- Description

*Glaucium flavum* est une plante vivace glabre ou hérissée. C'est une plante qui est robuste, rameuse, feuilles glauques, épaisses et à fleurs grandes et jaunes (fig.13). Elle renferme

une capsule allongée et tuberculeuse. (Quezèl et Santa, 1962). C'est une plante commune de la région méditerranéenne, que l'on trouve généralement dans des zones présentant une large gamme de niveaux de salinité des sols (Arafa *et al.*, 2016). Elle a des appellations communes sont glaucienne jaune, pavot cornu ou pavot jaune des sables (Quezèl et Santa, 1962).



**Figure13 : Photographies de *Glaucium flavum*, A) vue générale, B) vue générale en période de floraison, C) racines découpées et séchées**

### **C- Les effets de *Glaucium flavum***

Le *glaucium flavum* est une source riche en alcaloïdes, bien qu'ils soient associés à des effets toxiques, présentent également une forte activité pharmacologique, notamment comme agents anticancéreux (Och *et al.*, 2017). Lidder *et al.* (2008) ont signalé que l'utilisation combinée du diphénylprolinol et de la glaucine peut entraîner une toxicité cardiovasculaire. En outre, il a été signalé que les extraits d'éthanol des parties aériennes de la plante possédaient des activités analgésiques, antibactériennes, anti-inflammatoires, antifongiques et cytotoxiques (Arafa *et al.*, 2016).

### **D- Composition chimique et principaux bioactifs de *Glaucium flavum***

Les extraits éthanoliques des parties aériennes en pleine floraison, ont révélé la présence de quelques alcaloïdes mineurs, à savoir dihydropontévedrine, dihydrosanguinarine, dihydrochelerythrine et dihydrochelirubine (**Daskalova et al., 1988**). (**Arafa et al., 2016**) ont identifié plusieurs alcaloïdes de l'isoquinoléine de la classe des aporphines tels que la glaucine et la pontévedrine, oxoglaucine et de catalane qui ont été isolés à partir des parties aériennes de la plante. Tandis que **Petitto et al (2010)** ont identifié la talikmidine, isocorydine et la norisocorydine.

### **III.3.2.1- Généralités sur les alcaloïdes isoquinoléiques**

Les alcaloïdes isoquinoléiques sont des dérivés biosynthétiques de la,phénylalanine et de la tyrosine, et synthétisés dans de nombreuses espèces végétales : les Papaveraceae, les Berberidaceae et d'autres familles. Ils possèdent de différentes propriétés pharmacologiques comme anti-inflammatoires, antitumorales et antibactériennes (**Cui et al., 2006**). *G. flavum* est riche en alcaloïdes isoquinoléiques, en particulier en aporphines et en benzo[c]phénanthridines. Elle contient aussi d'autres alcaloïdes isoquinoléiques à savoir : les protoberbérines et les protopines (**Daskalova et al., 1988**).

La biosynthèse des alcaloïdes isoquinoléiques est une voie bien définie du métabolisme secondaire de la cellule végétale, qui comprend certains médicaments importants en thérapie humaine (la morphine et ses dérivés chimiques, la papavérine et la berbérine) (**Khan et al., 2013**). La localisation des enzymes intervenant dans la biosynthèse de ce type d'alcaloïdes peut être à l'origine de la différence de leur distribution au niveau de différentes parties de la plante (**Facchini et St-Pierre, 2005**).

## **Matériels et méthodes**

**Etude 1 : Activité saisonnière des tiques infestant les chiens domestiques dans la région de Bejaia, au nord de l'Algérie**

## **Préambule**

La première partie de ce travail est un inventaire faunistique qui vise à approfondir nos connaissances sur les tiques dures (acari : ixodidea) infestants les chiens domestiques dans la région de Bejaia. Nous avons concentré nos recherches sur la collecte puis l'identification des tiques prélevées au sein d'un cabinet vétérinaire privé (Sidi Ahmed -Bejaia) sous la direction du Dr Hassissene Lila et ses assistantes, nos résultats ont révélé que les chiens domestiques sont infestés par une variété d'espèces à,savoir *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus turanicus* et *Ixodes ricinus*. L'activité et la dynamique parasitaire exercée durant les saisons a pu être déterminée, grâce au relevé des dates.

La détermination des lieux de capture et de collecte des tiques sur les hôtes infestés nous a permis d'établir une cartographie des sites d'attachement les plus préférés des espèces de tiques.

La nature de l'infestation par les tiques, ont révélé les relations tiques-hôtes qui nous ont permis de mieux comprendre certains aspects du comportement de ces tiques et les variations de la prévalence de l'infestation selon le sexe, l'âge et la race des chies de l'étude.

## Résumé

L'étude épidémiologique réalisée dans cette étude visait à déterminer les espèces de tiques dures infestant le chien domestique, leur prévalence et leur dynamique dans la région de Bejaia, au nord-est de l'Algérie. Au total, 631 chiens ont été examinés dans différentes localités de la zone d'étude entre mars 2016 et février 2017. Quinze pour cent des 631 chiens examinés étaient infestés par une ou plusieurs espèces de tiques. Au total, 339 tiques adultes ont été prélevées et identifiées dont 199 tiques mâles et 140 tiques femelles. Nos résultats ont révélé que la plupart de ces espèces appartiennent au genre *Rhipicephalus*, avec *Rhipicephalus sanguineus* étant la plus répandue suivie de *Rhipicephalus bursa* et *Rhipicephalus turanicus* (51,32 %, 35,1 % et 12,98 %, respectivement). *Ixodes ricinus* ne représentait que 0,6% de toutes les tiques collectées. Les saisons les plus infestées étaient le printemps et l'été (22,55 % et 22,54 %, respectivement), et les plus faibles sont l'automne avec 8,62 % et l'hiver avec 0,9 %. (8,62 % et 0,9 % respectivement). La différence n'est pas significative entre le sexe de l'animal et la prévalence de l'infestation ( $p = 0,837$ ). De plus, la prévalence de l'infestation par les tiques chez les jeunes animaux était plus élevée que chez les animaux adultes ( $p = 0,550$ ). Une différence significative entre la prévalence de l'infestation et la race animale a été observée ( $p = 0,042$ ). Cette étude est la première enquête épidémiologique menée sur la prévalence des tiques dures infestant les chiens domestiques à Bejaia (nord-est de l'Algérie) basée sur les méthodes conventionnelles. Il est donc nécessaire de mettre en œuvre une stratégie efficace de lutte contre les tiques pendant les périodes d'infestation afin de prévenir les maladies à transmission vectorielle.





**Mots clés :** prévalence, dynamique, tiques, chiens, région de Bejaia.



# Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaia province, Northern Algeria



## Authors:

Rosa Kebbi<sup>1</sup>   
 Mohamed Nait-Mouloud<sup>1</sup>   
 Lila Hassissen<sup>2</sup>   
 Abdelhanine Ayad<sup>1</sup> 

## Affiliations:

<sup>1</sup>Department of Environment Biological Sciences, Faculty of Nature and Life Sciences, University of Bejaia, Bejaia, Algeria

<sup>2</sup>Private Veterinary Practice, Sidi-Ahmed district, Bejaia, Algeria

## Corresponding author:

Abdelhanine Ayad,  
 hanine06@gmail.com

## Dates:

Received: 27 Feb. 2019  
 Accepted: 15 May 2019  
 Published: 17 Oct. 2019

## How to cite this article:

Kebbi, R., Nait-Mouloud, M., Hassissen, L. & Ayad, A., 2019, 'Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaia province, Northern Algeria', *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 86(1), a1755. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1755>

## Copyright:

© 2019. The Authors.  
 Licensee: AOSIS. This work is licensed under the Creative Commons Attribution License.

## Read online:



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read online.

This epidemiological study aimed to determine the species of tick infestation in dogs, their prevalence and dynamic in the Bejaia province, northeastern Algeria. A total of 631 dogs were examined from different localities of the Bejaia province between March 2016 and February 2017. Of the 631 examined dogs, 15% were infested with one or more tick species. A total of 339 adult ticks were collected and identified, including 199 male tick species and 140 female tick species. Our results revealed that most of these were *Rhipicephalus* species, with *Rhipicephalus sanguineus* (51.32%) being the most prevalent followed by *Rhipicephalus bursa* (35.1%) and *Rhipicephalus turanicus* (12.98%). *Ixodes ricinus* represented only 0.6% of all ticks collected. The highest infested seasons were spring (22.55%) and summer (22.54%) and the lowest infested seasons were autumn (8.62%) and winter (0.9%). There is no significant difference between the sex of the animal and the prevalence of infestation ( $p = 0.837$ ). Also, the prevalence of infestation by ticks in young animals was higher than that in adult animals ( $p = 0.550$ ). A significant difference between the prevalence of infestation and animal breed was observed ( $p = 0.042$ ). This study is the first epidemiological investigation conducted on the prevalence of hard ticks infesting domestic dogs in Bejaia (northeastern Algeria) based on conventional methods. It is therefore necessary to implement an effective tick control strategy during infestation periods in order to prevent vector-borne diseases.

**Keywords:** prevalence; dynamic; ticks; dogs; Bejaia province.

## Introduction

After mosquitoes, ticks are the second most important obligate haematophagous arthropods that parasitise all classes of vertebrates for their blood meal in almost all regions of the world, particularly in Africa (Laamri et al. 2012; Xhaxhiu et al. 2009). They can also crucially transmit to animals, especially dogs, a large number of protozoa and bacteria, such as *Babesia*, *Theileria* and *Anaplasma* spp. (Gray et al. 2013; Marquez-Jimenez et al. 2005). The seasonal dynamics of ticks is likely to affect the transmission of pathogens. Several ecological factors can influence the survival and development of ticks, especially temperature, relative humidity and vegetation cover (Sahibi & Rhalem 2007). All tick species are significant disease vectors and the increased incidence of these diseases is mainly attributed to climate change that affects ticks directly or indirectly (Gray et al. 2009). Ticks are highly climate-sensitive arthropods, and all stages of their life cycle depend on a complex combination of climatic variables. The presence of hosts and vegetation greatly modulate the dynamics of their populations. However, vegetation is a major modifier of local climatic conditions, to which ticks must adapt for their development and survival (Estrada-Peña, Ayllón & De La Fuente 2012).

Dogs are the most commonly owned companion pets worldwide (Moriello 2003). They are the most successful canids, adapted to human habituation, which contribute to the physical, social and emotional well-being of their owners (Dohoo et al. 1998). It is possible that dogs carry ticks in the domestic environment and transmit these to humans, which may constitute a major concern for public health (Dantas-Torres, Chomel & Otranto 2012).

In Algeria, very few studies have been conducted on the vectorial role of ticks that infest dogs, except the inventory carried out by Matallah et al. (2013). In terms of biodiversity and specific biology, *Ixodidea* fauna is not sufficiently known in Algeria (Meddour & Meddour 2006). Because of certain geographical specifications and the probable presence of different types of ticks infesting companion animals, epidemiology studies of ticks in dogs are extremely important to plan the approaches of pest management. This study aimed at determining the species of tick infestation in dogs, their prevalence and dynamics by performing an epidemiological study in the Bejaia province (northeastern Algeria).

## Material and methods

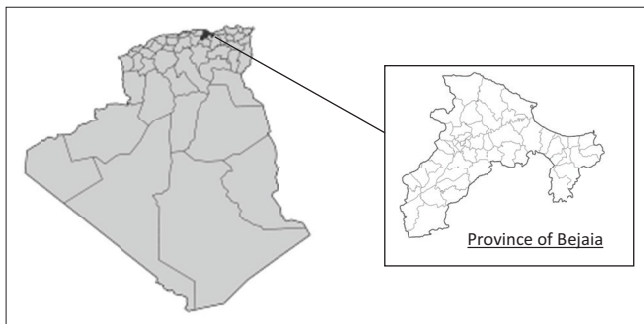
### Study area and dogs

The study was carried out in the Bejaia province of Algeria (36°43'N, 5°04'E) (Figure 1) from March 2016 to February 2017. The province has four distinct seasons: winter (January to March), spring (April to June), summer (July to September) and autumn (October to December). The annual rainfall in the region during the study period ranged from 679 mm to 821 mm. The mean maximum summer temperature was 29.9 °C (August) and the mean minimum winter temperature was 6.4 °C (January) during the study period (Table 1).

A total of 631 dogs were selected randomly from different habitats (home and farmhouse) and localities of the Bejaia province. All dogs were presented to a veterinary clinic for different reasons (care, vaccinations, etc.). A dermatological examination was performed by veterinary practitioners and all observations were recorded for each dog examined throughout the study. A complete examination of the skin, visually and by palpation, was done for the presence of ticks. The age of the animals ranged between a few days and over 15 years, with mixed breeds.

### Tick collection and identification

All ticks were removed carefully to ensure that the mouthparts remained intact. The ticks collected were preserved in



Source: Wikipedia, The free encyclopedia, *Municipalities of the province of Bejaia*, viewed 25 March 2017, from [https://fr.wikipedia.org/wiki/Communes\\_de\\_la\\_wilaya\\_de\\_B%C3%A9ja%C3%A9](https://fr.wikipedia.org/wiki/Communes_de_la_wilaya_de_B%C3%A9ja%C3%A9).

**FIGURE 1:** Map of the study area, Bejaia (Northern Algeria, latitude 36°43'N and longitude 5°04'E).

individually labelled plastic containers containing 70% ethanol. Tick identification was carried out using standard methods at the Laboratory of Animal Biology, University of Bejaia. Each tick was identified using a stereomicroscope (MOTIC, ST-37C-2LOO) according to the standard morphological identification keys (Meddour & Meddour 2006; Walker et al. 2014).

### Statistics analysis

Prevalence was calculated as the ratio between the number of infested dogs and the total number of examined dogs. Abundance was determined as the ratio between the total number of parasitic species and the total number of examined dogs. Infestation intensity was calculated as the ratio between the total number of parasitic species in hosts and the number of infested hosts. Statistical analyses were carried out using the R software version 3.4.4 (<http://www.R-project.org/>). Tick infestation was analysed using the following factors of variation: sex (male and female), age (young: ≤ 12 months; adult: > 1 year), breed (German Shepherd, Rottweiler, American Staffordshire Terrier, Belgian Shepherd, Dogo Argentino, French Pointer and others) and season (spring, summer, autumn and winter). Statistical analysis was performed using a negative binomial General Linear Model (function 'glm.nb' in library 'MASS' in R). Tukey's post-hoc test was performed using the 'glht' function from the multcomp package. The values were statistically different when the *p*-value was < 0.05.

### Ethical considerations

Ethical clearance to conduct the study was obtained from the scientific committee of the Faculty of Nature and Life Sciences, University of Bejaia.

## Results

Of the 631 examined dogs, 15% were infested with one or more tick species. A total of 339 mature ticks were collected and identified, including 199 male and 140 female tick species. The overall prevalence of infestation was found to be 15% (94/631) during clinical examination.

**TABLE 1:** Mean ± standard deviation, minimum and maximum value of temperature, rainfall and humidity per month in the Bejaia area, Algeria (2016–2017).

Months	Temperature (°C)		Rainfall (mm)		Humidity (%)
	Mean ± s.d.	Min–Max	Mean ± s.d.	Min–Max	
March 2016	13.1 ± 3.5	8.3–18.3	199.39 ± 14.58	0.25–59.94	76.0
April 2016	16.1 ± 1.84	18–21.15	49.27 ± 3.45	0.25–16	80.0
May 2016	18 ± 2.65	13.6–23.3	55.62 ± 6.08	0.25–29.97	76.9
June 2016	22.3 ± 1.8	17.3–26.5	19.06 ± 2.07	1.02–9.91	78.4
July 2016	25.3 ± 1.55	20.2–29.5	-	-	72.9
August 2016	25.2 ± 1.53	20.4–29.9	-	-	73.3
September 2016	23.7 ± 1.8	19–28.8	39.12 ± 4.61	3.05–20.07	74.7
October 2016	22.3 ± 2.58	18.1–28.3	21.59 ± 1.8	0.25–5.08	73.0
November 2016	17 ± 3.13	12.7–22.4	43.19 ± 1.43	1.02–22.1	69.7
December 2016	13.6 ± 1.45	10.1–18.9	41.14 ± 2.5	0.25–9.91	78.8
January 2017	9.9 ± 2.22	6.4–14.7	266.72 ± 16.05	0.5–75.95	74.9
February 2017	13.3 ± 2.25	9.2–18.2	51.81 ± 5.18	0.51–25.91	74.8

Source: Climat Bejaia, *Average and total annual climate values*, viewed 25 March 2017, from <https://fr.tutiempo.net/climat/2016/ws-604020.html>. s.d., standard deviation.

**TABLE 2:** Number (male and female) and prevalence of various tick species in dogs in the Bejaia province, northeastern Algeria, between March 2016 and February 2017.

Tick species	Number of ticks			Prevalence (%)
	Male	Female	Total	
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	93	81	174	51.32
<i>Rhipicephalus bursa</i>	74	45	119	35.10
<i>Rhipicephalus turanicus</i>	32	12	44	12.98
<i>Ixodes ricinus</i>	0	2	2	0.60

**TABLE 3:** Prevalence of infested dogs in the Bejaia province, northeastern Algeria, with mixed tick infestations.

Tick species	Prevalence (%)	Number of infested dogs
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> + <i>Rhipicephalus bursa</i> + <i>Rhipicephalus turanicus</i>	12.76	12
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> + <i>Rhipicephalus bursa</i>	13.83	13
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> + <i>Rhipicephalus turanicus</i>	5.32	5
<i>Rhipicephalus bursa</i> + <i>Rhipicephalus turanicus</i>	3.20	3
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	30.85	29
<i>Rhipicephalus bursa</i>	26.6	25
<i>Rhipicephalus turanicus</i>	6.38	6
<i>Ixodes ricinus</i>	1.06	1

**TABLE 4:** Seasonal variation of tick infestation of dogs in the Bejaia province, northeastern Algeria.

Season	Spring	Summer	Autumn	Winter	<i>p</i>
Number of examined dogs	202	142	177	110	-
Number of infested dogs	46	32	15	1	-
Number of collected ticks	211	87	39	2	-
Infestation prevalence†	22.77 <sup>a</sup>	22.53 <sup>a</sup>	8.47 <sup>b</sup>	0.90 <sup>b</sup>	< 0.001
Tick abundance‡	1.04 <sup>a</sup>	0.61 <sup>a</sup>	0.22 <sup>b</sup>	0.01 <sup>c</sup>	< 0.001
Infestation intensity§	4.58 <sup>a</sup>	2.71 <sup>a</sup>	2.60 <sup>a</sup>	2.00 <sup>a</sup>	0.025

†, (Number of infested dogs/total number of examined dogs) ×100.

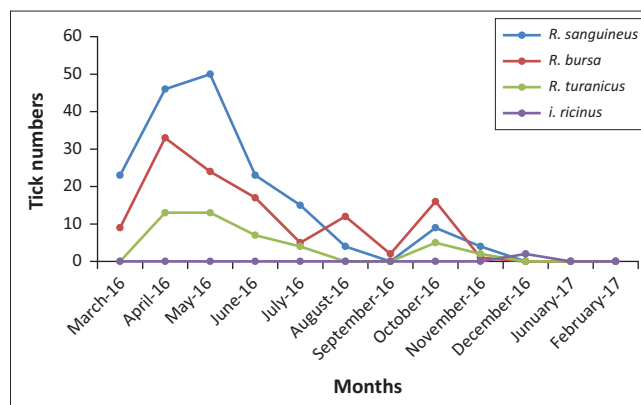
‡, Number of collected ticks/number of examined dogs.

§, Number of collected ticks/number of infested dogs.

<sup>a,b,c</sup>, Values with different superscripts in the different seasons differ statistically at the same parameter ( $p < 0.05$ ).

In this study, two tick genera, *Rhipicephalus* and *Ixodes*, were identified based on the external morphological characteristics (Table 2). Our results revealed that among the *Rhipicephalus* species, *Rhipicephalus sanguineus* was the most prevalent (51.32%), followed by *R. bursa* (35.1%) and *R. turanicus* (12.98%). *Ixodes ricinus* only represented 0.6% of all ticks collected. The ears and neck are the preferred attachment sites of ticks, with a prevalence of 55.8% and 22.2%, respectively. Mixed infestations with more than one tick species were recorded in the majority of dogs (Table 3).

Table 4 illustrates the seasonal variation of tick infestation in dogs in the Bejaia province. The total tick prevalence peaked during spring and summer (22.55% and 22.54%, respectively) and the lowest prevalence occurred during winter (0.9%) ( $p < 0.001$ ). The abundance and high intensity of ticks were observed in spring (1.04 and 4.58, respectively) and summer (0.61 and 2.71, respectively), but the lowest abundance and intensity were observed in winter (2.00 and 0.01, respectively) ( $p < 0.05$ ). The monthly variation in the prevalence of infested animals because of *R. sanguineus*, *R. bursa*, *R. turanicus* and *I. ricinus* is shown in Figure 2. The prevalence rates recorded of infested dogs by *R. sanguineus*, *R. bursa* and *R. turanicus* were very high during April and May. As regards to *I. ricinus*, a prevalence rate was observed only in December.



**FIGURE 2:** Seasonal abundance of ticks (*Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus turanicus* and *Ixodes ricinus*) found on owned dogs in the Bejaia province (2016–2017).

**TABLE 5:** The variation of the prevalence of tick infestation in dogs with related risk factors (sex, age, breed and season) in the Bejaia province.

Risk factors	Number of examined dogs	Number of positive infested dogs	Tick prevalence (%)	<i>p</i>	
<b>Sex</b>					
Male	266	41	15.79 <sup>a</sup>	0.837	
Female	365	53	14.29 <sup>a</sup>		
<b>Age</b>					
Young	443	59	14.00 <sup>a</sup>	0.550	
Adult	188	35	17.02 <sup>a</sup>		
<b>Breed</b>					
German Shepherd	210	36	17.14 <sup>a</sup>	0.042	
Rottweiler	62	16	25.81 <sup>a</sup>		
American Staffordshire Terrier	154	12	8.44 <sup>a</sup>		
Belgian Shepherd	56	8	14.29 <sup>a</sup>		
Dogo Argentino	24	6	20.83 <sup>a</sup>		
French Pointer	13	5	38.46 <sup>a</sup>		
Others†	112	11	9.82 <sup>a</sup>		
<b>Season</b>					
Spring	202	46	22.55 <sup>a</sup>		< 0.001
Summer	142	32	22.54 <sup>a</sup>		
Autumn	177	15	8.62 <sup>b</sup>		
Winter	110	1	0.90 <sup>b</sup>		

Note: Age (young:  $\leq 1$  year old; adult:  $> 1$  year old), sex (male and female), breed (German Shepherd, Rottweiler, American Staffordshire Terrier, Belgian Shepherd, Dogo Argentino, French Pointer and others), season (spring, summer, autumn and winter).

†, Others: Blue Gascony Basset, Beagle, Poodle, Griffon, Great Dane and Shar-Pei.

<sup>a, b</sup>, Values with different superscripts in the same factor differ statistically ( $p < 0.05$ ).

The variation of prevalence of infestation by sex, age and breed is shown in Table 5. There was no significant difference between the sex of the animal and the prevalence of infestation ( $p = 0.837$ ) and the age of the animal and the prevalence of infestation ( $p = 0.550$ ). Conversely, the prevalence of infestation by ticks in young animals ( $\leq 1$  year of age) was higher than that in adult animals ( $> 1$  year of age) ( $p = 0.550$ ). Tick prevalence differed significantly between dog breeds ( $p = 0.042$ ).

## Discussion

Ectoparasitic infestation is widespread in wild and domestic animals worldwide, several of which are responsible for diseases (Krčmar et al. 2014; Ranju et al. 2012). In Algeria, several surveys have been conducted to study the population of ticks parasitic in cattle (Aouadi et al. 2017; Boucheikhchoukh

et al. 2018; Kouidria et al. 2018); however, few structured and published reports are available relating to ticks infesting dogs. The present epidemiological study, extending over 1 year, was conducted to evaluate the spectrum of tick species involved, the levels of infestations and the seasonal dynamic of these ectoparasites.

This study is the first on ticks infesting domestic dogs in the Bejaia province (northeastern Algeria). Our results revealed that the domestic dogs are infested by a variety of tick species, with one or more tick species per infested dog as described previously (Ebrahimzade, Fattahi & Mohammad 2016; Estrada-Peña et al. 2017; Latrofa et al. 2017; Maurelli et al. 2018). The overall prevalence of infestation was slightly low, which could be a result of difficulties in detecting smaller tick life stages (larvae and nymphs) during clinical examination. Studies performed in different countries have shown that the prevalence of infestation by ticks is significantly variable. The prevalence observed in the current study is higher compared to studies from Iran (8.6%) (Ebrahimzade, Fattahi & Mohammad 2016) and Albania (3.5%) (Kumsa & Mekonnen 2011). However, it is substantially lower than that reported by Matallah et al. (2013) in the Souk-Ahras and El-Kala areas, northeastern Algeria (63% and 37 %, respectively). The low rate observed in this study may be explained by the fact that dogs are better maintained by the use of acaricidal treatments. The prevalence rates suggests that these ticks present a real major health problem for domestic dogs and their owners as supported by several studies (Kumsa & Mekonnen 2011; Rinaldi et al. 2007).

Based on the identification keys from morphological characteristics that are approved for African countries, the current results describe four tick species, with a predominance *R. sanguineus*. This finding is in agreement with the previous reports (Benredjem et al. 2014; Bessas et al. 2016; Dahmani et al. 2015; Leulmi et al. 2016). A similar finding of the predominance of this tick species in infested dogs has been reported by Matallah et al. (2013) from northeastern Algeria. In 2011, Mosallanejad, Alborzi and Katvandi (2011) observed the same tick species in companion dogs in the Ahvaz District, southwestern Iran. Studies performed in different countries have shown that the number of tick species is highly variable. Bryson et al. (2000) recorded six species of ticks from dogs belonging to people in resource-poor communities in South Africa. Also, De Mato et al. (2008) identified nine species of ixodid ticks from dogs in Mozambique. In Ethiopia, Kumsa and Mekonnen (2011) identified two species of ticks, namely, *Amblyomma* spp. and *Haemaphysalis leachi*. The variation reported in previous studies might be attributed to different factors, such as geographical locations, climatic conditions and management practices (Krčmar et al. 2014). Additionally, indirect effects of climate change will impact the number of infected ticks by affecting vegetation (Gray et al. 2009). The correlation between positive cases of vector-borne disease and their geographic distribution, as well as potential risk factors (age, sex, breed, type of dog, habitat and prophylactic treatments), was evaluated previously (Mircean et al. 2012). Also, Lindgren,

Tälleklin and Polfeldt (2000) concluded that the relatively mild climate of the 1990s in Sweden was probably one of the primary reasons for the observed increase in density and geographic range of *I. ricinus* ticks. In addition, similar preferred attachment sites of ticks in dogs were found in previous studies (Foldvari & Farkas 2005; Krčmar et al. 2014) compared to our data.

*Rhipicephalus sanguineus*, known as the kennel tick, is the most widespread tick in dogs; however, it can also be found in cattle (Walker et al. 2014). Our results are in agreement with reports by several researchers (De Mato et al. 2008; Horak & Matthee 2003; Neves & Horak 2004). Dantas-Torres and Otranto (2017) noted that the life cycle of *R. sanguineus* is adapted to artificial structures such as human habitations and dog kennels. According to Walker et al. (2014), *R. bursa* is one of the common *Rhipicephalus* species in northern Africa, and their preferred hosts are sheep, goats, cattle and horses. However, in this study, the presence of *R. bursa* could be explained by the fact that the dogs were in contact with domestic ruminants, for example, farm dogs. On the other hand, the adult *R. turanicus* infests a variety of hosts such as cats, sheep, goats and wild carnivores, while immature stages of the species never infest dogs (Horak et al. 2000).

Our result revealed two cases of *I. ricinus* ticks collected from companion dogs in the Bejaia area, Algeria. In North Africa, it is known that the ixodid tick species infest livestock, and their adults are present in large numbers only on livestock (Walker et al. 2014). However, *I. ricinus* has been observed in more than 300 host species, including mammals, birds and reptiles (Gern & Humair 2002). It is considered as a potential vector of many disease agents (Farkas 2002). This result could be explained by the fact that dogs would have been infested in the wild. According to Walker et al. (2014), all stages of the development of *I. ricinus* climb in vegetation for transfer to the host. Moreover, the most favourable conditions for the development of *I. ricinus* are in temperatures that are relatively cold and high levels of humidity. Note that the only cases of *I. ricinus* was found in December.

In this survey, the *Rhipicephalus* species collected from companion dogs has shown mainly spring activity, while *I. ricinus* has a winter activity. This could be ascribed to a variety of climatic conditions in this study region. It has been reported that *R. sanguineus* was present in various Maghreb countries of different bioclimatic zones, in which the adult ticks have a seasonal activity from March to November, with a peak activity in May, and it was absent in winter (Bouattour 2002). Moreover, in other studies, the presence of *R. sanguineus* was reported from June to September (Leulmi 2012). In Morocco, Morel (2000) revealed that the seasonal dynamic of *R. bursa* was unimodal, with a peak in activity during the warm season ranging from March to September; this finding is similar to the results of the present study. Likewise, the *R. turanicus* tick species appears in March and disappears in July (Tsatsaris et al. 2016). As shown in Figure 2, *R. turanicus* has been collected between April and November, with a peak

infestation in April and May. Concerning the activity period of *I. ricinus*, it agrees with the results reported previously, that is, autumn–winter (Bouattour, Darghouth & Daoued 1999). In contrast, *I. ricinus* developed in bimodal mode in the temperate countries, with intense and low activity peaks during spring and autumn, respectively. In the UK, the maximum abundance of *I. ricinus* has been observed in April and May and their stages show a lesser resurgence in numbers in late summer (Dobson & Randolph 2011).

In the present study, the overall prevalence of dogs infested by different male tick species was higher than female tick species; however, this was not statistically significant ( $p = 0.837$ ). Similarly, Ebrahimzade, Fattahi and Mohammad (2016) reported no statistically significant difference in the tick burden between the sexes living in the same ecological environments. In addition, Rodriguez-Vivas et al. (2003) suggested that both sexes are susceptible to ectoparasite infestation. In contrast, Mosallanejad et al. (2011) found a significant difference between male and female tick species infested by ectoparasites (35.82% vs. 20.33%, respectively).

The proportion of infestation caused by the total number of ticks varied between two age groups of dogs. It was the highest in young and the lowest in adult dogs ( $p = 0.55$ ). Studies have shown that the susceptibility of tick infestation is greater in young animals than in adult animals (Moghaddar, Shorigeh & Gastrodashty 2001; Raut et al. 2006). The influence of age has also been reported by a study in Tunisia, where the frequency of infestation of adult cattle was higher than that of young animals (Bouattour 2001). These results could be because of the immunity system of infected animals which is less developed at an early age (Dillard, Saari & Anttila 2007).

There is a significant difference between the breed of animal and the prevalence of tick infestation ( $p = 0.042$ ). In contrast, no significant effect to bovine (Benchikh-Elfegoun et al. 2007) and dog (Lorusso et al. 2010) breeds on tick infestation was observed in other studies. On the other hand, a previous study reported that dog breeds have a direct influence on the infestation rate (Silveira, Passos & Ribeiro 2009). Statistical analysis revealed that German Shepherd breeds are the most infested compared to other breeds examined in this study. Smith et al. (2011) found that dogs with medium hair length were twice as likely to have ticks than dogs with short hair ( $p < 0.001$ ). Dogs characterised by long hair could provide a conducive environment for tick survival compared to short-haired dogs. It is easy to detect and remove the ticks in the short-haired dogs than those with long hair. Also, short-haired dogs may be more effective in self-grooming and may remove ticks themselves.

## Conclusion

This study is the first epidemiological investigation conducted on the species of ticks, their prevalence and dynamic in infesting domestic dogs in the Bejaia province (northeastern Algeria) based on conventional methods. Our finding

showed the presence of four species infesting dogs, with *R. sanguineus* being the most abundant. The low frequency of ticks in the study area raises concerns about the endemic presence of certain diseases transmitted to dogs. It is therefore necessary to implement an effective tick control strategy during infestation periods in order to prevent vector-borne diseases. Also it is recommended that studies regarding the dynamics of hard ticks in other regions should be conducted to complement the knowledge of *Ixodidea* fauna in Algeria.

## Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge all veterinary colleagues (Dr L. Hassissen, Dr I. Debbouze, Dr N. Djermoune and Dr H. Ghalem) for the help during the sampling and for their hospitality in veterinary practice.

## Competing interests

The authors declare that they have no potential conflict of interest.

## Authors' contributions

R.K. carried out the experimental work and wrote the manuscript. M.N.-M. carried out the statistical analysis. L.H. contributed towards the sampling process. A.A. designed and supervised the experimental study and reviewed the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

## Funding information

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

## Data availability statement

Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analysed in this study.

## Disclaimer

The views and opinions expressed in this article are those of the authors and do not necessarily reflect the official policy or position of any affiliated agency of the authors.

## References

- Aouadi, A., Leulmi, H., Boucheikhchoukh, M., Benakhla, A., Raoult, D. & Parola, P., 2017, 'Molecular evidence of tick-borne hemoprotozoan-parasites (*Theileria ovis* and *Babesia ovis*) and bacteria in ticks and blood from small ruminants in Northern Algeria', *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 50, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.11.008>
- Benchikh-Elfegoun, M.C., Benakhla, A., Bentounsi, B., Bouattour, A. & Piarroux, R., 2007, 'Identification et cinétique saisonnière des tiques parasites des bovins dans la région de Taher (Jijel) Algérie', *Annales de Médecine Vétérinaire* 151, 209–214.
- Benredjem, W., Leulmi, H., Bitam, I., Raoult, D. & Parola, P., 2014, '*Borrelia garinii* and *Rickettsia monacensis* in *Ixodes ricinus* ticks, Algeria', *Emerging Infectious Diseases* 20(10), 1776–1777. <https://doi.org/10.3201/eid2010.140265>
- Bessas, A., Leulmi, H., Bitam, I., Zaidi, S., Ait-Oudhia, K., Raoult, D. et al., 2016, 'Molecular evidence of vector-borne pathogens in dogs and cats and their ectoparasites in Algiers, Algeria', *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 45, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.01.002>



**Etude 2 : Paramètres hématologiques et stress oxydatif chez les chiens domestiques infestés naturellement par *Rhipicephalus* sp**

## Préambule

Les vétérinaires se trouvent souvent désarçonnés face à des maladies transmises par les tiques dont les signes cliniques ne sont pas pathognomoniques, mais les récents progrès de la biologie moléculaire, notamment, ont rendu possible l'élaboration de nouveaux tests diagnostiques plus sensibles, plus précis, ou de mise en œuvre plus aisée (Pailley, 2007).

Plusieurs études ont confirmé l'existence d'un stress oxydatif et l'infestation des animaux des parasites (Al hosary *et al.*, 2018). Les valeurs hématologiques et biochimiques du sang peuvent fournir des informations précieuses pour aider à évaluer les pratiques de gestion, l'état physiologique et le diagnostic de l'état de santé de l'animale (Mir *et al.*, 2008). Il existe des changements importants dans l'hématologie et la biochimie des hôtes souffrant d'invasions parasitaires en fonction de l'espèce de parasite (Das Dores *et al.*, 2016 ; Hussain *et al.*, 2016).

De ce fait la deuxième étude qu'est une suite pour la première étude a été entamée pour but principal l'évaluation de quelques paramètres hématologiques (globules rouges, globules blancs, hémoglobines et plaquettes) et stress oxydatif (TBRs et ABTS) chez les chiens domestiques infestés naturellement par *Rhipicephalus* sp. On les comparant à ceux des chiens non infestés. Il est tout à fait normal que les animaux de compagnie aient peur qu'on leur fasse une prise de sang même si c'est un examen qui se fait en quelques secondes et peu douloureux. Pour cela la plupart des prélèvements effectués dans cette étude ont été pris lors de la réalisation des caudectomies (l'écroutage ou l'ablation de la queue d'un chien) et otectomies (une pratique qui consiste à couper une partie du pavillon des oreilles).



### Résumé

La présente étude visait à évaluer les paramètres hématologiques et le stress oxydatif chez les chiens domestiques infestés naturellement par *Rhipicephalus* sp. (n=10) on les comparant aux chiens non infestés (n=10). Des échantillons de sang entier ont été prélevés de la veine brachiale dans des tubes d'EDTA pour l'analyse hématologique, tels que les globules rouges (RBC), les globules blancs (WBC), l'hémoglobine (HGB) et les plaquettes (PLT). Le sérum a été rapidement séparé après centrifugation et stocké à -20 °C jusqu'à son utilisation pour les mesures d'inhibition du malondialdéhyde (MDA) et de l'acide 2,2'-Azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS). L'HGB chez les chiens non infestés était significativement plus élevée que chez les chiens infestés ( $P < 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les globules rouges, les globules blancs et les PLT ( $P > 0,05$ ). La moyenne de la concentration de MDA était élevée chez les chiens infestés. ( $0,92 \pm 0,62$  nmol/ml) par rapport aux chiens non infestés ( $0,75 \pm 0,25$  nmol/ml). En revanche, le pourcentage d'inhibition de l'ABTS était similaire dans les deux groupes ( $P = 0,71$ ). Un nombre élevé de tiques semble avoir affecté de manière significative les GB ( $P < 0,0001$ ) et le HGB ( $P < 0,001$ ) chez les chiens infestés. En ce qui concerne le statut oxydatif, il n'y a pas de différences significatives ( $P > 0,05$ ) entre les chiens faiblement et fortement infestés, ni dans la quantité de MDA ni dans l'inhibition de l'ABTS. En conclusion, les chiens infestés induisent des altérations des globules rouges, qui coïncident avec les dommages oxydatifs, comme le montrent les taux sériques de MDA. De plus, il y a eu une relation entre le nombre de tiques chez les chiens infestés et les paramètres hématologiques. Des études supplémentaires axées sur un plus grand nombre de chiens devraient être renforcées afin de déterminer les facteurs de risque et de développer des stratégies efficaces de contrôle de la maladie.

**Mots clés :** *Rhipicephalus* sp, paramètres hématologiques, statut oxydatif, chiens



## Original Scientific Article

**HEMATOLOGICAL AND OXIDATIVE STATUS PARAMETERS IN DOMESTIC DOGS NATURALLY INFESTED BY RHIPICEPHALUS SP.**

Rosa Kebbi<sup>1</sup>, Omar Besseboua<sup>2</sup>, Melaaaz Belhadj-Kebbi<sup>1</sup>,  
Lila Hassissen<sup>3</sup>, Abdelhanine Ayad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Environment Biological Sciences, Faculty of Nature and Life Sciences,  
University of Bejaia, 06000 Bejaia, Algeria

<sup>2</sup>Department of Agronomic and Biotechnological Sciences, Faculty of Nature and Life  
Sciences, University Hassiba Benbouali, 02000 Chlef, Algeria

<sup>3</sup>Private Veterinary Practice, Sidi-Ahmed District, 06000, Bejaia, Algeria

Received 20 February 2020; Received in revised form 27 May 2020; Accepted 9 June 2020

**ABSTRACT**

The present study was aimed to evaluate hematological and oxidative stress parameters in domestic dogs infested naturally (n=10) by *Rhipicephalus* sp. to compare with non-infested dogs (n=10). All blood samples were collected from brachial vein into tubes EDTA for the hematological analysis such as red blood cells (RBCs), white blood cells (WBCs), hemoglobin (HGB) and platelets (PLT). Serum was rapidly separated after centrifugation and stored at -20 °C until it was used for malondialdehyde (MDA) and 2,2'-Azinobis-(3-ethylbenzothiazoline)-6-sulfonic acid (ABTS) inhibition measurements. HGB in non-infested dogs was significantly higher than in infested dogs (P<0.05). There was no significant difference in RBCs, WBCs and PLT between both groups (P>0.05). The mean of MDA concentration was high in infested dogs (0.92±0.62 nmol/ml) compared to non-infested dogs (0.75±0.25 nmol/ml). On the other hand, the percentage of ABTS inhibition was similar in both groups (P=0.71). High tick number seems significantly affected WBCs (P<0.0001) and HGB (P<0.001) in infested dogs. Concerning oxidative status, there was no significant differences (P>0.05) between low and high infested dogs, neither in the amount of MDA nor in the ABTS inhibition. In conclusion, infested dogs induced RBCs alterations, which coincided with the oxidative damage, as evidenced by MDA serum levels. Also, there was a relationship between the tick number in infested dogs and the hematological parameters.

**Key words:** *Rhipicephalus* sp., hematological parameters, oxidative status, dogs

**INTRODUCTION**

Ticks (Ixodidae) are arthropods that live as blood-sucking ectoparasites (1). Hard ticks cause major health problems in dogs and transmit an important number of diseases to other animals and to humans as well, such as *Babesia*, *Theileria* and *Anaplasma* spp. (2). They attach to the dog's body and their bites cause irritation, redness, itching,

auto-traumatic reactions and anaemia (3). A recent study in Algeria (Bejaia province) demonstrates that *Rhipicephalus* sp. are the most prevalent species in domestic dogs (4). The most damaging impact of tick bites is the release of neurotoxins from tick saliva causing dog paralysis, systemic diseases and hypersensitivity reactions (5). These neurotoxins can interfere with acetylcholine at the neuromuscular junction, resulting in the release of neuromuscular blockage (6). Oxidative stress corresponds to an imbalance between the rate of oxidants production and that of their degradation in favor of the excessive generation of free radicals and other reactive oxygen species (ROS) (7). Several scientific papers reported that the primary or secondary cause of animal diseases are due to an oxidative damage of tissues and cellular components (8). These play an important part in tissue-related pathophysiological mechanisms

Corresponding author: Prof. Abdelhanine Ayad, PhD

E-mail address: hanine06@gmail.com

Present address: Department of Environment Biological Sciences,

Faculty of Nature and Life Sciences, University of Bejaia,

Route de Targa Ouzemmour, Bejaia, 06000, Algeria

Phone: +213 772 722 595

**Copyright:** © 2020 Ayad A. This is an open-access article published under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

**Available Online First:** 30 July 2020

<https://doi.org/10.2478/macvetrev-2020-0022>

(9). Free radicals are high-reactive substances that are continually produced during metabolic processes. Excess free radicals cause alterations in DNA, enzymes, and membranes, and lead to changes in immune system activity (10). Lipid peroxidation is a mechanism of cell damage used as an indicator of oxidative stress in body fluids of cells and tissues. Lipid peroxides are unstable compounds that give a complex series of reactive carbonyl compounds when they decompose. Polyunsaturated fatty acid peroxides produce a monodialdehyde (MDA) during decomposition (11). Moreover, the mensuration of ABTS (2,2-Azinobis(3-ethylbenzothiazoline)-6-sulphonic acid) levels is one parameter to evaluate oxidative stress status.

Several studies confirmed the occurrence of oxidative stress in animals infected with parasites (12, 13). There would be significant changes in the hematology and biochemistry of the hosts suffering from parasitic infestation, depending on the parasite species and the affected body sites (14). These hematological and biochemical alterations can be useful in assessment of infestation severity, animal physiological status, and management practice planning (15). To our best knowledge, there is not a sufficient literature on hematological and oxidative stress values on infested animals by parasites, especially tick-related infestations. We hypothesized that *Rhipicephalus* sp. would alter specific hematological and oxidative stress indices in infested dogs. Therefore, this present study was aimed to evaluate the hematological and oxidative stress parameters in domestic dogs naturally infested by *Rhipicephalus* sp. ticks (Ixodidae).

## MATERIAL AND METHODS

### *Animals and samples*

The study protocol was approved by the Scientific Committee of the Faculty (University of Bejaia). Blood sampling of the dogs was carried out following the rules of well established veterinary practice. The present study was conducted on dogs presented in veterinary clinic situated in Bejaia province (36°43'N, 5°04'E) for different reasons (care, vaccinations, etc.) from April to July 2016. This study was carried out on two animal groups of various breeds (n=20 with mixed sex and ages). During the study period, infested dogs with *Rhipicephalus* sp. and healthy dogs were selected randomly from different habitats (home and farmhouse) after a dermatological examination.

The number of collected ticks was recorded for each dog. All ticks were removed manually, retaining the rostral implantation intact. They were stored in labeled plastic containers with 70% ethanol. Each tick was identified using a stereomicroscope (MOTIC, ST-37C-2LOO), according to the standard morphological identification keys (16).

All blood samples for hematological analysis were collected from the brachial vein and were stored in EDTA tubes. Serum was rapidly separated after centrifugation at 1200 rpm for 20 min and stored at -20 °C until use for oxidative status measurements.

### *Hematological and oxidative status measurement*

Hematological indices measurement such as red blood cells (RBCs), white blood cells (WBCs), hemoglobin (HGB) and platelets (PLT) was carried out using automatic blood counter (SWELAB alfa, Boule Medical AB, Spanga, Sweden).

### *Thiobarbituric acid reaction substances (TBARs) assay*

Serum MDA concentration (nmol/ml) was measured according to the method of Sivonova et al. (17), with some modifications. In order to precipitate protein, 1 ml of the serum sample was added to 0.5 ml of trichloroacetic acid (TCA 30%) and incubated at 0 °C during 2 h. The mixture was centrifuged (3000 x g for 10 min at 4 °C). Following this step, 1 ml of the supernatant was mixed in 0.25 ml of thiobarbituric acid (TBA, 1% diluted in 0.05 mol/l NaOH) and 0.075 ml of EDTA (0.1 mol/l) in a glass tube and placed into a boiling water bath (95 °C) for 15 min, and immediately cooled in an ice bath (0 °C) to stop the chemical reaction. The thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) were then quantified using a spectrophotometer (Biotech Engineering Management Co. Ltd. UK VIS-7220G) at a wavelength of 532 nm. The estimated MDA rate (nmol/ml) was calculated using the formula:

$$[\text{MDA}] = \frac{\text{sample abs}}{1.56} \times 10 \text{ nmol/ml}$$

### *Total antioxidant capacity (TAC) assay*

The total antioxidant capacity was measured with the radical cation decolorization assay (18). This assay is based on the inhibition by antioxidants of the radical cation absorbance of diammonium salt ABTS. In brief, ABTS was dissolved in deionized water to produce a solution of 7 mmol/l concentration. ABTS<sup>+</sup> was generated

by mixing the ABTS stock solution with 2.45 mol/l of potassium persulfate, and the mixture was left in the dark at room temperature for 12-16 h. The ABTS+ solution was dissolved with PBS at pH 7.4 to an absorbance of 0.7 ( $\pm 0.02$ ) at 734 nm. After adding 2 ml of ABTS+ diluted to 20  $\mu$ l of sample in PBS, the absorbance was taken exactly 6 min after the initial mixing. PBS was used in each test as blank. The free radical trapping capacity of the biological sample was expressed as the percentage inhibition of ABTS+. The data obtained were used to determine the ABTS+ inhibition (%) using the formula:

$$\% \text{ inhibition} = \frac{\text{blank abs} - \text{sample abs}}{\text{blank abs}} \times 100$$

#### Statistical analysis

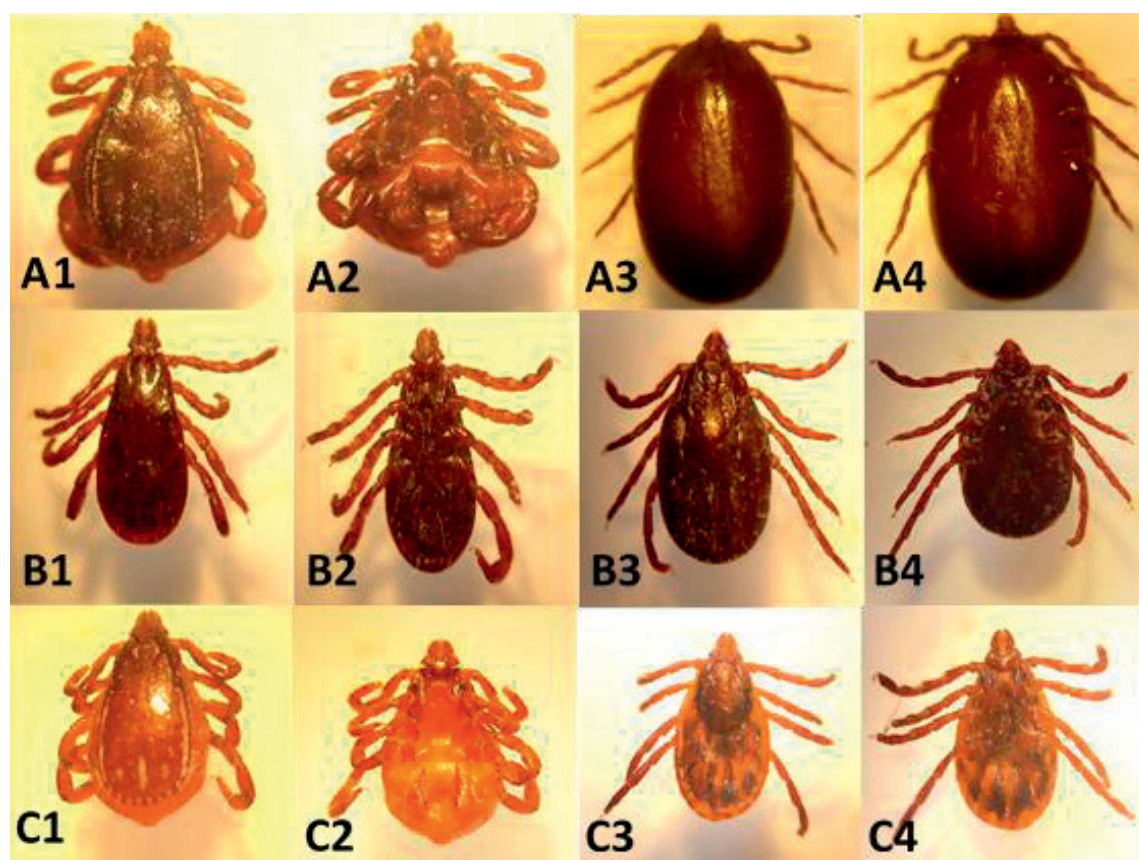
Data were analysed using a mixed model for repeated measurements using Statview Software, Version 4.02 (Abacus concepts Inc., Berkeley, CA,

USA). Statistical analysis was performed using Fisher's test to compare infested and non-infested dogs. The values were expressed as mean  $\pm$  SD, and  $P < 0.05$  was considered as significant.

## RESULTS

In this study, a total 55 matured hard ticks (41 males and 14 females) were collected and identified from domestic dogs. The microscopic observation revealed of *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus bursa* and *Rhipicephalus turanicus* based on external morphological characteristics (Fig. 1).

The mean  $\pm$  SE values of hematological parameters of infested dogs by *Rhipicephalus* sp. and non-infested shown in Table 1. HGB in non-infested dogs were significantly higher than in infested dogs by *Rhipicephalus* sp. There were no statistically significant differences in RBCs, WBCs and PLT



**Figure 1.** Ticks infestation on dogs. *Rhipicephalus turanicus* male (A1, A2), *Rhipicephalus turanicus* female (A3, A4), *Rhipicephalus bursa* male (B1, B2), *Rhipicephalus bursa* female (B3, B4), *Rhipicephalus sanguineus* male (C1, C2) and *Rhipicephalus sanguineus* female (C3, C4) with dorsal and ventral face, respectively

**Table 1.** Values (mean±SE) of hematological parameters of non-infested and naturally infested dogs by *Rhipicephalus* sp.

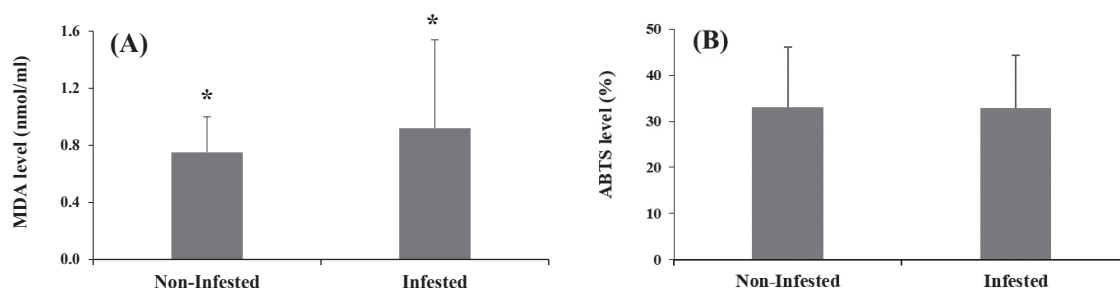
Hematological parameters	Non-Infested animals	Infested animals	P-values
HGB (g/dl)	10.68±1.77	8.22±2.17	0.01*
RBCs ( $10^6/\text{mm}^3$ )	4.86±0.79	4.52±1.51	0.58
WBCs ( $10^3/\text{mm}^3$ )	9.17±3.83	786.85±3.92	0.46
PLT ( $10^3/\text{mm}^3$ )	177.9±128.47	215.60±61.74	0.44

\*Statistically significant ( $P<0.05$ )

between both groups ( $P>0.05$ ). The mean values of RBC and PLT were practically similar in infested and non-infested dogs.

Fig. 2A and 2B illustrate the MDA concentrations and ABTS+ inhibition in infested by *Rhipicephalus* sp. and non-infested dogs, respectively. The mean of MDA concentration was high in infested dogs by *Rhipicephalus* sp. ( $0.92\pm 0.62$  nmol/ml) compared to non-infested dogs ( $0.75\pm 0.25$  nmol/ml) ( $P<0.01$ ). On the other hand, the percentage of ABTS+ inhibition was similar in both groups ( $P=0.71$ ).

The results of relationships between the tick number in dogs (Low:  $n\leq 5$ , High:  $n>5$ ) and hematological and oxidative status parameters are presented in Table 2. High tick number seems significantly affected WBCs ( $P<0.0001$ ) and HGB ( $P<0.001$ ) in infested dogs. With regard to RBCs and PLT, it was not affected by the tick number in infested dogs. Regarding oxidative status, there are no statically significant differences ( $P>0.05$ ) between low and high infested dogs neither in the amount of MDA nor in the ABTS+ inhibition.

**Figure 2.** MDA concentrations (A) and total antioxidant capacity (B) in non-infested and naturally infested dogs by *Rhipicephalus* sp. \* Significant difference in value levels between non-infested and infested dogs ( $P<0.05$ )**Table 2.** Relationships between the tick (*Rhipicephalus* sp.) number in dogs (Low:  $n\leq 5$ , High:  $n>5$ ) and hematological and oxidative status parameters (mean±SD)

	Low level of infestation	High level of infestation	P-values
<b>Hematological parameters</b>			
HGB (g/dl)	7.16±1.12	9.80±2.31	0.0411*
RBCs ( $10^6/\text{mm}^3$ )	4.36±1.81	4.73±0.79	0.7169
WBCs ( $10^3/\text{mm}^3$ )	5.20±1.67	11.85±2.44	0.0009**
PLT ( $10^3/\text{mm}^3$ )	212.00±82.07	221.00±84.49	0.8707
<b>Oxidative stress markers</b>			
MDA (nmol/ml)	1.13±0.11	0.61±0.10	0.213
ABTS (%)	31.25±3.15	34.65±2.00	0.236

\*Statistically significant ( $P<0.001$ ); \*\*Statistically significant ( $P<0.0001$ )

## DISCUSSION

Many physiological situations may alter the physiological equilibrium that is maintained mainly by the blood in the body (19). Medical analysis is an important tool that helps veterinary practitioners to successfully diagnose the disease in a fast way and to a better understand their impact on animal health. Modifications in biochemical and hematological values can help in the understanding of the physiological and pathological status of animal (20). Antioxidants are chemicals that inhibit the oxidations of other chemicals. They are involved in preventing cellular damages from oxidative stress and also lower the risk of chronic diseases (21). It is well-documented that the balance between oxidants and antioxidants is essential for maintaining the animal physiology. The present study was conducted in order to assess the hematological and oxidative stress indices in domestic dogs naturally infested by *Rhipicephalus* sp. ticks.

Anemia is functionally defined as decreased oxygen carrying capacity of blood. This condition is clinically characterized by reduction in the HGB, hematocrit or RBC per unit volume of blood in a normally hydrated animal (22). In the present study, the comparison of some hematological parameters between both groups revealed that WBC and HGB were negatively affected, and were potentially manifested by clinical signs (anemia) as a result of the hematophagous ticks. It is also due to the hemolytic effect the protozoan parasites (*Theileria*, *Babesia*) transmitted by ticks. It has been reported that *Theileria* infection in cattle resulted in anemia associated to significant decreases in RBC, HGB, packed cell volume (PCV), and PLT (23). A similar observation was reported by other researchers, where babesiosis and theileriosis induced significant decrease in RBC, HGB and PCV, resulting in severe anemia (23, 24). The results obtained by Lic et al. (25) corroborate our results which showed a significant difference in WBC between dogs with babesiosis ( $10.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) and control ( $4.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ ).

In another investigation Kaur et al. (26), it was indicated that the PLT in tick-infested cattle was significantly higher ( $P < 0.01$ ) compared to the control.

Recently, Kaur et al. (26) showed that there was a significant reduction in the hematological parameters of cattle following heavy tick infestations. Our finding is in agreement with those reported by Pfäffle et al. (27) which reported that PLT, in the infested population were directly correlated with the tick-infestation level. In

addition, Tinoco-Gracia et al. (28) considers that the parasite intensity is severe when the number of ticks on the host exceeds 30. The results of the present study revealed that the dogs were anemic and dehydrated as compared to non-infested dogs due to high-level of tick infestation. It is important to remember that anemia and inflammatory stimuli influence the release of thrombocytes from the spleen pool or the bone marrow. Moreover, the decreased lymphocytes can be an indication of an inflammatory or an immune response due to pathogen infection (29).

The results of the current research are consistent with preceding scientific report where changes in the antioxidant system have been demonstrated with a variety of parasite infestations in animals (30). This is supported by Singh et al. (31) who demonstrated that significant alteration in oxidant/antioxidant balance may be implicated in pathogenesis of clinical Sarcoptic mite infestation. The results obtained by Ellah et al. (23) and Al-Hosary et al. (13) on the influence of parasitism by *Theileria* sp. on MDA levels ( $P < 0.0001$ ) in cattle and sheep have demonstrated correlation of parasitic infestation with occurrence of oxidative stress in the hosts. Similar observations have been reported by Crnogaj et al. (32) which observed a decrease in antioxidant biomarkers (SOD, GPx and catalase) in dogs naturally infected by *B. canis canis*. Kiral et al. (33) reported that MDA level in dogs infested by *H. canis* was higher than the controls. Also, another investigation showed that there was a significantly different in serum MDA levels ( $P < 0.0005$ ) between the healthy control group ( $8.13 \pm 1.78 \mu\text{mol/l}$ ) and dogs with diagnosed babesiosis ( $36.90 \pm 13.95 \mu\text{mol/l}$ ) (34). In the present study, the level of serum lipid peroxidation product (MDA) indicated the occurrence of oxidative stress in infected dogs, which may be considered as an indication of cell injury caused by *Rhipicephalus* sp. This may be related to an incapacity of the antioxidant mechanism to evacuate reactive oxygen species. It is known that total antioxidant status evaluates the general antioxidant activity of the organism (35). Therefore, it is noted that the presence of parasites affects the detoxifying systems by altering their concentrations or synthesis (36). In the current investigation, the level increased of TAC in dogs infected by *Rhipicephalus* sp. may probably be ascribed to the production of antioxidant enzymes as free radical scavengers during the oxidative process. It has also been demonstrated by that the presence of parasites could modify host defense

systems. The same authors recorded an increased activity of antioxidant enzymes in *Cyprinus carpio* infected with cestode *Ptychobothrium* sp. (37). Recently, Al-Hosary et al. (13) reported a significant increase in serum TAC in ewes infected with ticks. These results agree with those reported earlier in sheep (38), and dogs infested by babesiosis (32). Furthermore, Ciftci et al. (39) observed that TAC levels decreased in *Babesia vogeli* infested dogs, but these variations were not found as statistically significant ( $P>0.05$ ). However, Crnogaj et al. (34) obtained a TAC values which were significantly lower in dogs infested by *Babesia canis canis* compared to controls. This difference could be justified by the limited number of samples collected in the current investigation and can also be attributed to other physiological factors in animals such as gestation, lactation, and age, which is coupled with the releasing of free radicals in the body and constitutes a further source of oxidative stress (13).

## CONCLUSION

Based on the results of the present study, it was concluded that infestation by *Rhipicephalus* sp. in infested dogs induces hematological indices alterations which coincides with the oxidative damage, as evidenced by changes in MDA serum levels. Also, there was a relationship between the tick number in infested dogs and the analyzed hematological parameters. Future studies with higher sample size should aim in determining the risk factors which would contribute to more effective disease control strategies.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no potential conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledge the Associated Laboratory in Marine Ecosystems and Aquaculture, University of Bejaia, Algeria that support this study.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

RK carried out the experimental work and wrote the manuscript. OB and MBK reviewed the manuscript. LH contributed in the sampling. AA designed, supervised

the experimental study and reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## REFERENCES

1. Laamri, M., El Kharrim, K., Boukbal, M., Belghyti, D., Mrifag, R. (2012). Population dynamics of parasitic ticks from cattle in the Gharb region in Morocco. *Rev Elev Med Vet Pays Trop.* 65(3-4): 57. <https://doi.org/10.19182/remvt.10123>
2. Gray, J., Dantas-Torres, F., Estrada-Pena, A., Levin, M. (2013). Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Ticks. Tick-Borne Dis.* 4(3): 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.12.003> PMID:23415851
3. Taylor, M., Mediannikov, O., Raoult, D., Greub, G. (2012). Endosymbiotic bacteria associated with nematodes, ticks and amoebae. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 64(1): 21-31.
4. Kebbi, R., Nait-Mouloud, M., Hassissen, L., Ayad, A. (2019). Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaia province, Northern Algeria. *Onderstepoort J Vet Res.* 86(1): e1-e6. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1755> PMID:31714138 PMCID:PMC6852545
5. Smith, F.D., Wall, L.E.R. (2013). Prevalence of *Babesia* and *Anaplasma* in ticks infesting dogs in Great Britain. *Vet parasitol.* 198(1-2): 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.08.026> PMID:24055106
6. Edlow, J.A., McGillicuddy, D.C. (2008). Tick paralysis. *Inf Dis Clin North Am.* 22(3): 397-413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.005> PMID:18755381
7. Sorg, O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *C R Biol.* 327(7): 649-662. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2004.05.007> PMID:15344815
8. Sordillo, L.M., Aitken, S.L. (2009). Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol.* 128(1-3): 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.305> PMID:19027173
9. Codoñer-Franch, P., Valls-Bellés, V., Arilla-Codoñer, A., Alonso-Iglesias, E. (2011). Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res.* 158(6): 369-384. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.08.004> PMID:22061044

10. Abd Ellah, M.R. (2010). Involvement of free radicals in animal diseases. *Comp Clin Pathol.* 19, 615-619.  
<https://doi.org/10.1007/s00580-010-1016-3>
11. Repetto, M., Semprine, J., Boveris, A. (2012). Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination. In: A. Catala (Eds.) (pp. 3-30). Rijeka: InTech.  
<https://doi.org/10.5772/45943>
12. Samadieh, H., Mohammadi, G.R., Maleki, M., Borji, H., Azizzadeh, M., Heidarpour, M. (2017). Relationships between oxidative stress, liver, and erythrocyte injury, trace elements and parasite burden in sheep naturally infected with *Dicrocoelium dendriticum*. *Iran J Parasitol.* 12(1): 46-55.
13. Al-Hosary, A.A.T., Abd Ellah, M.R., Salah El-Din Ahmed, L. (2018). Evaluation of oxidative stress in sheep infested with ticks and concurrent diagnosis of Theileriosis. *Asian J Anim Vet Adv.* 13(3): 263-268.  
<https://doi.org/10.3923/ajava.2018.263.268>
14. Mir, M.R., Pampori, Z.A., Iqbal, S., Bhat, J.I., Pal, M.A., Kirmani, M.A. (2008). Hemato-biochemical indices of crossbred cows during different stages of pregnancy. *Int J Dairy Sci.* 3(3): 154-159.  
<https://doi.org/10.3923/ijds.2008.154.159>
15. Sarma, K., Mondal, D., Saravanan, M., Mahendran, K. (2015). Evaluation of haemato-biochemical and oxidative indices in naturally infected concomitant tick-borne intracellular diseases in dogs. *Asian Pac J Trop Dis.* 5(1): 60-66.  
[https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60627-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60627-7)
16. Walker, A.R., Bouattour, A., Camicas, J.L., Estrada-Peña, A., Horak, I.G., Latif, A.A., Pegram, R.G., Preston, P.M. (2014). Ticks of domestic animals in Africa: A guide to identification of species. University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland UK: Bioscience Reports.
17. Sivoňová, M., Waczulikova, I., Kilanczyk, E., Hrnčiarová, M., Bryszewska, M., Klajnert, B., Ďuračková, Z. (2004). The effect of Pycnogenol on the erythrocyte membrane fluidity. *Gen Physiol Biophys.* 23(1): 39-51.
18. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 26(9-10): 1231-1237.  
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3)
19. Geneser, F. (1986). Textbook of histology. 1st Ed. Munksgaard Copenhagen, Denmark: Wiley-Blackwell.
20. Ahmad, I., Gohar, A., Ahmad, N., Ahmed, M. (2003). Haematological profile in cyclic, non-cyclic and endometritic cross-bred cattle. *Int J Agr Biol.* 5(3): 332-334.
21. Lu, Y., Zhang, Y., Shan, H., Pan, Z., Li, X., Li, B., Song, W. (2009). MicroRNA-1 downregulation by propranolol in a rat model of myocardial infarction: a new mechanism for ischaemic cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 84(3): 434-441.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvp232>  
PMid:19581315
22. Singh, J., Gupta, S.K., Singh, R., Hussain, S.A. (2014). Etiology and haemato-biochemical alterations in cattle of Jammu suffering from anaemia. *Vet World.* 7(2): 49-51.  
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2014.49-51>
23. Ellah, M.R.A., Al-Hosary, A.A.T. (2011). Cattle theileriosis: effect on serum constituents, erythrocytes and platelets pictures. Proceedings of the XVth International Congress of the International Society for Animal Hygiene, Vienna, Austria. *Tribun EU 2.* pp. 909-912.
24. Al-Hosary, A.A.T., Elsayed, H.K., Ahmed, L.S. (2015). Oxidative stress and hematological profile in *Theileria annulata* clinically infected cattle before and after treatment. *Assiut Vet Med J.* 61, 144.
25. Lic, D.P., Zvorc, Z., Kucer, N. (2005). Number of platelets and mean platelet volume in the dog's babesiosis. *Rev Med Vet.* 156(2): 95-98.
26. Kaur, D., Jaiswal, K., Mishra, S. (2017). Effect of tick infestation on haematological parameters of calves. *J Entomol.* 5(4): 107-111.
27. Pfäffle, M., Petney, T., Elgas, M., Skuballa, J., Taraschewski, H. (2009). Tick-induced blood loss leads to regenerative anaemia in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*). *Parasitol.* 136(4): 443-452.  
<https://doi.org/10.1017/S0031182009005514>  
PMid:19216826
28. Tinoco-Gracia, L., Quiroz-Romero, H., Quintero-Martínez, M.T., Rentería-Evangelista, T.B., González-Medina, Y., Barreras-Serrano, A., Horni-Oshina, S., Moro, M.H., Vinasco, J. (2009). Prevalence of *Rhipicephalus sanguineus* ticks on dogs in a region on the Mexico-USA border. *Vet Rec.* 164(2): 59-61.  
<https://doi.org/10.1136/vr.164.2.59>  
PMid:19136688
29. Thomas, L. (2007). Laboratory and diagnosis, 7th Ed. Frankfurt: TH-Books. [in German]



30. Dimri, U., Sharma, M.C., Yamdagni, A., Ranjan, R., Zama, M.M.S. (2010). Psoroptic mange infestation increases oxidative stress and decreases antioxidant status in sheep. *Vet Parasitol.* 168(3-4): 318-322.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.11.013>  
PMid:20045257
31. Singh, S.K., Dimri, U., Sharma, M.C., Swarup, D., Sharma, B. (2011). Determination of oxidative status and apoptosis in peripheral blood of dogs with sarcoptic mange. *Vet Parasitol.* 178(3-4): 330-338.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.01.036>  
PMid:21324594
32. Crnogaj, M., Cerón, J.J., Šmit, I., Kiš, I., Gotić, J., Brkljačić, M., Mrljak, V. (2017). Relation of antioxidant status at admission and disease severity and outcome in dogs naturally infected with *Babesia canis canis*. *BMC Vet Res.* 13(1): 114.  
<https://doi.org/10.1186/s12917-017-1020-9>  
PMid:28438201 PMCid:PMC5402640
33. Kiral, F., Karagenc, T., Pasa, S., Yenisey, C., Seyrek, K. (2005). Dogs with *Hepatozoon canis* respond to the oxidative stress by increased production of glutathione and nitric oxide. *Vet Parasitol.* 131(1-2): 15-21.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.04.017>  
PMid:15936891
34. Crnogaj, M., Petlevski, R., Mrljak, V., Kis, I., Torti, M., Kucer, N., Stokovic, I. (2010). Malondialdehyde levels in serum of dogs infected with *Babesia canis*. *Vet Med.* 55(4): 163-171.  
<https://doi.org/10.17221/77/2010-VETMED>
35. Aytekin, I., Onmaz, A.C., Ulucan, A., Alp, H. (2011). Effects of accidental ammonium Sulphate poisoning on antioxidant/oxidant status in lambs. *Rev Med Vet.* 162, 346-51.
36. Baudrimont, M., De Montaudouin, X. (2007). Evidence of an altered protective effect of metallothioneins after cadmium exposure in the digenean parasite-infected cockle (*Cerastoderma edule*). *Parasitol.* 134(2): 237-245.  
<https://doi.org/10.1017/S0031182006001375>  
PMid:17032474
37. Dautremepuits, C., Betoulle, S., Vernet, G. (2003). Stimulation of antioxidant enzymes levels in carp (*Cyprinus carpio* L.) infected by *Ptychobothrium* sp. (Cestoda). *Fish Shellfish Immun.* 15(5): 467-471.  
[https://doi.org/10.1016/S1050-4648\(03\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S1050-4648(03)00007-X)
38. Esmailnejad, B., Tavassoli, M., Asri-Rezaei, S., Dalir-Naghadeh, B., Malekinejad, H., Jalilzadeh-Amin, G., Hajipour, N. (2014). Evaluation of antioxidant status, oxidative stress and serum trace mineral levels associated with *Babesia ovis* parasitemia in sheep. *Vet Parasitol.* 205(1-2): 38-45.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.07.005>  
PMid:25086493
39. Ciftci, G., Ural K., Aysul, N., Cenesiz, S., Guzel, M., Pekmezci, D., Sogut, MÜ. (2014). Investigation of the 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, total antioxidant and nitric oxide levels of serum in dogs infected with *Babesia vogeli*. *Vet Parasitol.* 204(3-4): 388-391.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.05.002>  
PMid:24882747

**Etude 3 : Activité acaricide *in vitro* des alcaloïdes du *Peganum harmala* et *Glaucium flavum* contre *Rhipicephalus* sp des chiens**

## Préambule

Les antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques sont pour la plupart, des composés artificiels qui appartiennent à des familles chimiques diverses et agissent par des mécanismes d'actions différents, Ces médicaments ont connu un développement considérable au cours des dernières années avec l'apparition de molécules de plus en plus efficaces, de mieux en mieux tolérées et présentées sous des formes galéniques d'action de plus en plus prolongée (Mrad, 2011). Le problème majeur des antiparasitaires destinés à la lutte contre les tiques est la résistance développée face aux doses appliquées sur les animaux infestés et leur effet néfaste sur l'environnement. L'objectif de la troisième étude s'articule autour d'une lutte biologique contre les femelles engorgées du genre *Rhipicephalus* collectées des chiens naturellement infestés par les extraits d'alcaloïdes totaux de *Peganum harmala* et *Glaucium flavum in vitro*. Les tiques ont été collectées lors de la campagne de vaccination contre la clavelé et la fièvre aphteuse dirigée par Dr Touati Fares et Dr Idiri Taher dans la région d'Oued Amizour (Bejaia). Cette étude a pour objet d'empêcher le développement de l'acarien par une action directe ou indirecte sur sa natalité ou sa mortalité sans faire appel aux insecticides.

Les extraits alcaloïdiques des deux plantes ont montré des bonnes activités acaricides sur le pourcentage de mortalité, l'éclosion des œufs, l'index de reproduction et le Pourcentage d'inhibition de l'oviposition.

### Résumé

**Introduction :** le problème principal des antiparasitaires destinés à la lutte contre les tiques est la résistance développée aux doses appliquées sur les animaux. Les effets acaricides des alcaloïdes de *G. flavum* et *P. Harmala* ont été évalués *in vitro* sur des femelles adultes de *Rhipicephalus* sp (Acari : Ixodidae) collectées chez des chiens naturellement infestés.

**Méthodes :** L'activité acaricide des deux extraits a été évaluée à des différentes doses (3,12, 6,2, 12,5, 25 et 50 mg/ml) à l'aide du test d'immersion des adultes, l'indice de reproduction et de l'inhibition de la ponte, le DMSO (1%) et le SEB (1µl/ml) ont été utilisés comme contrôle négatif et positif. **Résultats :** Le pourcentage de mortalité causé par les extraits méthanoliques des deux plantes variait de 41,66 à 75 %, à des concentrations allant de 3,12 à 50 mg/ml, et significativement différent par rapport au contrôle ( $P < 0,05$ ). L'éclosion des œufs n'a été complètement bloquée que par *G. flavum* à 50 mg/ml ; cependant, les autres concentrations des deux plantes ont bloqué partiellement l'éclosion. Le pourcentage de ponte et l'index de reproduction dépendaient des concentrations des deux plantes et étaient significativement différents ( $P < 0,05$ ) par rapport au témoin négatif. De plus, l'extrait de *P. harmala* semble être plus efficace contre les femelles adultes de *Rhipicephalus* sp à des différentes concentrations que l'extraits de *G. flavum*. Les extraits alcaloïdiques des deux plantes ont eu des effets élevés avec 6,25 et 50 mg/ml pour *G. flavum* et avec 25mg/ml et 50mg/ml pour *P. harmala*. **Conclusion :** Les alcaloïdes totaux extraits des racines de *G. flavum* et les graines de *P. harmala* ont de bonnes activités acaricides *in vitro* réduisant potentiellement le pourcentage de ponte des femelles de *Rhipicephalus* sp.

**Mots clé :** Alcaloïdes, activité acaricide, *in vitro*, *Rhipicephalus* sp, chiens



## RESEARCH ARTICLE

### In-vitro acaricidal activity of *Peganum harmala* and *Glaucium flavum* alkaloid against *Rhipicephalus* sp. of dog

Rosa Kebbi<sup>1</sup>, Omar Besseboua<sup>2</sup>, Mohamed Nait-Mouloud<sup>1</sup>, Abdelhanine Ayad<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Environment Biological Sciences, Faculty of Nature and Life Sciences, University of Bejaia, Route de Targa Ouzemmour, Bejaia, Algeria.

<sup>2</sup>Department of Agronomic and Biotechnological Sciences, Faculty of Nature and Life Sciences, University Hassiba Benbouali, Chlef, Algeria.

Received:05.10.2019, Accepted: 27.01.2020

\*hanine06@gmail.com

### Köpeklerde *Rhipicephalus*'a (sp) karşı *Peganum harmala* ve *Glaucium flavum* alkaloidinin in vitro akarisit aktivitesi

Eurasian J Vet Sci, 2020, 36, 1, 28-35

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2020.256

#### Öz

**Amaç:** Kene kontrolü için amaçlanan temel ilaç sorunu konakçılar üzerinde uygulama dozuna gelişen dirençtir. *Glaucium flavum* ve *Peganum harmala*'dan alkaloidlerin akarisit etkileri doğal ortamda enfekte olan köpeklerden toplanan invitro olarak yetişkin dişi *Rhipicephalus* sp türünde değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Her iki ekstraktın akarisit faaliyetleri (3.12, 6.2, 12.5, 25 ve 50 mg / ml), erişkin daldırma testi, üreme indeksi ve inhibisyon yumurtlama kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Metanolik ekstraktların neden olduğu mortalite yüzdesi her iki bitkinin % 3.66 ila 50 mg / ml arasındaki konsantrasyonlarda test edildiğinde % 41.66 ila 75 arasında değişmekteydi ve kontrole kıyasla önemli ölçüde farklıydı (p<0.05). Görsel olarak yumurtaların yumurtadan çıkması tamamen 50 mg / ml ile *G. flavum* tarafından bloke edilmiştir, ancak diğer her iki bitkinin ekstraktları da yumurtadan çıkmayı kısmen engelleyebilmiştir. Her iki bitkinin yumurtlama ve üreme oranı konsantrasyona bağımlıydı ve negatif kontrole kıyasla önemli ölçüde farklıydı (p<0.05). Ayrıca, *P. harmala* ekstraktları *G. flavum* ekstraktlarından *Rhipicephalus* sp türüne karşı daha etkili olduğu görünmüştür. Her iki bitkinin de alkaloid ekstraktları, *G. flavum* için 6.25 ve 50 mg/ml ve *P. harmala* için 25mg/ml ve 50mg / ml düzeyi ile gözlemlenmiştir.

**Öneri:** *G. flavum* kökünden ve *P. harmala* tohumundan ekstrakte edilen toplam alkaloidler potansiyel olarak in vitro *Rhipicephalus* sp. yumurtlayan dişilerin azaltılmasında iyi akarisit aktivitelerinin olduğu gözlemlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Alkaloid, akarisit, in vitro, *Rhipicephalus* sp., köpekler

#### Abstract

**Aim:** The major problem of drug intended for tick control is resistance developed to application doses on the hosts. The acaricidal effects of alkaloids from *Glaucium flavum* and *Peganum harmala* were evaluated in vitro on adult female of *Rhipicephalus* sp. collected in naturally infected dogs.

**Materials and Methods:** The acaricide activities of the both extracts (3.12, 6.2, 12.5, 25 and 50 mg/ml) were evaluated using the adult immersion test, reproductive index and inhibition oviposition. DMSO (1%) and SEB (1µl/ml) were used as a negative and positive control.

**Results:** The percent mortality caused by the methanolic extracts of both plants varied from 41.66 to 75 %, when tested at concentrations ranging from 3.12 to 50 mg/ml, and significantly different compared to control (p<0.05). Visually hatching of the eggs was completely blocked only by *G. flavum* with 50 mg/ml; however, other extracts of both plants were partially able to block the hatching. The oviposition and reproductive rate of both plants were concentration dependent in both plants and significantly different (p<0.05) compared to negative control. Also, the extracts of *P. harmala* seem to be more efficient against *Rhipicephalus* sp. adults at different concentrations than the extracts *G. flavum*. The alkaloid extracts of both plants high effects were observed with 6.25 and 50 mg/ml for *G. flavum* and with 25mg/ml and 50mg/ml for *P. harmala*.

**Conclusion:** The total alkaloids extracted from the *G. flavum* root and *P. harmala* seed have good acaricidal activities in vitro reducing potentially the egg laying of *Rhipicephalus* sp. females.

**Keywords:** Alkaloid, acaricide, in vitro, *Rhipicephalus* sp., dogs





## Introduction

Ticks (Acari: Ixodidae) are obligatory hematophagous arthropods, with all stages of their development. Ticks are the focus of important studies in different countries, they are attack several animal species, including humans and they cause huge economic loss. The genus *Rhipicephalus* includes 70 species of small to medium-sized ticks and are mainly found in mammals of the Africa (Walker et al 2000). Currently, *Rhipicephalus sanguineus* is most worldwide spread tick, due to its wide distribution and reproductive habits, especially in Algeria (Kebbi et al 2019, Matallah et al 2013). It is a hard tick that feeds on warm-blooded animals, whose main host is a dog, but which can also be found on bison, camels, horses, goats, sheep, reptiles, and various birds (De Oliveira et al 2009). Ticks transmit to animals especially dog, a wide variety of viruses, protozoa and bacteria such as *Babesia*, *Theileria* and *Anaplasma* spp. (Gray et al 2013).

The biological control strategy of ticks is essentially by acaricides containing chemical components such as hydrocarbons and organophosphates. However, the major problem of drug intended for tick control is resistance developed to application doses on the hosts much higher than those recommended for the elimination of these ectoparasites (Klafke et al 2010). Surveys was reported that treatment failures due the development of parasite resistance to commercial acaricides such as ivermectin (Perez-Cogollo et al 2010) and fipronil (Miller et al 2013). Besides this, the residues chemical products have a considerable genotoxic and cytotoxic effect on human cells and the harmful effects on the environment are very concerning (Abduz-Zahir and Abdul-Rahuman 2012). The application of chemical acaricides generates serious damages accompanied by the environmental contamination and presence of residues in animal. This situation force to take into consideration with an aim to reduce the utilization of chemical acaricides often used in treatment of animals against les ticks. Due to these reasons, several researches have been undertaken to find adaptable alternative methods that are safer, reasonably effective and economically feasible to control of ticks. Plants and their bioactive products have been recognized as important natural resource are reported to have medicinal applications in control of ticks (Olivo et al 2009).

*Glaucium flavum* and *Peganum harmala* belongs to the family of *Papaveraceae* and *Zygophyllaceae*, respectively. They widely distributed in North Africa, it grows naturally along the entire Mediterranean coast, semi-arid and pre-desert area. These plants are used in folk medicine for the treatment of a variety of diseases. The important biological activities of *G. flavum* and *P. harmala* are attributed to its bioactive compounds rich in alkaloids. Plants and their bioactive products are reported to have used in different remedies or control of many health problems and infections, including its using

as antimicrobial (Azizi et al 2017; Arafa et al 2016), antioxidant (Boulaaba et al 2019; Ait Abderrahim et al 2019), anti-inflammatory (Boulaaba et al 2019; Bensalem et al 2014), antitumoral (Bournine et al 2013), hypoglycemic (Komeili et al 2016) and phytotoxic effects (Sodaeizadeh et al 2010).

Because of problems cited above, it is important to highlight the need to establish of new strategies for development alternative, safer, and environmentally friendly acaricidal agents. The biological activities of *G. flavum* and *P. harmala* reported in the literature prompted to undertake the searches of acaricidal potential effects as biocontrol agents in ticks. To our knowledge, the acaricidal activity of *G. flavum* and *P. harmala* alkaloids has never been reported, especially these growing in Algeria. In the present study, the acaricidal effects of alkaloids prepared from two plants, i.e. *G. flavum* and *P. harmala* were evaluated in vitro on adult female of *Rhipicephalus* sp. (Acari: Ixodidae) collected in naturally infected dogs.

## Material and Methods

Ethics committee approval was received for this study from the scientific committee of Faculty of Nature and Life Sciences, University of Bejaia (Report of Faculty Scientific Council #09 dated October 28, 2015).

### Plant materials

*P. harmala* seeds and *G. flavum* roots were collected in June 2016 from areas far from any pollution in the fields of Batna (35°32'N, 6°10'E) and Bejaia (36°45'N, 5°3'E) provinces respectively. The scientific authentication of plants was carried out at the Ecology Laboratory (University of Bejaia, Algeria). After cut in small pieces of *G. flavum*, both plants were put to drying at room temperature (25-30 °C) for four weeks. Thereafter, plant material was pounded manually or using coffee grinder resulting in a fine powder and kept in dark.

### Preparation of plant extracts

The extraction of alkaloids was carried out according to the method described by Suau et al. (2004). Briefly, dried plant materials (10g) were crushed and then extract with 100 ml methanol in a Soxhlet apparatus for 8 hours. The methanol extract was filtered and concentrated under rotavapor, acidified with 50 ml of HCl (2%, v/v) and extracted with petroleum ether (50ml) to remove fatty materials. The aqueous layer was brought to pH 8 with ammoniac and extracted three times with dichloromethane (25 ml). The organic layer was dried in the open air to obtain a total alkaloid extract.

### Ticks

288 engorged adult *Rhipicephalus* sp. females were carefully collected in universal bottles using forceps from naturally in-



fested dogs in Bejaia Province (Northern Algeria) and then transported to the Animal Biology Laboratory (University of Bejaia). Adult ticks collected were selected morphologically and identified using stereomicroscope (MOTIC, ST-37C-2L00) following the standard identification procedures described by Walker et al. (2014). These females washed with water and dried by paper toweling to evaluate the in vitro acaricidal activity of the both plant extracts.

#### Adult immersion test

Adult immersion test (AIT) was performed based on the previously described Drummond et al. (1973). The specimens were selected according to their integrity, motility and maximum engorgement. The ticks were then weighed, separated into groups of 8 with homogeneous weights, with three repetitions for each concentration. In order to improve solubility in water, the extract was dissolved in dimethyl sulfox-

ide solution (DMSO, 1%). Sebacil (SEB, at 50% Phoxim) was used as a positive control concentration at (1µl/ml). A total of 24 ticks were used for each dilution with three replicates of eight ticks for each treatment and control. A total volume of alkaloid extracts (100 ml) was obtained which produced a stock solution at a concentration of 50 mg/ml from which a series of dilutions were made to obtain solutions at different concentrations 3.12, 6.2, 12.5, 25 and 50 mg/ml. The females were immersed in 15 ml of the respective treatment solutions for 5 min in sterile Petri dishes with a slight agitation. Female ticks were maintained in the incubator at 27-28 °C and 70-80% relative humidity to complete the life cycle until the laying eggs. The criteria for death of ticks were determined by observing any minor signs of life such as minimal legs movement with stimulation by forceps, categorize the parasites as alive. The ticks were discarded after collection of eggs. The estimated mortality rate (% MR) was calculated using the formula 1.

Table 1. Mean adult mortality at 15 days, mean of laid eggs mass and visual hatching rate of the alkaloid extracts of *G. flavum* and *P. harmala* at different concentrations against *Rhipicephalus* sp.

Concentration (mg/ml)	Ticks weight (TW±SE, g)	Adult mortality at 15 days (AM-15±SE, %)	Laid eggs mass (LEM±SE, g)	Visual hatching rate (HR%)
<i>Glaucium flavum</i>				
50	0.870±0.003	66.66±2.4 <sup>a</sup>	0.173±0.4 <sup>a</sup>	3
25	0.854±0.003	41.66±2.4 <sup>a</sup>	0.211±0.02 <sup>a</sup>	15
12.5	0.857±0.002	54.16±2.4 <sup>a</sup>	0.239±0.006 <sup>a</sup>	25
6.25	0.843±0.008	58.33±6.36 <sup>a</sup>	0.035±0.04	5
3.12	0.866±0.008	50.00±0.00 <sup>a</sup>	0.429±0.028 <sup>a</sup>	40
<i>Peganum harmala</i>				
50	0.886±5.09	75.00±00.00 <sup>b</sup>	0.057±8.38 <sup>c</sup>	20
25	0.872±2.50	62.50±00.00 <sup>b</sup>	0.061±4.38 <sup>c</sup>	10
12.5	0.884±2.52	58.33±2.40 <sup>b</sup>	0.113±4.19 <sup>b</sup>	12
6.25	0.886±0.88	62.50±00.00 <sup>b</sup>	0.163±15.56 <sup>b</sup>	20
3.12	0.880±1.52	70.83±2.40 <sup>b</sup>	0.183±19.61 <sup>b</sup>	20
DMSO (1%)	0.894±0.005	00.00±00.00 <sup>a,b</sup>	0.741±0.007 <sup>a,b,c</sup>	100
SEB (1 µl/ml)	0.886±1.17	100±00.00 <sup>a,b</sup>	00.00±00.00 <sup>a,b</sup>	0

<sup>a,b,c</sup> Values by different letters superscripts in negative and positive control (DMSO and SEB, respectively) compared with each extract treatment are statistically different in the same column ( $P < 0.001$ ). Number of replicates = 3. DMSO: dimethyl sulfoxide solution; SEB: Sebacil.





$$MR = (\text{dead ticks}) / (\text{total ticks}) \times 100 \quad (1)$$

#### Reproductive index and inhibition of oviposition

At the inhibition of oviposition, the eggs were weighted and transferred into tubes at different dilutions of each extract (3.12, 6.2, 12.5, 25 and 50 mg/ml). Each group consisted of eight ticks divided into three replicates. The eggs were incubated under the same conditions for larval hatching and the percentage of hatching was estimated visually. Sebacil concentration of 1µl/ml was used as positive control and DMSO (1%) as negative control. The hatching rate was read after ~25 days and the data obtained were used to determine the reproductive index (RI) and the percent inhibition of oviposition (% IO) using formulae 2 and 3, respectively (Goncalves et al 2007).

$$RI = \text{Weight of eggs laid (g)} / (\text{Weight of adult females (g)}) \quad (2)$$

$$IO = (\text{RI (control group)} - \text{RI (treated group)}) / (\text{RI (control group)}) \times 100 \quad (3)$$

#### Statistical analysis

Data were expressed as the mean ± SE. Groups were compared using ANOVA for repeated measurements using the R software version 3.4.4 (<http://www.R-project.org/>). The differences between means were determined by Tukey test at 5% significance level.

### Results

Table 1 summarize the results of adult immersion test using the methanolic extracts of *G. flavum* and *P. harmala*, respectively. The efficacy of alkaloid extract of both plants against *Rhipicephalus* sp. was assessed by estimating the percent adult mortality (cut off was 15 days post-treatment) and eggs mass laid and visual hatching rate.

The percent mortality caused by the methanolic extracts of both plants varied from 41.66 to 75 %, when tested at concentrations ranging from 3.12 to 50mg/ml, and significantly different compared to control ticks ( $P < 0.05$ ). The laid egg mass effect was proportional to the extract concentration of *G. flavum* and *P. harmala*. It is also noteworthy that laid egg masses weight of the live ticks, treated with different concentrations of the various extracts were significantly ( $P < 0.05$ ) lower than ticks treated with DMSO. Visually hatching of the eggs was completely blocked only by *G. flavum* with 50 mg/ml; however, other extracts of both plants were partially able to block the hatching.

The effect of methanolic extracts of *G. flavum* and *P. harmala* extracts against engorged females was evaluated by calculating the oviposition inhibition and reproductive index. The variation of the mean reproductive rate and oviposition rate of both plants according to the concentration ranging from 3.12 to 50 mg/ml are illustrated in Figure 1 and 2, respectively. Generally, the oviposition rate and reproductive rate of both plants were concentration dependent in both plants and significantly different ( $P < 0.05$ ) compared to ticks treated by DMSO. The results indicated that the extracts of *P. harmala* seems to be more efficient against *Rhipicephalus* sp. adults at different concentrations than the extracts *G. flavum*. The alkaloid extracts of both plants high effects were observed with 6.25 and 50 mg/ml for *G. flavum* and with 25mg/ml and 50mg/ml for *P. harmala*.

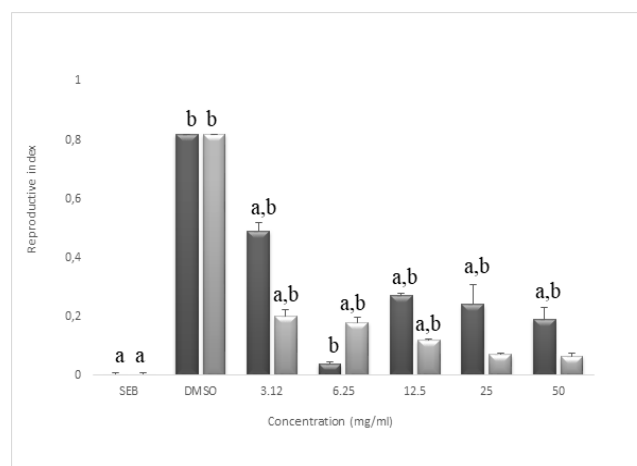


Figure 1. Reproductive index of the alkaloid extracts of *G. flavum* and *P. harmala* at different concentrations against *Rhipicephalus* sp.

a,b Values by letters superscripts in negative and positive control (DMSO and SEB, respectively) compared with each extract treatment are statistically different ( $p < 0.05$ ). Number of replicates = 3. DMSO: dimethyl sulfoxide solution; SEB: Sebacil.

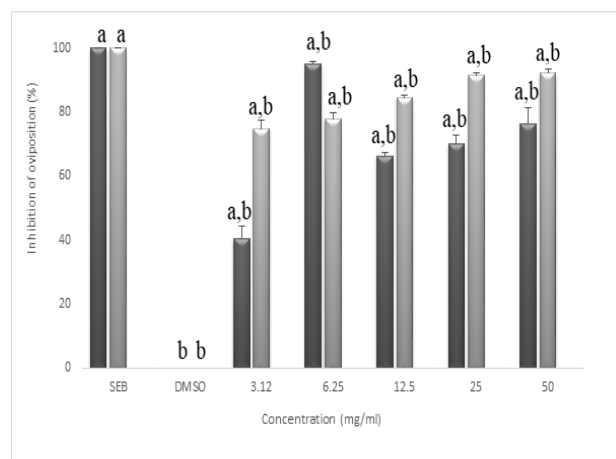


Figure 2. Percentage inhibition of oviposition of the alkaloid extracts of *G. flavum* and *P. harmala* at different concentrations against *Rhipicephalus* sp.

a,b Values by letters superscripts in negative and positive control (DMSO and SEB, respectively) compared with each extract treatment are statistically different ( $p < 0.05$ ). Number of replicates = 3. DMSO: dimethyl sulfoxide solution; SEB: Sebacil.







## Discussion

Since the last century, the plants as drugs known to be a rich source of beneficial compounds have been used by practitioners of traditional medicine. For decades, the acaricidal properties of the plant have been widely used in alternative veterinary medicine against ectoparasites and they became today a part of therapy traditional particularly in the rural area. In the literature, several studies showed significant biological activity of the *G. flavum* and *P. harmala* extract (Petrooulos et al 2018). The present study was conducted in order to provide an alternative therapy using of plant extracts are known residue less, flora and fauna friendly, biodegradable, which can intervene in all biological processes of the ticks, thus interrupting their life cycle. These tests measured the in vitro acaricidal effect on the processes of hatching, oviposition and reproductive index of *Rhipicephalus sp.*

The results of our study have demonstrated that extracts of *G. flavum* and *P. harmala* have an in vitro inhibitory effect on the eggs hatching and reproduction of adult female of *Rhipicephalus sp.* collected in naturally infected dogs. Previous studies reported that both plants studied extracts are rich in bioactive alkaloid compounds (Bensalem et al 2014, Bournine et al 2013). As described before, *G. flavum* contained protopine as major alkaloid compound magnoflorine, chelidone, sanguinarine and chelerythrine. The HPLC profiling of the active total alkaloids of *P. harmala* indicates that possesses five  $\beta$ -carboline alkaloids e.g. harmine, harmaline, harmone, harmol and harmalol are major components. Recently, Shang et al (2016) reported that vasicine, harmalin and harmine, as the active compounds of *Peganum harmala* L., presented the marked acaricidal activities against *Psoroptes cuniculi*, and could be widely applied for the treatments of acariasis in animals. One study conducted by Misra et al (2008) reported that harmine and vasicine, two compounds found in *P. harmala*, are effective against *Leishmania donovani*. According to those authors, this acaricidal activity may be attributed to an individual or a combined effect of the alkaloid compounds. Also, Godara et al (2015) explained that the secondary metabolites can also act synergistically when used with or in combination with another plant with active ingredient. In agreement with our observations, many investigations demonstrated that bioactive compounds extracted from plants could be a source of alternative tick control with ecological and health benefits (Castilho et al 2017). The results of this study correspond also with those published previously, which demonstrated that the acaricidal activity resulted with increasing the plant extracts concentration (Gomes et al 2014). The results obtained for the inhibition of egg hatching and oviposition as well as for the adult ticks' mortality could be explained by the penetration of bioactive molecules of the plant extracts into the tick skins causing a significant decrease in the percentage of egg laying. Noted that the negative and positive control are taken into account in investigation in

order to compare with both plant extracts this gives a strong support for the tested extract. Interesting, the data of this study shown that there had no inhibitory effect of DMSO on the egg hatching and oviposition; while SEB, a commercial organophosphate, totally blocked it. The results of present study correspond entirely with those published previously, which demonstrated that 1% DMSO did not presented any effect on the mortality of *Rhipicephalus microplus* (Goncalves et al 2007).

Previous investigations have demonstrated activity acaricidal of some plant extracts such as *Melia azedarach* (Sariosseiri et al 2018; Abdel-Ghany et al 2019) and *Azadirachta indica* (Avinash et al 2017). The alkaloid fraction of *Leucas indica* showed significant mortality of concentration-dependent adult ticks compared to the non-alkaloid fraction (Divya et al 2014). Further, the effectiveness of the acaricide depends also on the quality, quantity and degree of dispersal of the active ingredient. Our results are corroborated with those reported by Daemon et al (2012) which it presented a remarkable mortality rates (92-98 %) of thymol on *Amblyomma cajennense* and *R. sanguineus* larvae. A similar observation was reported by Ravindran et al (2011) concerning the inhibition effect on the hatching of eggs laid by *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* and the mortality of adult ticks treated with the ethanolic extract of *Leucas aspera* (Lamiaceae). Likewise, Muhammed et al (2012) showed that extracts of *Leucas martinicensis* are rich in alkaloids, flavonoids and volatile oils repelling adult mosquitoes culex. In 2009, Landau et al reported that a decrease of ticks' weight in lambs artificially infested by adult *Dermacentor variabilis* receiving high doses of *Azadirachta indica* Juss in feed additive. In the previous studies, the researchers have reported that eugenol extract has a total larvicidal effect and egg laying inhibition effect in engorged females of *R. microplus* (Monteiro et al 2012), which suggests its potential usefulness for the environmental control of ticks (Valente et al 2013). Friesen and Kaufman (2003) reported that inhibition of vitellogenesis and egg cell development in *Amblyomma hebraeum* by cypermethrin used as an insecticide in large-scale commercial agricultural applications. Alkaloid in the plant extracts was reported to cause mortality and inhibition of fecundity due to its neurotoxic properties (Valduga et al 2018). This effect attributed to the release of 20 hydroxy-20-ecdysone by the insecticide which may play a role in controlling the secretions of sex glands from the genetic organs of ticks. It is known that gamma aminobutyric acid (GABA) is found in most invertebrates and avermectins inhibit the GABA neurotransmission in nematode. It is noted also that active compounds effect may be explained by a block nerve signals by interfering with the glutamate-gated chlorid receptors causes a greater potentiation of GABA action on this receptor (Lumaret et al 2012). Indeed, one study reported that chemical compounds of plant extracts could penetrate into inside the egg and prevent the segmentation of blastomeres blocking the cuticle post-





synaptic receptors consequently, paralyzing larval formation of *Haemonchus contortus* (Engstrom et al 2016). Harmaline (7 methoxy 3,4-dihydro-b-carboline), alkaloid derived from the seeds of the plant *P. harmala*, is a monoamine oxidase inhibitor (Frostholm et al 2000) which may explain the inhibitory effect of this plant extract against ticks. Therefore, the acaricidal activity of the both plant extract used in this study could be attributed to its total alkaloids. Though most secondary metabolites are not fully identified in this study, the presence of more than one secondary metabolite was demonstrated usually for antitick activity.

### Conclusion

The biological control of ticks presents many major challenges and opens up enormous opportunities for research to identify new and more important acaricides in reducing the use of synthetic chemicals that are harmful to humans and the environment. Total alkaloids extracted from the *G. flavum* root and *P. harmala* seed have good acaricidal activities *in vitro* reducing potentially the egg laying of *Rhipicephalus* sp. females. In perspective, it should be carried out in order to test the *in vivo* efficiency separately of the *G. flavum* and *P. harmala* bioactive compounds in domestic dogs. Also, it would be notable to investigate the toxicity level of these extracts *in vivo*.

### Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge all veterinary colleagues (Dr. T. Idiri, Dr. F. Touati, Dr. S. Kandi and Dr. S. Idir) for the help during the sampling and for their hospitality in veterinary practice.

### Conflict of Interest

The authors did not report any conflict of interest or financial support.

### Funding

During this study, any pharmaceutical company which has a direct connection with the research subject, a company that provides and / or manufactures medical instruments, equipment and materials or any commercial company may have a negative impact on the decision to be made during the evaluation process of the study. or no moral support.

### References

Abduz-Zahir A, Abdul-Rahuman A, 2012. Evaluation of different extracts and synthesised silver nanoparticles from leaves of *Euphorbia prostrata* against *Haemaphysalis bispinosa* and *Hippobosca maculate*. *Vet Parasitol.* 187(3-4), 511-520.

Abdel-Ghany HS, Fahmy MM, Abuowarda MM, Abdel-Shafy S, et al., 2019. *In vitro* acaricidal effect of *Melia azedarach* and *Artemisia herba-alba* extracts on *Hyalomma dromedarii* (Acari: Ixodidae): embryonated eggs and engorged nymphs. *J Parasit Dis.* 43(4), 696-710.

Ait Abderrahim L, Taïbi K, Ait Abderrahim C, 2019. Assessment of the antimicrobial and antioxidant activities of *Ziziphus lotus* and *Peganum harmala*. *Iran J Sci Technol Trans A: Sci.* 43(2), 409-414.

Arafa AM, Mohamed MES, Eldahmy SI, 2016. The aerial parts of yellow horn poppy (*Glaucium flavum* Cr.) growing in Egypt: isoquinoline alkaloids and biological activities. *J Pharm Sci Res.* 8(5), 323.

Avinash B, Supraja N, Prasad TNVKV, Priya CS, 2017. Evaluation of acaricidal activity of *Azadirachta indica* extracts against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and its GC-MS analysis. *Int J Sci.* 6, 980-992.

Azizi M, Sedaghat S, Tahvildari K, Derakhshi P, Ghaemi A, 2017. Synthesis of silver nanoparticles using *Peganum harmala* extract as a green route. *Green Chem Lett Rev.* 10(4), 420-427.

Bensalem S, Soubhye J, Aldib L, Bournine L, et al., 2014. Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae). *J Ethnopharmacol.* 154(2), 361-369.

Boulaaba M, Kalai FZ, Dakhlaoui S, Ezzine Y, et al., 2019. Antioxidant, antiproliferative and anti-inflammatory effects of *Glaucium flavum* fractions enriched in phenolic compounds. *Med Chem Res.* 28(11), 1995-2001.

Bournine L, Bensalem S, Peixoto P, Gonzalez A, et al., 2014. Revealing the anti-tumoral effect of Algerian *Glaucium flavum* roots against human cancer cells. *Phytomedicine.* 20(13), 1211-1218.

Castilho CV, Fantatto RR, Gaínza YA, Bizzo HR, et al., 2017. *In vitro* activity of the essential oil from *Hesperozygis myrtoides* on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Haemonchus contortus*. *Rev Bras Farmacogn.* 27(1), 70-76.

Daemon E, Maturano R, Monteiro CMO, Goldner MS, et al., 2012. Acaricidal activity of hydroethanolic formulations of thymol against *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) and *Dermacentor nitens* (Acari: Ixodidae) larvae. *Vet Parasitol.* 186(3-4), 542-545.

De Oliveira PR, Bechara GH, Morales MAM, Mathias MIC, 2009. Action of the chemical agent fipronil on the reproductive process of semi-engorged females of the tick *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). Ultrastructural evaluation of ovary cells. *Food Chem Toxicol.* 47(6), 1255-1264.

Divya TM, Soorya VC, Amithamol KK, Juliet S, Ravindran R, et al., 2014. Acaricidal activity of alkaloid fractions of *Leucas indica* Spreng against *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* tick. *Trop Biomed.* 31(1), 46-53.

Drummond RO, Ernest SE, Trevino JL, Gladney WJ, et al., 1997. *Boophilus annulatus* and *Boophilus microplus*: laboratory tests for insecticides. *J Econ Entomo.* 66(1), 130-133.

Engstrom MT, Karonen M, Ahern JR, Baert N, et al., 2016. Chemical structures of plant hydrolyzable tannins reveal their



- in vitro activity against egg hatching and motility of *Haemonchus contortus* nematodes. *J Agric Food Chem.* 64(4), 840-851.
- Friesen KJ, Kaufman WR, 2000. Cypermethrin inhibits egg development in the ixodid tick, *Amblyomma hebraeum*. *Pestic. Biochem. Physiol.* 76(1), 25-35.
- Frostholm A, Evans JE, Cummings SL, Rotter A, 2000. Harmaline-induced changes in gamma aminobutyric acid receptor A subunit mRNA expression in murine olivocerebellar nuclei. *Brain Res Mol Brain Res.* 85(1-2), 200-208.
- Godara R, Katoch R, Yadav A, Ahanger RR, et al., 2015. In vitro acaricidal activity of ethanolic and aqueous floral extracts of *Calendula officinalis* against synthetic pyrethroid resistant *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Exp Appl Acarol.* 67(1), 147-157.
- Gomes GA, Monteiro CMO, Julião LDS, Maturano R, et al., 2014. Acaricidal activity of essential oil from *Lippia sidoides* on unengorged larvae and nymphs of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) and *Amblyom cajennense* (Acari: Ixodidae). *Exp Parasitol.* 137, 41-45.
- Goncalves K, Toigo E, Ascoli B, Von Poser G, et al., 2007. Effects of solvents and surfactant agents on the female and larvae of cattle tick *Boophilus microplus*. *Parasitol Res.* 100(6), 1267-1270.
- Gray j, Dantas-Torres F, Estrada-Peña A, Levin M, 2013. Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Ticks Tick Borne Dis.* 4(3), 171-180.
- Kebbi R, Nait-Mouloud M, Hassissen L, Ayad A, 2019. Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaia Province, Northern Algeria. *Onderstepoort J Vet Res.* 86(1).
- Klafke GM, De Albuquerque TA, Miller RJ, Schumaker TTS, 2010. Selection of an ivermectin-resistant strain of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) in Brazil. *Vet Parasitol.* 68, 97-104.
- Komeili G, Hashemi M, Bameri-Niafar M, 2016. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic effects of *Peganum harmala* seeds in diabetic rats. *Cholesterol.*
- Landau SY, Provenza FD, Gardner DR, Pfister JA, Knoppel EL, Peterson C, et al., 2009. Neem-tree (*Azadirachta indica* Juss.) extract as a feed additive against the American dog tick (*Dermacentor variabilis*) in sheep (Ovisaries). *Vet Parasitol.* 165(3-4), 311-317.
- Lumaret JP, Errouissi F, Floate K, Römbke J, et al., 2012. A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of *Macrocyclic Lactones* in Terrestrial and Aquatic Environments. *Curr Pharm Biotechnol.* 13(6), 1004-1060.
- Matallah F, Benakhla A, Bouattour A, 2013. Infestation du chien par *Rhipicephalus sanguineus* dans deux régions de l'extrême nord-est de l'Algérie. *Rev Elev Med Vet Pays Trop.* 66(3), 97-101.
- Miller RJ, Almazan C, Ortiz-Estrada M, Davey RB, George JE, De Leon AP, 2013. First report of fipronil resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* of Mexico. *Vet Parasitol.* 191, 97-101.
- Misra P, Khaliq T, Dixit A, Sen Gupta S, et al., 2008. Antileishmanial activity mediated by apoptosis and structure-based target study of peganine hydrochloride dihydrate: an approach for rational drug design. *J Antimicrob Chemother.* 62(5), 998-1002.
- Monteiro CM, Maturano R, Daemon E, Catunda-Junior FEA, et al., 2012. Acaricidal activity of eugenol on *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) and *Dermacentor nitens* (Acari: Ixodidae) larvae. *Parasitol Res.* 111(3), 1295-1300.
- Muhammad S, Fatima A, Yahaya MM, 2012. The phytochemical components of *Leucas martinicensis* that cause repellence of adult mosquito. *Int J Mod Botany.* 2(1), 1-5.
- Olivo CJ, Heimerdinger A, Ziech MF, Agnolin CA, et al., 2009. *Rope tobacco* aqueous extract on the control of cattle ticks. *Cienc Rural.* 39(4), 1131-1135.
- Perez-Cogollo LC, Rodriguez-Vivas RI, Ramirez-Cruz GT, Miller RJ, 2010. First report of the cattle tick *Rhipicephalus microplus* resistant to ivermectin in Mexico. *Vet Parasitol.* 168, 165-169.
- Petropoulos SA, Karkanis A, Martins N, Ferreira ICFR, 2018. Halophytic herbs of the Mediterranean basin: An alternative approach to health. *Food Chem Toxicol.* 114, 155-169.
- Ravindran R, Juliet S, Sunil AR, Ajith Kumar KG, et al., 2011. Ecllosion blocking effect of extract of *Leucas aspera* (Lamiaceae) on *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus*. *Vet Parasitol.* 179(1-3), 287-290.
- Sodaeizadeh H, Rafieiolhossaini M, Van Damme P, 2010. Herbicidal activity of a medicinal plant, *Peganum harmala* L., and decomposition dynamics of its phytotoxins in the soil. *Ind Crops Prod.* 31(2), 385-394.
- Sariosseiri A, Moshaverinia A, Khodaparast MHH, Kalidari GA, 2018. In vitro acaricidal effect of *Melia azedarach* ripe fruit extract against *Dermanyssus gallinae* (Acari: Dermanyssidae). *Persian J Acarol.* 7(2), 203-208.
- Shang X, Guo X, Li B, Pan H, Zhang J, Zhang Y, Miao X, 2016. Microwave-assisted extraction of three bioactive alkaloids from *Peganum harmala* L. and their acaricidal activity against *Psoroptes cuniculi* in vitro. *J Ethnopharmacol.* 192, 350-361.
- Suau R, Cabezudo B, Rico R, Nájera F, et al., 2004. Photochemical variations within populations of *Platycapnossaxicola* Wilk. *Biochem Syst Ecol.* 6, 565-572.
- Valduga AT, Gonçalves IL, Magri E, Finzer JRD, 2018. Chemistry, pharmacology and new trends in traditional functional and medicinal beverages. *Food Res Int.* 120(5), 478-503.
- Valente PP, Amorim JM, Castilho RO, Leite RC, et al., 2013. In vitro acaricidal efficacy of plant extracts from Brazilian flora and isolated substances against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Parasitol Res.* 113(1), 417-423.
- Walker JB, Keirans JE, Horak IG, 2000. *The Genus Rhipicephalus*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Walker AR, Bouattour A, Camicas JL, Estrada-Peña A, et al., 2014. Ticks of domestic animals in Africa: A guide to identification of species, *Bioscience Reports*, Edinburgh, 3, 210.

#### Author Contributions

Motivation / Concept: Abdelhanine Ayad\*  
Design: Rosa Kebbi, Abdelhanine Ayad\*





Control/Supervision: Abdelhanine Ayad\*

Data Collection and / or Processing: Rosa Kebbi

Analysis and / or Interpretation: Rosa Kebbi, Abdelhanine Ayad\*

Literature Review: Rosa Kebbi, Omar Besseboua, Mohamed Nait-Mouloud, Abdelhanine Ayad\*

Writing the Article: Rosa Kebbi, Omar Besseboua, Mohamed Nait-Mouloud, Abdelhanine Ayad\*

Critical Review: Rosa Kebbi, Omar Besseboua, Mohamed Nait-Mouloud, Abdelhanine Ayad\*



## **Discussion générale**

## Discussion Générale

Le présent travail de recherche visait sur la réalisation d'une étude épidémiologique dont le but est d'identifier les espèces de tiques dures infestant le chien domestique, leur prévalence et leur dynamique d'activité saisonnière dans la région de Bejaia, au nord-est de l'Algérie. Le parasitisme et le taux d'infestation varient en fonction des conditions climatiques telles que la température, l'humidité, l'âge et le sexe de l'animal. En Algérie, plusieurs travaux ont été menés pour étudier les populations de tiques chez les bovins (**Aouadi et al., 2017 ; Boucheikhchoukh et al., 2018 ; Kouidria et al., 2018**) ; les travaux publiés sont peu disponibles concernant les tiques infestant les chiens. Cette étude s'est étalée sur une année, elle a révélé la présence d'un multi parasitisme chez les chiens avec un taux d'infestations par une ou plusieurs espèces de tiques dures comme indiqué par (**Ebrahimzade et Fattahi et al., 2016 ; Estrada- Peña et al., 2017 ; Latrofa et al., 2017 ; Maurelli et al., 2018**). La prévalence globale d'infestation était légèrement faible, ce qui pourrait être lié à la difficulté de détection des stades immatures des tiques (larves et nymphes) au cours de l'examen clinique. Des études réalisées dans différents pays ont montrées que la prévalence de l'infestation par les tiques est très variable. La prévalence observée dans la présente étude est supérieure à celle observée en Iran (8,6%) (**Ebrahimzade et Fattahi et al., 2016**) et en Albanie (3,5 %) (**Kumsa et Mekonnen, 2011**). Cependant, elle est nettement inférieure à celle rapportée par **Matallah et al (2013)** dans les régions de Souk-Ahras et d'El-Kala (63 % et 37 % respectivement). Le faible taux observé en cette étude peut s'expliquer par le fait que les chiens sont bien entretenus et qu'ils ont reçus des traitements acaricides. La prévalence suggère que ces tiques présentent un réel risque majeur pour la santé des chiens domestiques et leurs propriétaires, tel qu'il est confirmé par plusieurs études (**Kumsa et al., 2011 ; Rinaldi et al., 2007**). En se basant sur les caractéristiques morphologiques externes des tiques identifiées par des clés approuvées pour les pays africains, nos résultats indiquent la présence de quatre espèces, avec une prédominance de *Rhipicephalus sanguineus*, ce resultat concorde avec les résultats obtenus par (**Benredjem et al., 2014 ; Bessas et al., 2016 ; Dahmani et al., 2015 ; Leulmi et al., 2016**). Un résultat similaire de la prédominance de cette espèce de tique chez les chiens infestés a été rapporté par **Matallah et al (2013)** dans le nord-est Algérien. En **2011, Mosallanejad et al.** ont observés la présence de la même espèce chez les chiens de compagnie dans la région d'Ahvaz (sud-ouest de l'Iran). Des études réalisées dans différents pays ont montré que le nombre d'espèces de tiques est très variable. **Bryson** et ses

collaborateurs (2000) ont recensés six espèces de tiques provenant de chiens appartenant à des communautés pauvres en Afrique du Sud. Par ailleurs, **De Mato et al. (2008)** ont identifié neuf espèces de tiques ixodides chez les chiens de la région de Mozambique. En Ethiopie, **Kumsa et Mekonnen (2011)** ont identifié deux espèces, à savoir *Amblyomma* spp et *Haemaphysa lisleachi*. La variation signalée dans les études antérieures pourrait être attribuée à différents facteurs, comme la localisation géographique, les conditions climatiques et les pratiques de gestion (**Krčmar et al., 2014**). De plus, les effets indirects du changement climatique auront un impact sur le nombre de tiques en affectant la végétation (**Gray et al., 2009**). La corrélation entre les sujets atteints de maladies à transmission vectorielle et leur répartition géographique, ainsi que les facteurs de risque potentiels (âge, sexe, race, type de chien, habitat et traitements prophylactiques) ont déjà été évalués (**Mircean et al., 2012**). **Lindgren et al (2000)** ont également conclu que le climat relativement doux des années 1990 en Suède était probablement l'une des principales raisons de la hausse de la densité observée et la répartition géographique d'*Ixodes ricinus*. De plus, des études antérieures (**Foldvari et Farkas, 2005 ; Krčmar et al., 2014**) ont permis de signaler des sites préférés pour l'attachement des tiques chez les chiens similaires à nos données. *Rhipicephalus sanguineus* est connu sous le nom de tique du chenil, et la tique la plus répandue chez les chiens ; cependant, on peut aussi la trouver chez les bovins (**Walker et al., 2014**). Nos résultats sont en accord avec les résultats de plusieurs chercheurs (**De Mato et al., 2008 ; Horak et Matthee, 2003 ; Neves et Horak, 2004**). **Dantas-Torres et Otranto (2017)** ont noté que le cycle biologique de *R. sanguineus* est adapté aux structures artificielles telles que les habitations humaines et les chenils. Selon **Walker et ses collaborateurs (2014)** *Rhipicephalus bursa* est l'une des espèces communes de genre *Rhipicephalus* en Afrique du Nord, et ses hôtes préférés sont les moutons, les chèvres, les bovins et les chevaux. Cependant, dans cette étude, la présence de *R. bursa* pourrait être expliquée par le fait que les chiens ont été en contact avec les ruminants domestiques, par exemple les chiens de ferme. De l'autre côté les adultes de *Rhipicephalu sturanicus* infestent une variété d'hôtes tels que les chats, les moutons, les chèvres et les carnivores sauvages, tandis que les stades immatures de l'espèce n'infestent jamais les chiens (**Horak et al., 2000**).

Nos résultats ont révélé deux cas d'*Ixodes ricinus* collectés sur un chien de chasse dans la région de Bejaia. En Afrique du Nord, il est connu que cette espèce de tique ixodides infeste le bétail, et ses adultes ne sont présents en grand nombre que sur le bétail (**Walker et al., 2014**). Cependant, *Ixodes ricinus* a été observée chez plus de 300 espèces d'hôtes, y compris les mammifères, les oiseaux et les reptiles (**Gern et Humair, 2002**), elle est

considérée comme un potentiel vecteur de nombreux agents pathogènes (**Farkas, 2002**). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le chien aurait été infesté dans la nature. Selon **Walker et al (2014)** tous les individus des différents stades du développement d'*Ixodes ricinus* grimpent dans la végétation en attendant le passage d'un hôte. Les conditions les plus favorables au développement d'*Ixodes ricinus* sont des températures relativement froides et un taux d'humidité élevé, ce qui explique la raison pour laquelle les seuls cas de cette espèce ont été trouvés en décembre.

Dans le cadre de cette étude, les espèces du genre *Rhipicephalus* prélevées des Chiens domestiques ont montré principalement une activité printanière, tandis qu'*Ixodes ricinus* une activité hivernale. Cela pourrait être attribué à diverses conditions climatiques dans la région d'étude. Il a été signalé que *Rhipicephalus sanguineus* était présente dans de différentes zones bioclimatiques des pays du Maghreb, où les tiques adultes ont une activité saisonnière de mars à novembre, avec une activité maximale en mai, et était absente en hiver (**Bouattour, 2002**). Au Maroc, **Morel (2000)** a révélé que la dynamique d'activité saisonnière de *Rhipicephalus bursa* était unimodale, avec un pic d'activité pendant la saison chaude allant de mars à septembre ; ce qui correspond à nos résultats. De même, l'espèce de tique de *Rhipicephalus turanicus* apparaît en mars et disparaît en Juillet (**Tsatsaris et al., 2016**), *Rhipicephalus turanicus* a été prélevée entre avril et novembre, avec un pic d'infestation en avril et mai. Concernant la période d'activité d'*Ixodes ricinus*, elle est hivernale, ce qu'est en accord avec les résultats rapportés par (**Bouattour et al., 1999**). En revanche, *Ixodes ricinus* se développe en mode bimodal dans les pays tempérés, avec des pics d'activité intenses et faibles au printemps et en automne respectivement. Au Royaume-Uni, l'abondance maximale d'*Ixodes ricinus* a été enregistrée en avril et le mois de mai (**Dobson et Randolph, 2011**). Dans la présente étude, la prévalence globale des chiens infestés par les différentes espèces de tiques mâles était supérieure à celle des tiques femelles, mais la différence n'est pas significative du point de vue statistique ( $P = 0.837$ ). De même, **Ebrahimzade et al (2016)** n'ont enregistré aucune différence significative dans le taux d'infestation entre le sexe des tiques vivant dans le même environnement écologique. En revanche, **Mosallanejad et ses collaborateurs (2011)** ont trouvé une différence significative entre les espèces de tiques mâles et les tiques femelles (35,82 % vs 20,33 %, respectivement).

Le pourcentage d'infestation par le nombre total des tiques variait entre deux groupes d'âge de chiens, C'était plus élevé chez les jeunes que les chiens adultes ( $P = 0,55$ ). La susceptibilité à l'infestation par les tiques est plus élevée chez les jeunes animaux que chez les



animaux adultes (**Moghaddar et al., 2001 ; Raut et al., 2006**). L'influence d'âge a également été signalée par une étude menée en Tunisie, où l'on a constaté que l'intensité d'infestation des bovins adultes était plus élevée que celle de jeunes animaux (**Bouattour, 2001**). Ces résultats pourraient être expliqués par le système immunitaire des animaux infectés qu'est moins développé à un jeune âge (**Dillard et al., 2007**). Une différence significative existe entre la race des chiens et la prévalence d'infestation par les tiques ( $P= 0,042$ ). Les résultats rapportés par (**Benchikh-Elfegoun et al., 2007, Lorusso et al., 2010**) sur les races bovines et canines respectivement ne sont pas similaires à nos constatations. D'autre part, une étude antérieure a rapporté que la race a une influence directe sur le taux d'infestation (**Silveira et al., 2009**). L'analyse Statistique dans la présente étude a révélé que les bergers allemands sont la race la plus infestée par rapport aux autres races de chiens examinés dans cette étude. **Smith et ses collaborateurs (2011)** ont constaté que les chiens ayant des poils de longueur moyenne sont deux fois plus susceptibles d'être parasité que les chiens à poil court ( $P < 0.001$ ). Les chiens caractérisés par des poils longs pourraient fournir un environnement propice à la survie des tiques par rapport aux chiens à poils courts. Il est facile de détecter et d'enlever les tiques sur les chiens à poil court que ceux à poil long. De plus, les chiens à poils courts peuvent être plus efficaces dans l'auto-nettoyage et peuvent enlever les tiques eux-mêmes.

De nombreuses situations physiologiques peuvent modifier l'équilibre physiologique maintenu principalement par le sang dans le corps (**Geneser, 1986**), de ce fait l'objectif principal de la deuxième partie de ce travail qui est l'évaluation de certains paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine, globules rouges, globules blancs et plaquettes) et du stress oxydatif dans le sérum prélevé chez des chiens infestés naturellement par *Rhipicephalus* sp par rapport aux chiens sains.

Les analyses médicales sont un outil important qui aide les vétérinaires à diagnostiquer plus rapidement les maladies et à mieux comprendre leurs impacts sur la santé animale. Les changements dans les constituants biochimiques et hématologiques sont des indicateurs importants de l'état physiologique ou pathologique des animaux (**Ahmed et al., 2003**). Les antioxydants sont des produits chimiques qui inhibent l'oxydation d'autres produits. Ils sont impliqués dans la prévention des dommages aux cellules de l'organisme. L'anémie est fonctionnellement définie comme une diminution de la capacité du sang à transporter l'oxygène (**Goklaney et al., 2012**). Cette condition est cliniquement caractérisée par une réduction de l'hémoglobine (Hb), de l'hématocrite (PCV) ou du nombre total d'érythrocytes (TEC) par unité de volume de sang chez un animal bien hydraté (**Singh et al.,**

2014). Dans la présente étude, la comparaison de certains paramètres hématologiques entre les deux groupes de chiens a révélé que le taux de leucocytes et d'hémoglobine étaient affectés négativement chez les chiens infestés, ce qui pouvait être traduit par un signe clinique, à savoir l'anémie due à la capacité des parasites à sucer le sang. On a déjà signalé que l'anémie est généralement due aux protozoaires sanguins et aux endoparasites et ectoparasites. **Ellah et Al-Hosary (2011)** ont indiqué que l'infestation par *Theileria* chez les bovins a entraîné une anémie associée à une diminution significative du nombre total d'érythrocytes, d'hémoglobine et de plaquettes, une observation similaire a été rapportée par d'autres chercheurs dans leurs études, la *Babesiosis* a induit des diminutions significatives de leucocytes, hémoglobine et PCV (**Abd El-Hamed et al., 2016, Bilwal et al., 2017**). Il a été rapporté que *Fasciola hepatica* était la principale étiologie de l'anémie, avec une forte corrélation entre le taux d'hémoglobémie et le poids des douves chez les agneaux traceurs (**Akkariet et al., 2011**). Les résultats de **Lic et al (2005)** corroborent nos résultats qui ont montré une grande différence significative dans les taux de leucocytes chez les chiens atteints de *babésiose* ( $10,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) et les chiens témoins ( $4,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ ).

Les résultats de cette étude correspondent à ceux publiés antérieurement, qui démontraient une baisse graduelle de la concentration d'hémoglobine pendant la période post-infection par *Haemonchus contortus* (**Bordoloi et al., 2012**). D'autres études ont également montré une diminution significative de l'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes dans le sang et de l'hématocrite en réponse à une infection par *Haemonchus contortus* (**Rouatbi et al., 2016**). **Kaur et ses collaborateurs (2017)** ont observé récemment une réduction significative des paramètres hématologiques des bovins suite à une forte exposition par les tiques. Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Pfäffle (2009)**, selon lesquels le taux de plaquettes dans la population infestée était directement corrélé avec la charge en tiques. Bien que **Tinoco-Gracia et al (2009)** considèrent que l'intensité du parasite est sévère lorsque le nombre de tiques sur l'hôte dépasse les 30 tiques. Les résultats de la présente étude ont révélé que les chiens parasités étaient anémiques et déshydratés comparativement aux chiens non infestés en raison de la présence de tiques. Il est important de se rappeler que l'anémie et les stimuli inflammatoires influencent la libération des plaquettes de la rate ou de la moelle osseuse, et la diminution des lymphocytes peut être une indication d'une réponse inflammatoire ou immunitaire due à une infection pathogène (**Thomas, 2007**).

Dans la littérature il est connu que les radicaux libres ont été impliqués comme intervenant important dans les dommages tissulaires dans une variété de processus

pathologiques tels que diverses infections parasitaires (**Aprioku, 2013**). Notre recherche est en accord avec les rapports scientifiques antérieurs où l'altération du système antioxydant avec des états de stress oxydatif a été démontrée avec diverses infestations parasitaires chez les animaux (**Dimiri et al., 2010 ; Camkerten et al., 2009**). **Singh et ses collaborateurs (2011)** ont démontré qu'une altération significative de l'équilibre oxydant/antioxydant peut être impliquée dans la pathogenèse d'une infestation clinique par des acariens sarcoptiques. Les résultats obtenus par **Al-Hosary et al (2015,2018)** sur l'influence du parasitisme par *Theileriasp* sur les taux de MDA chez les bovins et les ovins ont montré que le parasitisme provoque un stress oxydant chez les hôtes. **Kiral et ses collaborateurs (2005)** ont signalé que les taux des MDA chez les chiens infestés par *Hepatozoon canis* était plus élevé que chez les témoins. D'après **Crnogaj et al (2010)** il y a une augmentation significative des taux d'AMD ( $P < 0,0005$ ) entre le groupe témoin sain ( $8,13 \pm 1,78 \mu\text{mol/l}$ ) et les chiens atteints de la *babésiose* ( $36,90 \pm 13,95 \mu\text{mol/l}$ ). Dans la présente étude, une teneur élevée en produit de peroxydation des lipides dans le sérum (MDA) indiquait l'apparition d'un stress oxydatif chez les chiens infectés, ce qui peut être considéré comme une indication d'une lésion cellulaire causée par *Rhipicephalus sp.* Ceci pourrait être attribué à l'incapacité du mécanisme antioxydant à éliminer les espèces réactives de l'oxygène. L'augmentation du TCA chez les chiens infectés par *Rhipicephalus sp* peut probablement être attribuée à la production d'enzymes antioxydantes en tant que sécréteurs de radicaux libres pendant le processus oxydatif.

Il est à noter que la présence de parasites affecte les systèmes de défense antitoxique en augmentant ou en diminuant leurs concentrations, mais aussi en inhibant ou en activant leur synthèse (**Baudrimont et Montaudouin, 2007**). Il a également été prouvé que la présence de parasites pourrait modifier les systèmes de défense de l'hôte ; les mêmes auteurs ont enregistré une activité accrue des enzymes antioxydantes chez *Cyprinus carpio* infecté par le cestode *Ptychobothrium sp* (**Dautremepuits et al., 2003**). Cependant, **Crnogaj et ses collaborateurs (2017)** ont obtenu un taux de TCA significativement bas chez les chiens atteints de *Babesia canis canis* par rapport aux témoins. De leur côté **Ciftci et al (2014)** ont enregistré une diminution de taux de TCA chez les chiens infectés par *Babesia canis vogeli*, mais ces variations n'ont pas été jugées statistiquement importantes ( $P > 0,05$ ). Bien que, **Crnogaj et al. (2017)** ont obtenu un taux du TAC significativement faible chez les chiens malades atteints de *Babesia canis canis* par rapport aux témoins, cette différence pourrait s'expliquer par le nombre limité d'échantillons collectés dans la présente expérience et peut être attribuée à d'autres facteurs physiologiques chez les femelles comme la gravidité, la

lactation, et l'âge qui est associé à la libération de radicaux libres dans l'organisme et représente une autre source de stress oxydatif (**Al-Hosary et al., 2018**).

La dernière partie de ce travail est consacrée afin de trouver un moyen de lutte biologique permettant de contrôler les populations de tiques dures chez les chiens et de proposer l'utilisation alternative des extraits végétaux sans effets néfastes pour la santé publique et l'environnement.

Le test d'immersion des femelles adultes *Rhipicephalus* sp a mesuré l'effet de l'activité anti acaricide directement sur la mortalité, l'indice de reproduction et de l'inhibition de la ponte et le processus d'éclosion des œufs des parasites. Nos résultats ont démontré que les extraits alcaloïdiques des racines de *Glaucium flavum* et les graines de *Peganum harmala* ont un effet inhibiteur sur le développement des œufs pondus par les tiques dures du genre *Rhipicephalus* sp collectées sur des chiens.

Des études précédemment menées ont montré que les deux plantes étudiées sont riches en composés alcaloïdes bioactifs (**Bensalem et al., 2014, Bournine et al., 2013**). Comme indiqué auparavant, *G flavum* contient de la protopine en tant que composé alcaloïde majeur : magnoflorine, chélidonine, sanguinarine et chélerythrine. Le profilage CLHP des alcaloïdes totaux actifs de *P harmala* indique qu'il possède cinq alcaloïdes  $\beta$ -carboline, à l'instar de : harmine, harmaline, harmane, harmol et harmalol sont des composants majeurs. Récemment, **Singh Shang et al (2016)** ont signalé que la vasicine, l'harmaline et l'harmine, en tant que composés actifs de *Peganumharmala* L, présentaient des activités acaricides remarquables contre *Psoroptescuniculi*, et pouvaient être largement appliquées pour les traitements des acarioses chez les animaux. **Misra et al. (2008)** ont rapporté que l'harmine et la vasicine sont deux composés présents dans *P harmala*, efficaces contre *Leishmania donovani*, Selon ces auteurs, cette activité acaricide peut être attribuée à un seul composant ou à un effet combiné des composants d'alcaloïdes. D'après **Godara et al. (2015)**, les métabolites secondaires peuvent également agir en synergie lorsqu'ils sont utilisés avec ou en combinaison avec une autre plante ayant une substance bioactive. En accord avec nos observations, de nombreuses études ont prouvé que les composés bioactifs d'extraits de plantes pourraient être une source de contrôle alternative des tiques avec des bénéfices sur les plans écologiques et sanitaires (**Castilho et al., 2017**).

Les résultats de ce travail correspondent également à ceux publiés antérieurement par (**Gomes et al., 2014**) qui ont confirmé que l'activité acaricide se traduise par une augmentation de la concentration des extraits végétaux.

Les résultats obtenus pour l'inhibition de l'éclosion et la ponte des œufs ainsi que pour la mortalité des tiques adultes pourraient se justifier par la pénétration des molécules bioactives des extraits des deux plantes dans la peau des tiques entraînant ainsi une baisse significative du pourcentage de ponte des œufs.

Il a été noté que les contrôles négatifs et positifs sont pris en compte dans l'investigation afin de comparer avec les deux extraits de plantes, ce qui donne un fort appui pour les extraits analysés, les données de cette étude ont montré qu'il n'y avait aucun effet inhibiteur du DMSO sur l'éclosion et la ponte des œufs, alors que le SEB qu'est un organophosphoré commercial, le bloquait totalement, Nos résultats correspondent entièrement à ceux publiés par (**Goncalves et al., 2007**) qui démontraient que 1% de DMSO ne présentait aucun effet sur la mortalité de *R.microplus*.

Des investigations antérieures ont affirmé l'activité acaricide de certains extraits de plantes comme *Melia azedarac* (**Sariosseiri et al., 2018 ; Abdel-Ghany et al., 2019**) et *Azadirachtaindica* (**Avinash et al., 2017**). La fraction alcaloïdique de *Leucas indica* a montré un taux de mortalité significatif des tiques adultes dépendantes de la concentration par rapport à la fraction non alcaloïdique (**Divya et al., 2004**).

Nos résultats sont corroborés par ceux rapportés par **Daemon et al. (2012)** qui présentent un taux de mortalité très remarquable (92-98 %) du thymol sur les larves d'*Amblyomma cajennense* et *Rhipicephalus sanguineus* respectivement. Une observation similaire a été rapportée par **Ravindran et al. (2011)** concernant l'effet d'inhibiteur de l'éclosion des œufs de *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* et la mortalité des tiques adultes traitées par l'extrait éthanolique de *Leucas aspera* (Lamiaceae).

De même, **Muhammed et ses collaborateurs (2012)** montraient que l'extrait de *Leucas martinicensis* est riche en alcaloïdes, flavonoïdes et huiles volatiles qui ont un effet anti-moustiques (culex adultes). En **2009, Landau et al.** ont enregistré une diminution du poids des tiques adultes chez les agneaux infestés artificiellement par le *Dermacentor vairiabilis* recevant de fortes doses d'*Azadirachta indica* Juss dans les additifs alimentaires. L'extrait d'eugénol a un effet larvicide total et un effet d'inhibition de la ponte chez les femelles engorgées de *R. microplus* (**Monteiro et al., 2012**), ce qui suggère son utilité potentielle pour le contrôle des populations de tiques dans l'environnement (**Valente et al., 2013**).

**Friesen et Kaufman (2003)** ont signalé une inhibition de la vitellogenèse et du développement des ovules chez *Amblyomma hebraeum* par la cyperméthrine utilisée comme

insecticide commercialisé à grande échelle dans le domaine agricole. Il a été signalé que les alcaloïdes contenus dans les extraits de plantes causaient la mortalité et l'inhibition de la fécondité en raison de leurs propriétés neurotoxiques (**Valduga et al., 2018**), cet effet est attribué à la libération de 20 hydroxy-20-ecdysone par l'insecticide qui peut jouer un rôle dans le contrôle des sécrétions des glandes sexuelles des organes génétiques des tiques.

On note également que l'effet du composé actif peut s'expliquer par un blocage des signaux nerveux en interférant avec les récepteurs chlorés au glutamate provoque une plus grande potentialisation de l'action du GABA sur ce récepteur (**Lumaret et al., 2012**). De ce fait, la toxicité de l'ivermectine pourrait être liée à une interaction du composé avec les récepteurs GABA dans le cerveau ou tout tissu où les récepteurs GABA sont localisés comme le système nerveux entérique et les ganglions sympathiques (**Méneiz et al., 2012**).

En effet, plusieurs études ont rapporté que des composés dérivés d'extraits de plantes pouvaient pénétrer à l'intérieur de l'œuf et empêcher la segmentation des blastomères bloquant ainsi les récepteurs post-synaptiques de la cuticule, paralysant la formation larvaire de *Haemonchus contortus* (**Engstrom et al., 2016**).

Harmaline (7 méthoxy 3,4-dihydro-b-carboline), alcaloïde dérivé des graines de la plante *P. harmala*, est un inhibiteur de la monoamine oxydase (**Frostholm et al., 2000**), ce qui pourrait expliquer l'effet inhibiteur de cet extrait végétal contre les tiques. Par conséquent, l'activité acaricide de l'extrait des deux plantes utilisé dans cette étude pourrait être attribuée à leurs alcaloïdes totaux. Bien que la plupart des métabolites secondaires ne soient pas entièrement identifiés dans cette étude, la présence de plus d'un métabolite secondaire a été démontrée habituellement pour l'activité anti acaricide.

## **Conclusion générale**

### Conclusion générale et perspectives

La présente étude est à multiple objectifs, le premier est un inventaire épidémiologique des espèces de tiques dures infestant les chiens domestiques dans la région de Bejaia en basses Kabylie, leurs prévalences et dynamiques d'activités saisonnières afin d'enrichir les bases de données parasitologiques sur la faune ixodienne qui n'est pas suffisamment connue en Algérie tant sur le plan de la biodiversité que sur le plan de la biologie spécifique.

Le deuxième objectif est l'évaluation de l'impact du parasitisme par des tiques du genre *Rhipicephalus* sp (ixodidae) sur certains paramètres hématologiques et le stress oxydatif chez les chiens domestiques, le dernier objectif est de discerner une alternative aux acaricides synthétiques qui sont de plus en plus inefficaces due, d'une part à l'apparition d'une résistance de la part des populations de tiques parasites des chiens et d'autres hôtes, d'autre part leurs effets néfastes sur l'environnement.

En exploitant le potentiel anti-acaricides de *Peganum harmala* et *Glaucium flavum* connues pour leurs propriétés biologiques attestées dans différents domaines, les extraits d'alcaloïdes totaux des deux plantes testés *in vitro* possèdent une bonne propriété acaricide en réduisant le taux de ponte et d'éclosion des œufs.

Les conclusions principales de cette étude nous autorisent de distinguer un certain nombre de perspectives pour mieux concrétiser ce travail.

✓ La recommandation de mener d'autres études concernant la dynamique des tiques dures dans d'autres régions pour compléter les connaissances sur la faune ixodienne en basse kabyle et en Algérie.

✓ La nécessité de mettre en œuvre des stratégies efficaces de lutte contre les tiques pendant les périodes d'infestation afin de prévenir les maladies à transmission vectorielle.

✓ La réalisation d'une étude bien orientée et renforcée par un nombre plus important de chiens domestiques afin d'évaluer l'effet du parasitisme par des espèces de tiques spécifiques sur tous les paramètres hématologiques et ceux du stress oxydant.

✓ L'isolement et l'identification des molécules bioactives responsables des activités acaricides et l'illustration de leurs modes d'action.

✓ L'étude de l'efficacité acaricide de ces deux extraits *in vivo* chez des chiens infestés naturellement.



## Conclusion générale

---

✓ L'étude de l'efficacité acaricide des extraits des deux plantes sur chaque espèce de tiques des deux genres qui font l'objet de cette étude à savoir *Rhipicephalus sanguinus*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus turanicus* et *Ixodes ricinus*.

## **Références bibliographiques**

## References bibliographies

1. **Abdel-Ghany HS, Fahmy MM, Abuowarda MM, Abdel-Shafy S, El-Khateeb RM, Hoballah EM, (2019).** In vitro acaricidal effect of *Melia azedarach* and *Artemisia herba-alba* extracts on *Hyalomma dromedarii* (Acari: Ixodidae): embryonated eggs and engorged nymphs. *Journal of Parasitic Diseases*, 43(4), 696-710.
2. **Abd Allah MR, (2013).** Involvement of free radicals in parasitic infestations. *Journal of applied animal research*, 41(1), 69-76.
3. **Abd Allah MR, (2010).** Involvement of free radicals in animal diseases. *Comparative Clinical Pathology*, (19)6,615–619.
4. **Abduz-Zahir A, Abdul-Rahuman A, (2012).** Evaluation of different extracts and synthesised silver nanoparticles from leaves of *Euphorbia prostrata* against *Haemaphysalis bispinosa* and *Hippobosca maculate*. *Veterinary Parasitology*, 187(3-4), 511-520.
5. **AFSSA, (2005).** Evaluation des risques pour la santé humaine liés à une exposition au fipronil.
6. **Agarwal A, Prabakaran SA, (2005).** Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian Journal of Experimental Biology*, 43(11), pp. 963–974.
7. **Ahmad I, Gohar A, Ahmad N, Ahmed M, (2003).** Haematological profile in cyclic, non- cyclic and endometritic cross-bred cattle. *International Journal of Agriculture and Biological Sciences*,5,332-334.
8. **Ait Abderrahim L, Taïbi K, Ait Abderrahim C, (2019).** Assessment of the antimicrobial and antioxidant activities of *Ziziphus lotus* and *Peganum harmala*. *Iranian Journal of Science and Technology*, 43(2), 409-414.
9. **Aitken RJ, Buckingham DW, Carreras A, Irvine DS, (1996).** Superoxide dismutase in human sperm suspensions: relationship with cellular composition, oxidative stress, and sperm function. *Free Radical Biology and Medicine*, 21(4), 495-504.

10. **Akkari H, Gharbi M, Darghouth MA, (2011).** Infestation of tracer lambs by *Fasciola hepatica* in tunisia: determining periods for strategic anthelmintic treatments. *revue scientifique et technique-office international des epizooties*, 30,917-929.
11. **Al-Hosary AAT, Abd Ellah MR, Salah El-Din Ahmed L, (2018).** Evaluation of oxidative stress in sheep infested with ticks and concurrent diagnosis of *Theileriosis*. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*,13,263-268.
12. **Al-Hosary AAT, Elsayed HK, Ahmed LS, (2015).** Oxidative stress and hematological profile in *Theileria annulata* clinically infected cattle before and after treatment. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 61,144.
13. **Aouadi A, Leulmi H, Boucheikhchoukh M, Benakhla A, Raoult D, Parola P, (2017).** Molecular evidence of tick-borne hemoprotozoan-parasites (*Theileria ovis* and *Babesia ovis*) and bacteria in ticks and blood from small ruminants in Northern Algeria. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* ,50, 34–39.
14. **Aprioku JS, (2013).** Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis. *Journal of Reproduction & Infertility*, 14(4),158-172.
15. **Arafa AM, Mohamed MES, Eldahmy SI, (2016).** The aerial parts of yellow horn poppy (*Glaucium flavum* Cr.) growing in Egypt: isoquinoline alkaloids and biological activities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(5), 323-332.
16. **Atamer A, Bilici A, Yenice N, Selek S, Ilhan N, Atamer Y, (2008).** The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *Journal of Medical Research*, 36, 771-776.
17. **Avinash B, Supraja N, Prasad T, Priya CS, (2017).** Evaluation of acaricidal activity of *Azadirachta indica* extracts against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and its GC-MS analysis. *International Journal of Science*, 6, 980-992.
18. **Aytekin I, Onmaz AC, Ulucan A, Alp H, (2011).** Effects of accidental ammonium Sulphate poisoning on antioxidant/oxidant status in lambs. *Revue de Médecine Vétérinaire*,162,346–51.
19. **Aytekin I, Onmaz AC, Alp H, Ulucan A, (2010).** Effects of 2,4-D (dichlorophenoxyacetic acid) on blood anti-oxidant oxidant balance and on tissues in lambs. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 161,283–7.

20. **Azizi M, Sedaghat S, Tahvildari K, Derakhshi P, Ghaemi A, (2017).** Synthesis of silver nanoparticles using *Peganum harmala* extract as a green route. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 10(4), 420-427.
21. **Baba-aissa F, (2000).** Encyclopedie des plantes utiles : flore d'Algérie et du Maghreb, substances végétales d'Afrique d'Orient et d'Occident. Rouiba, Algérie.
22. **Bakiri N, Bezzi M, Khelifi L, Khelifi-Slaoui M, (2016).** Revue Agriculture. Numéro spécial, 1, 38 à 42.
23. **Barnard RD, (1986).** Aspects of the bovine host-lone star tick interaction process in forage areas. In *Morphology, physiology, and behavioral biology of the ticks (J.R. Sauer & J.A. Hair, édit.)*. Ellis Horwood Ltd., Chichester, 428-444.
24. **Baudrimont M, De Montaudouin X, (2007).** Evidence of an altered protective effect of metallothioneins after cadmium exposure in the digenean parasite-infected cockle (*Cerastoderma edule*). *Parasitology*, 134(2), 237-245.
25. **Bayoumi AE, Perez-Pertejo Y, Zidan HI, Balana-fouce, Ordonez D, (2003).** Cytotoxicity effects of two antimolting insecticides in mammalian CHO-K1 cells. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 55, 1, 19.
26. **Beckman K, Ames B, (1998).** The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, 78, 547–581.
27. **Benchikh-Elfegoun MC, Benakhla A, Bentounsi B, Bouattour A, Piarroux R, (2007).** Identification et cinétique saisonnière des tiques parasites des bovins dans la région de Taher (Jijel) Algérie. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 151, 209–214.
28. **Benredjem W, Leulmi H, Bitam I, Raoult D, Parola P, (2014).** *Borrelia garinii* and *Rickettsia monacensis* in *Ixodes ricinus* ticks, Algeria. *Emerging Infectious Diseases*, 20(10), 1776–1777.
29. **Bensalem S, Soubhye J, Aldib I, Bournine L, Nguyen AT, Vanhaeverbeek M, Nève J, (2014).** Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae). *Journal of ethnopharmacology*, 154(2), 361-369.
30. **Ben youssef S, Hadiji R, (2010).** Les pyréthrinoïdes antiparasitaires, Cours de pharmacie spéciale. Service de pharmacie et de toxicologie. Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire, Tunisie.
31. **Ben youssef S, Hadiji R, (2011).** La chimiothérapie antiparasitaire, Cours pharmacie spéciale, Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire, Tunisie.

32. **Berny P, (2005).** Les insecticides inhibiteurs des cholinestérases, UP Pharmacie toxicologie, Cours de toxicologie clinique, D3. L'École nationale vétérinaire de Lyon. 36 p.
33. **Berthet-Beaufils A, (2010).** Manifestations dermatologiques associées aux diptères chez le chien et le chat. *Thèse en médecine vétérinaire*. ENVA.
34. **Bessas A, Leulmi H, Bitam I, Zaidi S, Ait-Oudhia K, Raoult D, (2016).** Molecular evidence of vector-borne pathogens in dogs and cats and their ectoparasites in Algiers, Algeria. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 45, 23–28.
35. **Beuthner U, (1975).** Zur Sterile-Male-Release-Technique: Sterilisation durch v-Strahlen (Co) bei *Amblyomma variegatum* (Fabricius, 1794), *Hyalomma anatolicum excavatum* (Koch, 1844) und *Rhipicephalus appendiculatus* (Neumann, 1901). Inaugural-Dissertation. Freie Universität, Berlin, 40 pp.
36. **Beugnet F, (2004).** Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. *EMC-vétérinaire*, 1(4), 138-153
37. **Beugnet F, Marié JL, (2009).** Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe. *Veterinary Parasitology*, 163, 298–305.
38. **Beugnet F, Kolasinski M, Michelangeli PA, Vienne J, Loukos H, (2011).** Mathematical modelling of the impact of climatic conditions in France on *Rhipicephalus sanguineus* tick activity and density since 1960. *Geospatial Health*, 255-263.
39. **Bezuidenhout J, Stutterheim C, (1980).** A critical evaluation of the role played by the redbilled oxpecker *Buphagus erythrorhynchus* in the biological control of ticks. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 47 (2), 51-75.
40. **Bhat SV, Nagasampagi BA, Sivakumar M, (2005).** Chemistry of natural products. *Springer Science & Business Media*.
41. **Bilwal AK, Mandali GC, Patel AC, (2017).** Hematological changes in dogs affected with *Canine Babesiosis*. *I V S B T* 12(3),12-15.
42. **Blagburn BL, Hendrix CM, Vaughan JL, Lindsay DS, Barnette SH, (1995).** Efficacy of lufenuron against developmental stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) in dogs house in simulated home environments. *American Journal of Veterinary Research*, 56,464–467.

43. **Bloomquist JR, (2002).** Insecticides: chemistries and characteristics. Course of Entomology, Minnesota University.
44. **Bord S, Druilhet P, Gasqui P, Abrial D, Vourec'h G, (2014).** Bayesian estimation of abundance based on removal sampling under weak assumption of closed population with catchability depending on environmental conditions. Application to tick abundance. *Ecological modelling*, 274, 72-79.
45. **Bordoloi G, Jas R Ghosh JD, (2012).** Changes in the haemato-biochemical pattern due to experimentally induced haemonchosis in Sahabadi sheep. *Journal of Parasitology Diseases*, 36:101–105.
46. **Boucheikhchoukh M, Laroche M, Aouadi A, Dib L, Benakhla A, Raoult D, Parola P, (2018).** MALDI-TOF MS identification of ticks of domestic and wild animals in Algeria and molecular detection of associated microorganisms. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 57, 39-49.
47. **Bouchard C, Dibernardo A, Koffi J, Wood H, Leighton PA, Lindsay L. R, (2019).** Augmentation du risque de maladies transmises par les tiques dans le contexte des changements climatiques et environnementaux. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 45(4), 89-98.
48. **Bouattour A, Darghouth MA, Daoued A, (1999).** Distribution and ecology of ticks (Acari, Ixodidae) infesting livestock in Tunisia: An overview of results of 8 years field collection. *Parassitologia*, 41(Suppl 1), 5–10.
49. **Bouattour A, (2001).** Les tiques de Tunisie : Rôle de *Hyalomma detritum* dans la transmission de *Theileria annulata*. PHD thesis Faculty of Sciences, Tunis, p. 247.
50. **Bouattour A, (2002).** Clé dichotomique et identification des tiques (Acari : Ixodidae) parasites du bétail au Maghreb. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* 79, 43–50.
51. **Boucheikhchoukh M, Laroche M, Aouadi A, Dib L, Benakhla A, Bryson NR, Horak IG, Höhn WE, Louw JP, (2000).** Ectoparasites of dogs belonging to people in resource-poor communities in North West province, SouthAfrica. *Journal of the South African Veterinary Association* ,71(3), 175–179.
52. **Boulanger N, McCoy K, (2017).** Les tiques (Acari : Ixodida), p 553- 96. In Duvallet G, Fontenille D, Robert V (2017). *Entomologie médicale et vétérinaire*. Edition IRD, Marseille, 687 pp.
53. **Boulaaba M, Kalai F Z, Dakhlaoui S, Ezzine Y, Selmi S, Bourgou S, Ksouri R, (2019).** Antioxidant, antiproliferative and anti-inflammatory effects of *Glaucium*

- flavum* fractions enriched in phenolic compounds. *Medicinal Chemistry Research*, 28(11), 1995-2001.
54. **Boulanger N, Stachurski F, (2016).** Contrôle des populations de tiques et prévention : aspects vétérinaires et humains.
  55. **Boulanger N, Lipsker D, (2015).** Protection against tick bites. *Annals of Dermatology*, 142: 245-51.
  56. **Boulkaboul A, (2003).** Parasitism of Cattle Ticks (Ixodidae) in Tiaret, Algeria. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 56, 157-162.
  57. **Bourdeau P, (1993a).** Les tiques d'importance vétérinaire et médicale, première partie : Principales caractéristiques morphologiques et biologiques et leurs conséquences. *Le Point Vétérinaire*, 25 (151), 13-26.
  58. **Bourdeau P, (1993b).** Les tiques d'importance vétérinaire et médicale. Deuxième partie : principales espèces de tiques dures (Ixodidae et Amblyommidae). *Le Point vétérinaire*, 25, (151), 27-41.
  59. **Bourdeau P, (1993).** Les tiques d'importance vétérinaire et médicale. 1ère partie : Principales caractéristiques morphologiques et biologiques et leurs conséquences. *Le Point Vétérinaire*, 25(151), 13-26.
  60. **Bournine L, Bensalem S, Peixoto P, Gonzalez A, Maiza-Benabdesselam F, Bedjou F, Bellahcene A, (2013).** Revealing the anti-tumoral effect of Algerian *Glaucium flavum* roots against human cancer cells. *Phytomedicine*, 20(13), 1211-1218.
  61. **Bretón-Romero R, Lamas S, (2014).** Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. *Redox Biology*, 1(2) 529–34.
  62. **Buldak L, Labuzek K, Buldak RJ, Kozlowski M, Machnik G, Liber S, Suchy D, Dulawa-Buldak A, Okopien B, (2014).** Metformin affects macrophages' phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. *Pharmacological Reports*, 66(3), 418-429.
  63. **Bussieras J, Chermette R, (1991).** Abrégé de Parasitologie vétérinaire Fascicule IV Entomologie vétérinaire, p 37-52.



64. **Busserias J, Chermette R, (1991).** Parasitologie Vétérinaire, fascicule IV-Entomologie Vétérinaire, Polycopié du Service de Parasitologie de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 163 p.
65. **Bussieras J, Chermette R, (1991).** Entomologie vétérinaire (Abrégé de parasitologie vétérinaire, fascicule IV). Service de Parasitologie de L'École nationale vétérinaire d'Alfort ,163p.
66. **Cabezas-Cruz A, Valdés J, (2014).** Are ticks venomous animals? *Frontiers in Zoology*, 11, 47.
67. **Camkerten I, Sahin T, Borazan G, Gokcen A, Das A, (2009).** Evaluation of blood oxidant/antioxidant balance in dogs with sarcoptic mange. *Veterinary Parasitology*, 161:106–109.
68. **Castilho CV, Fantatto RR, Gaínza YA, Bizzo HR, Barbi NS, Leitão SG, Chagas ACS, (2017).** In vitro activity of the essential oil from *Hesperozygis myrtoides* on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* and *Haemonchus contortus*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27(1), 70-76.
69. **Chanourdie E, (2001).** Les tiques : relation morsure - rôle vecteur, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Nantes, 38, 155 p.
70. **Chauvet S, L'hostis M, (2005).** Les tiques bovines : biologie, répartition et rôle vecteur. *Le Point vétérinaire*, 36, (255), 22-26.
71. **Chodorowski Z, Anan JS, (2004).** Accidental dermal and inhalation exposure with fipronil a case report, *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 42(2), 189-90.
72. **Ciftci G, Ural K, Aysul N, Cenesiz S, Guzel M, Pekmezci D, Sogut MÜ, (2014).** Investigation of the 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, total antioxidant and nitric oxide levels of serum in dogs infected with *Babesia vogeli*. *Veterinary Parasitology*, 204(3-4), 388-391.
73. **Climat Bejaia,** Average and total annual climate values, viewed 25 March 2017, from <https://fr.tutiempo.net/climat/2016/ws-604020.html>.
74. **Cochet P, Birckel P, Bromet N, Weil A, (1997).** Skin distribution of fipronil by microautoradiography following topical administration to the beagle dog. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 22(3), 211-216.

75. **Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E, (2011).** Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research* ,158(6),369-84.
76. **Close GL, Ashton T, McArdle A, Maclaren DP, (2005).** The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 142,257-66.
77. **Cruz-Vazquez C, Garcia-Vazque Z, (1999).** Seasonal distribution of *Rhipicephalus sanguineus* ticks (Acari: Ixodidae) on dogs in an urban area of Morelos, Mexico. *Experimental and Applied Acarology*, 23, 277–280.
78. **Cui W, Iwasa K, Tokuda H, Kashihara A, Mitani Y, Hasegawa T, Nishiyama Y, Moriyasu M, Nishino H, Hanaoka M, Mukai C, Takeda K, (2006).** Potential cancer chemopreventive activity of simple isoquinolines, 1-benzylisoquinolines, and protoberberines. *Phytochemistry* ,67, 70-79.
79. **Cuisance D, Barré N, De Deke R (1994).** Ectoparasites des animaux : méthodes de lutte écologique, biologique, génétique et mécanique. *Revue scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 13(4), 1305-1356.
80. Close GL, Ashton T, McArdle A, Maclaren DP. 2005. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 142:257-66.
81. **Crnogaj M, Cerón JJ, Šmit I, Kiš I, Gotić J, Brkljačić M, Mrljak V, (2017).** Relation of antioxidant status at admission and disease severity and outcome in dogs naturally infected with *Babesia canis canis*. *BMC Veterinary Research* ,13(1),114.
82. **Crnogaj M, Petlevski R, Mrljak V, Kis I, Torti M, Kucer N, Stokovic I, (2010).** Malondialdehyde levels in serum of dogs infected with *Babesia canis*. *medical and Veterinary* 55(4),163-171.
83. **da-Dores Moreira N, Vitoriano-Souza J, Roatt BM, de Abreu Vieira PM, Coura-Vital W, de Oliveira Cardoso JM, (2016).** Clinical, hematological and biochemical alterations in hamster (*Mesocricetus auratus*) experimentally infected with *Leishmania infantum* through different routes of inoculation. *Parasitology vectors*, 9(1), p181.
84. **Daemon E, Maturano R, Monteiro CMO, Goldner MS, (2012).** Acaricidal activity of hydroethanolic formulations of thymol against *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae)

- and *Dermacentor nitens* (Acari: Ixodidae) larvae. *Veterinary Parasitology*, 186(3-4), 542-545.
85. **Dahmani M, Loudahi A, Mediannikov O, Fenollar F, Raoult D, Davoust B, (2015).** Molecular detection of *Anaplasma plays* and *Ehrlichia canis* in dogs from Kabylie, Algeria. *Ticks and Tick-Borne Diseases* ,6(2), 198–203.
  86. **Daniel M & Dusbabek F, (1994).** Micrometeorological and microhabitats factors affecting maintenance and dissemination of tick-borne diseases in the environment. In: Sonenshine DE, Mather TN eds. *Ecological dynamics of tick-borne zoonoses*. New York: Oxford University Press ,91-138.
  87. **Dantas-Torres F, Otranto D, (2017).** *Rhipicephalus sanguineus* sl. (Latreille, 1806) (Figs. 127–129). In Estrada-Peña A, Mihalca A, Petneyat T (eds.). *Ticks of Europe and North Africa, Springer, Cham* 323–327p.
  88. **Dantas-Torres F, Chomel BB, Otranto D, (2012).** Ticks and tick-borne diseases: A one health perspective. *Trends in Parasitology* 28(10), 437–446.
  89. **Dantas-Torres F, Giannelli A, Otranto D, (2012b).** Starvation and overwinter do not affect the reproductive fitness of *Rhipicephalus sanguineus*. *Veterinary Parasitology*. 185, 260–264.
  90. **Dantas-Torres F, Figueredo LA, Otranto D, (2011).** Seasonal variation in the effect of climate on the biology of *Rhipicephalus sanguineus* in southern Europe. *Parasitology*, 138, 527–536.
  91. **Dantas-Torres F, Giannelli A, Figueredo LA, Otranto D, (2010).** Effects of prolonged exposure to low temperature on eggs of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*. 171, 327–330.
  92. **Dantas-Torres F, (2008).** The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. *Veterinary Parasitology*, 152, 173–185.
  93. **Darrow DI, Gladney WJ, Dawkins CC, (1976).** Lone star tick: mating behavior of gamma-irradiated males. *Annals of the Entomological Society of America*, 69,106-108.
  94. **Daskalova E, Iskrenova E, Kiryakov H, Evstatieva L, (1988).** Minor alkaloids of *Glaucium flavum*. *Phytochemistry* ,27, 953–955.

95. **Dautremepuits C, Betoulle S, Vernet G, (2003).** Stimulation of antioxidant enzymes levels in carp (*Cyprinus carpio* L.) infected by *Ptychobothrium* sp. (Cestoda). *Fish and Shellfish Immunology* ,15(5):467-471.
96. **Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT, (1999).** Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 27: 1151–1163.
97. **De la Fuente JO SÉ, Kocan KM, (2014).** Development of vaccines for control of tick infestations and interruption of pathogen transmission. *Biology of ticks*, 2, 333-52.
98. **Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot D, (2005).** Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. *Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales, Paris*. 114-167.
99. **De Mato C, Siteo C, Neves L, Bryson NR, Horak IG (2008).** Ixodid ticks on dogs belonging to people in rural communities and villages in Maputo Province, Mozambique. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 75(2), 103–108.
100. **De Oliveira PR, Bechara GH, Morales MAM, Mathias MIC, (2009).** Action of the chemical agent fipronil on the reproductive process of semi-engorged females of the tick *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). Ultrastructural evaluation of ovary cells. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6), 1255-1264.
101. **Dillard KJ, Saari SA, Anttila M, (2007).** Strongyloides stercoralis infection in a Finnish kennel. *Acta Veterinaria Scandinavica* ,49(1), 37–42.
102. **Dimri U, Sharma MC, Yamdagni A, Ranjan R, Zama MMS, (2010).** Psoroptic mange infestation increases oxidative stress and decreases antioxidant status in sheep. *Veterinary Parasitology*, 168 (3–4),318–322.
103. **Divya TM, Soorya VC, Amithamol KK, JulietS, Ravindran R, Ravindran R, Nair SN, Ajithkumar KG, (2014).** Acaricidal activity of alkaloid fractions of *Leucas indica* Spreng against *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus* tick. *Tropical Biomedicine*, 31(1), 46-53.
104. **Dobson AD, Randolph SE, (2011).** Modelling the effects of recent changes in climate, host density and acaricide treatments on population dynamics of *Ixodes ricinus* in the UK. *Journal of Applied Ecology* ,48(4), 1029–1037.

105. **Dohoo IR, Mcdonell WN, Rhodes CS, Elazhary YL, (1998).** Veterinary research and human health. *Canadian Veterinary Journal* 39(9), 549–556.
106. **Dorchies P, Bazex J, (1999).** Les principales dermatozoonoses parasitaires. *Bayer santé animale*, 26 p.
107. **Dorigny V (2006).** Les principales intoxications responsables d’atteinte cutanée chez le chien, *Thèse Médecine Vétérinaire t ENV de Nantes*.
108. **Droge W, (2002).** Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews* ,82, 47-95.
109. **Drummond REA, Ernst SE, Trevino JL, Gladney WJ, Graham OH, (1973).** *Boophilus annulatus* and **B. microplus**: laboratory tests of insecticides. *Journal of economic entomology*, 66(1), 130-133.
110. **Drummond RO, Medley JG, Graham OH, (1966).** Engorgement and reproduction of lonestar ticks (*Amblyomma americanum* L.) treated with gamma radiation. *International Journal of Radiation Biology*, 10,183-188.
111. **Ebrahimzade E, Fattahi R, Mohammad BA, (2016).** Ectoparasites of stray dogs in Mazandaran, Gilan and Qazvin provinces, North and Center of Iran. *Journal of Arthropod-Borne Diseases* ,10(3), 364–369.
112. **Eddleston M., Buckley N.A., Eyer P, Dawson AA, (2008).** Management of acute organophosphorus pesticide poisoning, *Lancet* ,371, pp. 597–607.
113. **Eddleston M, (2007).** Phenylpyrazole insecticide poisoning, cours de pharmacologie clinique, *University of Edinburgh*.
114. **Edlow JA, McGillicuddy DC, (2008).** Tick paralysis. *Infectious Disease Clinics of North America* ,22: 397–414. *Microbiology & Infectious Diseases* ,57, 39–49.
115. **Eddleston M, Phillips M, (2004).** Self-poisoning with pesticides. *British Medical Journal* ,328, 42–44p.
116. **El-Hamed H AA, Salem S, Ibrahim HN, (2016).** Haemato-biochemical alterations in cattle suffering from anaemia and their effect on quality of some meat. *Egyptian Journal of Chemistry and Environmental Health*, 2(2),232-249
117. **Ellah MR A, Al-Hosary AAT (2011).** Cattle *theileriosis*: effect on serum constituents, erythrocytes and platelets pictures. In Animal hygiene and sustainable livestock production. *Proceedings of the XVth International Congress of the*

- International Society for Animal Hygiene, Vienna, Austria. Tribuna*, EU 2: pp 909-912.
118. **Engstrom M T, Karonen M, Ahern JR, Baert N, Payré B, Hoste H, Salminen JP, (2016).** Chemical structures of plant hydrolyzable tannins reveal their in vitro activity against egg hatching and motility of *Haemonchus contortus* nematodes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(4), 840-851.
  119. **Esmailnejad B, Tavassoli M, Asri-Rezaei S, Dalir-Naghadeh B, Malekinejad H, Jalilzadeh-Amin G, (2014).** Evaluation of antioxidant status, oxidative stress and serum trace mineral levels associated with *Babesia ovis* parasitemia in sheep. *Veterinary Parasitology*, 205:38–45.
  120. **Esmailnejad B, Tavassoli M, Asri-Rezaei S, Dalir-Naghadeh B, (2012).** Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in sheep naturally infected with *Babesia ovis*. *Veterinary Parasitology* 185,124–30.
  121. **Estrada-Peña A, Roura X, Sainz A, Miró G, Solano-Gallego L, (2017).** Species of ticks and carried pathogens in owned dogs in Spain: Results of a one-year national survey. *Ticks and Tick-Borne Diseases* ,8(4), 443–452.
  122. **Estrada -Peña A, Bouattour A, Camicas JL, Walker AR, (2014).** Ticks of domestic animals in the Mediterranean region: a guide to identification of species. *Zaragoza, Spain, University of Zaragoza Press*, 131 p.
  123. **Estrada-Peña A, Ayllón N, De La Fuente J, (2012).** Impact of climate trends on tick-borne pathogen transmission. *Frontiers in Physiology* ,3, 64.
  124. **Evans WJ, (2000).** Vitamin E, vitamin C, and exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 647S-652S.
  125. **Facchini PJ, St-Pierre B, (2005).** Synthesis and trafficking of alkaloid biosynthetic enzymes. *Current Opinion in Plant Biology*, 8, 657-666.
  126. **Farkas R, (2002).** Tick-borne viral encephalitis of dogs and cats. in F. Beugnet (ed.), *Guide to major vector-borne diseases of pets*, pp. 179–184, Merial S.A.S, France.
  127. **Favier A, (2003).** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, 108-115.

128. **Favero TG, Zable AC, Abramson JJ, (1995).** Hydrogen peroxide stimulates the Ca<sup>2+</sup> release channel from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *Journal of Biological Chemistry*, 27,25557-63.
129. **Fidelis Junior OL, Sampaio PH, Machado RZ, André MR, Marques LC, Cadioli FA, (2016).** Evaluation of clinical signs, parasitemia, hematologic and biochemical changes in cattle experimentally infected with *Trypanosoma vivax*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária* ,25(1),69-81.
130. **Foldvari G, Farkas R, (2005).** Ixodid tick species attaching to dogs in Hungary. *Veterinary Parasitology* ,129(1–2), 125–131.
131. **ForEverLovingJah, 2012.**[GUIDE] Les tiques menacent les cultivateurs extérieurs
132. **Friesen KJ, Kaufman WR, (2000).** Cypermethrin inhibits egg development in the ixodid tick, *Amblyomma hebraeum*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 76(1), 25-35.
133. **Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD, (2008).** A case of  $\beta$ -carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic Science International*, 179, e37, e 43.
134. **Frostholm A, Evans JE, Cummings SL, Rotter A, (2000).** Harmaline-induced changes in gamma aminobutyric acid receptor A subunit mRNA expression in murine olivocerebellar nuclei. *Molecular Brain Research*,85(1-2), 200-208.
135. **Garait B, (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin® (Doctoral dissertation).
136. **Geneser F, (1986).** Textbook of Histology. 1st Ed Munksgaard Copenhagen, Denmark.
137. **Genouvrier JB, (2013).** Etude épidémiologique des maladies transmises aux bovins par les tiques : prédictions de la répartition des tiques dans les pâtures de 4 élevages des Monts du Lyonnais (Doctoral dissertation).
138. **George H, Muller, ROBERT W. KIR K, (1975).** Dermatologie des petits animaux. Edition Vigot frères,Paris. 1 ;552p.

139. **Gern L, Humair PF, (2002).** Ecology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Europe. in O. Kahl JS, Gray RS, Lane G, Stanek (eds.), *Lyme Borreliosis: Biology, epidemiology and control*, pp. 149–174, CABI Publishing, Oxford.
140. **Gilot B, Pérez-Eid C, (1998).** Bio-écologie des tiques induisant les pathologies les plus importantes en France. *Médecine et maladies infectieuses*, 28(4), 325-334.
141. **Gilot B, Pautou G, (1981).** Repartition et interet epidemiologique de *Rhipicephalus turanicus* (Pomerantsev, Matikasvili, Lototzki, 1940) (Acarina, Ixodoidea) ecologie de cette espèce dans le midi Mediterranéen Francais. *Annales de parasitologie humaine et comparee*, 56(5), 547-558.
142. **Ginsberg H, (2014).** Tick control: trapping, bio-control, host management and other alternative strategies ». In Sonenshine DE, Roe RM (eds), *Biology of ticks*, Oxford, Oxford University Press, 2, 409-444.
143. **Ginsberg HS, Stafford III KC, (2005).** Management of ticks and tick-borne diseases ». In Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE (eds): *Tick-borne diseases of humans*, Washington DC, ASM Press, 65-86.
144. **Godara R, Katoch R, Yadav A, Ahanger RR, Bhutyal ADS, Verma PK, Singh NK, (2015).** In vitro acaricidal activity of ethanolic and aqueous floral extracts of *Calendula officinalis* against synthetic pyrethroid resistant *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Experimental and Applied Acarology*, 67(1), 147-157.
145. **Goklaney D, Singh AP, Dhuria RK, Ahuja A, (2012).** Therapeutic evaluation of mineral preparation for the amelioration of anaemia in goats of arid zone of Rajasthan. *Iranian Journal of Applied Animal Science* ,2(2),137-141.
146. **Gomes GA, Monteiro CMO, de Santana Julião L, Maturano R, Senra, T OS, Zeringóta V, de Carvalho MG, (2014).** Acaricidal activity of essential oil from *Lippia sidoides* on unengorged larvae and nymphs of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) and *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). *Experimental parasitology*, 137, 41-45.
147. **Gonçalves K, Toigo E, Ascoli B, von Poser G, & Ribeiro VLS, (2007).** Effects of solvents and surfactant agents on the female and larvae of cattle tick *Boophilus microplus*. *Parasitology research*, 100(6), 1267-1270.



148. **González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H, (2010).** Bêta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 839-845.
149. **Graf JF, (1975).** Ecologie et ethologie d'*Ixodes ricinus* L. en Suisse (*Ixodoidea : Ixodidae*). Troisieme note : copulation, nutrition et ponte. *Acarologia*, 16(4), 636-642.
150. **Grune T, Blasig IE, Sitte N, Roloff E, Haseloff R, Davies KJA, (1998).** Peroxynitrite increases the degradation of aconitase and other cellular proteins by proteasome. *The Journal of Biological Chemistry*, 273, 10857–10862.
151. **Gray JS, Dantas-Torres F, Estrada-Peña A, Levin M, (2013).** Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Ticks Tick Borne Diseases*. 4(3), 171-180.
152. **Gray JS, Dautel H, Estrada-Peña A, Kahl O, Lindgren E, (2009).** Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*
153. **Guerre P, (2010).** Cours organochlorés et amitraze, Ecole National. Vétérinaire de Toulouse.
154. **Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P, (2007).** Le stress oxydant. *Revue Médicale Liège*. Belgique ,62,10, 628-638.
155. **Hall-Mendelin S, Craig SB, Hall RA, O'Donoghue P, Atwell R B, Tulsiani SM, Graham GC, (2011).** Tick paralysis in Australia caused by *Ixodes holocyclus* Neumann. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 105(2),95-106.
156. **Hansen SR, (2006).** Pyrethrins and pyrethroids, in: Peterson ME. et Talcott PA. (Eds), Small Animal Toxicology (2nd Edit.). *Elsevier Saunders, St. Louis*, 1002-1008.
157. **Hammiche R, Merad M, Azzouz M, (2013).** Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen, (pp 171-174) Springer.
158. **Harborne JB, Herbert B, (1995).** Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants, *Bristol: Taylor & Francis*.
159. **Hemmateenejad B, Abbaspour A, Maghami H, Miri R, Panjehshahin, MR, (2006).** Partial least squares-based multivariate spectral calibration method for simultaneous determination of beta-carboline derivatives in *Peganum harmala* seed extracts. *Analytica chimica acta*, 575(2), 290-299.

160. **Herve JJ, (1982).** Le mode d'action des pyréthrinoïdes et le problème de la résistance à ces composés, *Roussel-Uclaf Ed., Paris*, 69-107p.
161. **Hoogstral H, Aeschlimann A, (1982).** Tick-host specificity. *Journal of the Swiss Entomological Society*,55,5-32.
162. **Horak, IG, Matthee S, (2003).** Parasites of domestic and wild animals in South Africa. XLIII. Ixodid ticks of domestic dogs and cats in the Western Cape Province. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* ,70(3), 187–195.
163. **Horak IG, Braac LEO, Fourie LJ, Walker JB (2000).** Parasites of domestic and wild animals in South Africa. XXXVIII. Ixodid ticks collected from 23 wild carnivore specie. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* ,67(4), 239–250.
164. **Hussain R, Khan A, Abbas RZ, Ghaffar A, Abbas G, Ali F, (2016).** Clinico-hematological and biochemical studies on naturally infected camels with Trypanosomiasis. *Pakistan Journal of Zoology*, 48(2) ,311-316.
165. **IKEDA T, COLL, (2004).** Fipronil modulation of GABAA receptor single-channel currents. *Pest Management Science*. 60(5), 487-92.
166. **Ioffe-Uspensky I, Mumcuoglu KY, Uspensky I, Galun R. (1997).** *Rhipicephalus sanguineus* and *R. turanicus* (Acari: Ixodidae): closely related species with different biological characteristics. *Journal of medical entomology*, 34(1), 74-81.
167. **Jacobs DE, Hutchinson MJ, Krieger KJ, Bardt D, (1996).** A novel approach to flea control on cats, using pyriproxyfen. *Veterinary Record*,139,559–561.
168. **Jaussaud P, (2001).** Cours de toxicologie de 3ème année de second cycle d'étude Ecole vétérinaire Nantes.
169. **Ježek J, Klopčič M, Klinkon M, (2006).** Influence of age on biochemical parameters in calves. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*,50,211-214.
170. **Ji LL, Fu R, Mitchell EW, (1992).** Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *Journal of Applied Physiology* ,73, 1854-1859.
171. **Jones R, Mann T, (1977).** Damage to Ram Spermatozoa by Peroxidation of Endogenous Phospholipids. *Journal of reproduction and fertility*, 50: 261–68.
172. **Johnson K P, Clayton DH, (2003).** The biology, ecology, and evolution of chewing lice. Illinois Natural History Survey Special Pub. 24, 449-476.

173. **Kartal M, Altun ML, Kurucu S, (2003).** HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 31(2), 263-269.
174. **Kauh YC, Ruschak PJ, Luscombe HA (1983).** Histopathologic manifestations of cutaneous arthropod infestations, In: Cutaneous infestations of man and animal, Praeger Publishers, 25-42.
175. **Kaur D, Jaiswal K, Mishra S, (2017).** Effect of tick infestation on haematological parameters of calves. *Journal Entomology* ,5(4), 107-111.
176. **Kazimirova M, Stibraniova I, (2013).** Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3 ,43.
177. **Kebbi R, Besseboua O, Mouloud MN, Ayad, A, (2020).** In-vitro acaricidal activity of Peganum harmala and Glaucium flavum alkaloid against Rhipicephalus sp. of dog. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 36(1), 28-35.
178. **Kebbi R, Besseboua O, Belhadj-Kebbi M, Hassissen L, Ayad, A, (2020).** Hematological and Oxidative Status Parameters in Domestic Dogs Naturally Infested by Rhipicephalus Sp. *Macedonian Veterinary Review*, 43(2), 103-110.
179. **Kebbi R, Nait-Mouloud M, Hassissen L, Ayad A, (2019).** Seasonal activity of ticks infesting domestic dogs in Bejaja Province, Northern Algeria. *Onderstepoort Journal Veterinary Research*, 86(1) ,1-6.
180. **Kettle DS, (1995).** Medical and Veterinary Entomology, 2nd ed, Wallingford: CAB International, 725p.
181. **Khan F, Qidwai T, Shukla RK, Gupta V, (2013).** Alkaloids Derived from Tyrosine:Modified Benzyltetrahydroisoquinoline Alkaloids in: Ramawat KG, Mérillon J M.(Eds.), Natural product: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids,Phenolics and Terpenes. Springer Berlin Heidelberg, France, 405-460 pp.
182. **Kilpatrick H, La Boute A, Stafford K, (2014).** The relationship between deer density, tick abundance,and human cases of Lyme disease in a residential community. *Journal of Medical Entomology*, 51, 777-84.
183. **Kiral F, Karagenc T, Pasa S, Yenisey C, Seyrek K, (2005).** Dogs with *Hepatozoon canis* respond to the oxidative stress by increased production of glutathione and nitric oxide. *Veterinary parasitology* 131(1-2),15-21.

184. **Klafke GM, De Albuquerque TA, Miller RJ, Schumaker TTS, (2010).** Selection of an ivermectin-resistant strain of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) in Brazil. *Veterinary Parasitology*,68, 97-104.
185. **Klompfen JSH, Black WC, Keirans JE, Oliver JH, (1996).** Evolution of ticks. *Annual Review of Entomology*, 41,141-161.
186. **Kumsa BE, Mekonnen S, (2011).** Ixodid ticks, fleas and lice infesting dogs and cats in Hawassa, southern Ethiopia. *Onderstepoort Journal of Veterinary*, 78(1), 1-8.
187. **Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Žák A, (2014).** Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biologia (Praha)*,60(4),153–67.
188. **Komeili G, Hashemi M, Bameri-Niafar M, (2016).** Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic effects of *Peganum harmala* seeds in diabetic rats. *Cholesterol*.
189. **Kouidri M, Ait Amrane A, Selles SMA, Khellil C, Smail F, Belhamiti, TB, (2018).** Survey on species composition of Ixodidae tick infesting cattle in Tiaret (Algeria). *Tropical Agriculture (Trinidad)* ,95(1), 102–105.
190. **Krčmar S, Ferizbegović J, Lonić E, Kamberović J, (2014).** Hard tick infestation of dogs in the Tuzla area (Bosnia and Herzegovina). *Veterinarski Arhiv* ,84(2), 177–182.
191. **Laamri M, El Kharrim K, Boukbal M, Belghyti D, Mrifag R, (2012).** Dynamique des populations de tiques parasites des bovins de la région du Gharb au Maroc. 65(3–4),57–626.
192. **Laamri M, El Kharrim K, Boukbal M, Belghyti D, Mrifag R, (2012).** Dynamique des populations de tiques parasites des bovins de la région du Gharb au Maroc.*Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux* ,65(3–4), 57–626.
193. **Landau SY, Provenza FD, Gardner DR, Pfister JA, Knoppel EL, Peterson C, (2009).** Neem-tree (*Azadirachta indica* Juss.) extract as a feed additive against the American dog tick (*Dermacentor variabilis*) in sheep (Ovisaries). *Veterinary Parasitology*,165(3-4), 311-317.
194. **Lamontellerie M, (1965).** Les tiques (Acarina, Ixodoidea) du Sud-Ouest de la France. *Annales de Parasitologie*, 40(1), 87-100.
195. **Laurent C, (1986).** Lutte contre les vecteurs de la *babésiose canine*, Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, 21 (2), 81-83.

196. **Latrofa MS, Angelou A, Giannelli A, Annoscia G, Ravagnan S, Dantas-Torres F, (2017).** Ticks and associated pathogens in dogs from Greece. *Parasites & Vectors*, 10(1), 301.
197. **Lees AD, (1969).** The behaviour and physiology of ticks. *Acarologia, Symposium on physiology in relation to behaviour*, 19, 11(3) ,397-410.
198. **Lenz A, Costabel U, Shatiel S, Levin R, (1989).** Determination of carbonyl groups in oxidatively modified of proteins by reduction with tritiated sodium borohydride. *Analytical Biochemistry*, 177, 419–425.
199. **Leulmi H, AouadI A, Bitam I, Bessas A, Benakhla A, Raoult D,Parola P, (2016).** Detection of *Bartonella tamiae*, *Coxiella burnetii* and rickettsiae in arthropods and tissues from wild and domestic animals in northeastern Algeria. *Parasites & Vectors* 9(1), 27.
200. **Leulmi H, (2012).** L'apport de la biologie moléculaire dans la détection des pathogènes vectorisés par les ectoparasites au niveau de la zone humide d'El-Tarf. Master thesis, Veterinary Sciences Institute, El-Tarf, Algeria.
201. **Leporatti M, Ghedira k, (2009).** Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* ,5-31.
202. **L'hostis M, Bureaud A, Gorenflot A, (1996).** Female *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in cattle of Western France: infestation level and seasonality. *Veterinary Research*, 1996, 589-597.
203. **Lic DP, Zvorc Z, Kucer N, (2005).** Nombre de plaquettes et volume moyen pla-quettaire dans la *babésiose* du chien. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*,156(2), 95-98.
204. **Lidder S, Dargan PI, Sexton M, Button J, Ramsey J, Holt DW, Wood DM, (2008).** Cardiovascular Toxicity Associated with Recreational Use of Diphenylprolinol (diphenyl-2-pyrrolidinemethanol. *Journal of Medical Toxicology*, 4, 167–169.
205. **Lindgren E, Tälleklint L, Polfeldt T, (2000).** Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes Ricinus*. *Environmental Health Perspectives* ,108(2), 119–123.
206. **Lorusso V, Dantas-Torres F Lia RP, Tarallo VD, Mencke N, Capelli G, Otranto D, (2010).** Seasonal dynamics of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*, on

- a confined dog population in Italy. *Medical and Veterinary Entomology* ,24(3), 309–315.
207. **Louly CCB, Soares SF, Da Nóbrega Silveira D, Guimarães MS, Borges LMF, (2010).** Differences in the behavior of *Rhipicephalus sanguineus* tested against resistant and susceptible dogs. *Experimental and Applied Acarology* ,51, 353–62.
208. **Lumaret JP, Errouissi F, Floate K, Römbke J, (2012).** A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 13(6), 1004-1060.
209. **Lushchak VI, (2014).** Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *chemico-Biological Interactions*. 224C,164–75.
210. **Matallah F, Benakhla A. Bouattour A, (2013).** Infestation du chien par *Rhipicephalus sanguineus* dans deux régions de l'extrême nord-est de l'Algérie. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux* 66(3), 97–101.
211. **Marquez-Jimenez FJ, Hidalgo-Pontiveros A, Contreras-Chova F, Rodriguez-Liebana JJ, Muniain-Ezcurra MA, (2005).** Las garrapatas (Acarina: Ixodidae) como transmisores y reservorios de microorganismos patógenos en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23(2), 94–102.
212. **Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I, (1999).** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32, 595-603.
213. **Maurelli M, Pepe P, Colombo L, Armstrong R, Battisti E, Morgoglione ME, (2018).** A national survey of Ixodidae ticks on privately owned dogs in Italy. *Parasites & Vectors* ,11(1), 420.
214. **Meddour BK, Meddour A, (2006).** Clés d'identification des Ixodina (Acarina) d'Algérie. *Sciences & Technologie* 24, 32–42.
215. **Mehlhorn H, (2011).** Ixodid ticks: world record holders in starvation and blood engorging. *Progress in clinical parasitology*, Springer.
216. **Mehlhorn H, (2001).** Encyclopedic Reference of Parasitology, Springer, 678 pages.
217. **Mehlhorn H, (2001).** Encyclopedic reference of parasitology: diseases, treatment, therapy (Vol. 2). Springer Science & Business Media.
218. **Melhorn H, (2000).** Encyclopedic Reference of Parasitology. 2<sup>nd</sup> Ed. Diseases, Treatment, Therapy. Berlin: Springer-Verlag; 2000 678p.

219. **Meola R, Meier K, Dean S, Bhaskaran G, (2000).** Effect of pyriproxyfen in the blood diet of the cat fleas on adult survival, egg viability, and larval development, *Journal of Medical Entomology*, 37, 4, 503-506.
220. **Mermod C, Aeschlimann A, Graf JF, (1973).** Ecologie et éthologie d'*Ixodes ricinus* Linné 1758 en Suisse (Acarina : Ixodoidea). Première note : fluctuations numériques. *Acarologia*, 1973, 15(2), 197-205.
221. **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P, (2008).** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. In *Annales de Biologie Clinique*, 66, 6, 605-620.
222. **Miller RJ, Almazan C, Ortiz-Estrada M, Davey RB, George JE, De Leon AP, (2013).** First report of fipronil resistance in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* of Mexico. *Veterinary Parasitology*, 191, 97–101.
223. **Mir MR, Pampori ZA, Iqbal S, Bhat JI, Pal MA, Kirmani MA, (2008).** Hemato-biochemical indices of crossbred cows during different stages of pregnancy. *International Journal of Dairy Science* 3(3), 154-159.
224. **Miranda-Vilela AL, Alves PC, Akimoto AK, Pereira LC, Nazaré Klautau Guimarães M, Grisolia CK, (2010).** The effect of hydrogen peroxide-induced oxidative stress on leukocytes depends on age and physical training in healthy human subjects carrying the same genotypes of antioxidant enzymes' gene polymorphisms. *American Journal of Human Biology*, 22 :807.
225. **Mircean V, Dumitrache MO, Györke A, Pantchev N, Jodies, R, Mihalca AD, (2012).** Seroprevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis* and tick-borne infections (*Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and *Ehrlichia canis*) in dogs from Romania. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(7).
226. **Misra P, Khaliq T, Dixit A, SenGupta S, Samant M, Kumari S, Narender T, (2008).** Antileishmanial activity mediated by apoptosis and structure-based target study of peganine hydrochloride dihydrate: an approach for rational drug design. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(5), 998-1002.
227. **Mirzadeh K, Tabatabaei S, Bojarpour M, Mamoei M, (2010).** Comparative study of hematological parameters according to strain, age, sex, physiological status and season in Iranian cattle. *Journal of Animal Veterinary advances*, 9, 2123-2127.2.
228. **Mrad E, (2011).** Les antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. École nationale de médecine vétérinaire de Sidi Thabet. Tunisie

229. **Moghaddar S, Shorigeh J, Gastrodashty AR, (2001).** Prevalence of ectoparasites and its seasonal prevalence in dogs in Shiraz (Iran)', XII National Congress of Veterinary Parasitology, Abstract 62(S-2), 32.
230. **Monteiro CM, Maturano R, Daemon E, Catunda-Junior FEA, (2012).** Acaricidal activity of eugenol on *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) and *Dermacentor nitens* (Acari: Ixodidae) larvae. *Parasitology Research*. 111(3), 1295-1300.
231. **Moreno E, (2004).** Les insectes et acariens hématophages, Mémoire de diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Strasbourg.
232. **Morel PC, (2000).** Maladies à tiques du bétail en Afrique : in C. Chartier J, Itard PC, Morel PC. Précis de parasitologie vétérinaire et tropicale, Cachan, France', in *Lavoisier technique & documentation*, pp. 456-550, Ministère de la Coopération et du Développement, Maisons-Alfort.
233. **Moriello KA, (2003).** Zoonotic skin diseases of dogs and cat. *Animal Health Research Reviews* ,4(2), 157-168.
234. **Mosallanejad B, Alborzi AR, Katvandi N, (2011).** A survey on ectoparasite infestations in companion dogs of Ahvaz district, south-west of Iran. *Journal of Arthropod-Borne Diseases* ,6(1), 70-78.
235. **Moutailler S, George JC, Hansmann Y, (2016).** Principales maladies transmises par les tiques : épidémiologie, *Clinique et diagnostic*, chapitre 7 p.193-238. In McCoy K, Boulanger N. Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie. Edition IRD, Marseille,336 pp.
236. **Mu X, Leblanc GA (2004).** Cross communication between signalling pathways: juvenoid hormones modulate ecdysteroid activity in a crustacean, *Journal of Experimental Zoology. Part A, Comparative Experimental Biology*, 301, 10, 793-801.
237. **Muhammad S, Fatima A, Yahaya MM, (2012).** The phytochemical components of *Leucas martinicensis* that cause repellence of adult mosquito. *International Journal of Botany*, 2(1), 1-5.
238. **Nava S, Mastropaolo M, Venzal JM, Mangold AJ, Guglielmone AA, (2012).** Mitochondrial DNA analysis of *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (Acari:Ixodidae) in the Southern Cone of South America. *Veterinary Parasitology*, 190, 547-555.



239. **Neves AS, Horak IG, (2004).** Ixodid ticks on dogs in and around Maputo and elsewhere in Mozambique. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* ,71(4), 279–283.
240. **Nomura K, Imai H, Koumura T, Kobayashi T and Nakagawa Y, (2000).** Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochemical Journal*, 351, 183-193.
241. **Norval RAI, Yunker CE, Duncan IM, Peter T, (1991).** Pheromone/acaricide mixtures in the control of the tick *Amblyomma hebraeum*: effects of acaricides on attraction and attachment. *Experimental and Applied Acarology*, 11,233-240.
242. **Norval R A I, Butler I F, Yunker CE, (1989).** Use of Carbon dioxide and natural or synthetic aggregation-attachment pheromone of the bont tick, *Amblyomma hebraeum*, to attract and trap unfed adults in the field. *Experimental and Applied Acarology*, 7,171-180.
243. **Norval RA I, Yunker CE, Gibson ID, Deem SLD, (1988).** Field sampling of unfed nymphs of *Amblyomma hebraeum*. *Experimental and Applied Acarology*, 4,173-177.
244. **Novotny V, Basset Y, Miller SE, Weiblen GD, Bremer B, Cizek L, Drozd P, (2002).** Low host specificity of herbivorous insects in a tropical forest. *Nature*, 416(6883), 841-844.
245. **Nyindo M, Essuman S, Dhadialla TS, (1989).** Immunization against ticks: use of salivary gland antigens and infestations with *Rhipicephalus appendiculatus* (Acari: Ixodidae) in rabbits. *Journal of Medical Entomology*, 26 ,430-4.
246. **Och A, Szewczyk K, Pecio Ł, Stochmal A, Za D, Bogucka-kocka A, (2017).** UPLC-MS / MS Profile of Alkaloids with Cytotoxic Properties of Selected Medicinal Plants of the *Berberidaceae* and *Papaveraceae* Families. *Oxidative medicine and cellular longevity* Article ID, 7.
247. **Olivo CJ, Heimerdinger A, Ziech M F, Agnolin CA, Meinerz GR, Both F, Charao PS, (2009).** Rope tobacco aqueous extract on the control of cattle ticks. *Ciência Rural*, 39(4).
248. **Osburn RH, Knipling EF, (1982).** The potential use of sterile hybrid *Boophilus* ticks (Acari: Ixodidae) as a supplemental eradication technique. *Journal of Medical Entomology*, 19, 637-142.

249. **Ozenda P, (199).** Flore et végétation du Sahara 3<sup>ème</sup> édition, augmentée. *Ed CNRS*, Paris, 662 p.
250. **Packer L, Triteschler HJ, Wessel K, (1997).** Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 22, 359-378.
251. **Pailley J, (2007).** Les bactéries hémotropes des ruminants transmis par les arthropodes hématophages en France (Doctoral dissertation).
252. **Parola P, Raoult D, (2001).** Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clinical Infectious Diseases*, 32, 897–928.
253. **Pedigo LP, (2002).** Entomology and pest management, Fourth edition. Prentice Hall. 742 p.
254. **Perez-Cogollo LC, Rodriguez-Vivas RI, Ramirez-Cruz GT, Miller RJ, (2010).** First report of the cattle tick *Rhipicephalus microplus* resistant to ivermectin in Mexico. *Veterinary Parasitology*, 168, 165- 169.
255. **Perez -Eied C, (2007).** Les tiques Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire. 1<sup>ère</sup> Ed Paris *Lavoisier*, : édition, XIII 314p.
256. **Perez C, Rodhain F. (1977).** Biologie d'*Ixodes ricinus* L. 1758. I. Ecologie, cycle évolutif. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1, 70(2) : 187-192.
257. **Perilhou M, (2003).** Le chien errant en Guadeloupe (Doctoral dissertation).
258. **Péter O, Brossard M, (1998).** Lutte contre les tiques. Médecine et maladies infectieuses, 28(4), 383-386.
259. **Petitto V, Serafini M, Gallo FR, Multari G, Nicoletti M, (2010).** Alkaloids from *Glaucium flavum* from Sardinia. *Natural Product Research*, 24, 1033–1035.
260. **Petropoulos SA, Karkanis A, Martins N, Ferreira ICFR, (2018).** Halophytic herbs of the Mediterranean basin: An alternative approach to health. *Food and Chemical Toxicology*. 114,155-169.
261. **Pfäffle M, Petney T, Elgas M, Skuballa J, Taraschewski H, (2009).** Tick-induced blood loss leads to regenerative anaemia in the European hedgehog (*Erinaceus europaeus*). *Parasitology*, 136(4): 443-452.
262. **Pham-huy L, He H, pham-huy C, (2008).** Free radicals, antioxydants in disease and health. *International journal of biomedical medicine. IJBS*, 4(2), 89.

263. **Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne JO, (2002).** Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*,16, 233-239.
264. **Pitre S, Srivastava SK, (1987).** Two New Anthraquinones from the Seeds of *Peganum harmala*. *Planta medica*, 53(01), 106-107.
265. **Price RD, Hellenthal RA, Palma RL, Johnson KP, Clayton DH, (2003).** The Chewing Lice: World Checklist and Biological Overview. Illinois Natural History Survey.
266. **Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S, Karumanchi SA, Chappell LC, (2011).** Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94 ,1980S-5S.
267. **Pourrut B, (2008).** Implication du stress oxydatif dans la toxicité du plomb sur une plante modèle, *Vicia faba* (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Toulouse).
268. **Powers SK, Lennon SL, (1999).** Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58, 1025-1033.
269. **Puyt J-D, (2014).** Médicaments antiparasitaires, ONIRIS – Atlanpole, BP 40706, 44307 Nantes cedex 03, 159 p.
270. **Puyt J-D, (2010).** Médicaments antiparasitaires, Cours de pharmacie et toxicologie spéciales, *Ecole Nationale Vétérinaire*, Nantes.
271. **Pulpati H, Biradar YS, Rajani M, (2008).** High-performance thin-layer chromatography densitometric method for the quantification of harmine, harmaline, vasicine, and vasicinone in *Peganum harmala*. *Le Journal d'AOAC International* 91(5),1179-1185.
272. **Quezèl P, Santa S, (1962).** Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales -Centre national de la recherche scientifique Ed, Paris.
273. **Rajapakse CNK, Meola R, Readio J, (2002).** Comparative evaluation of juvenoids for control of cat fleas (Siphonaptera: Pulicidae) in topsoil, *Journal of Medical Entomology*, 39, 6, 889-894.
274. **Ramesh CG, (2007).** Insecticides and molluscides p 502, In: *Veterinary toxicology: Basic and clinical principles*, Ed: Elsevier, 1201p.

275. **Randolph SE, (2010).** To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? *Veterinary Parasitology*, 167, 92–94.
276. **Ranju URS, Latha BRV, Leela V, Basith SA, (2012).** The effect of 1-octen-3-ol, the ruminant kairomone on ixodid tick larvae. *Veterinarski Arhiv* ,82(6), 609–615.
277. **Raut PA, Mask DK, Jayraw AK, Sonkusale VG, (2006).** Ectoparasitism in dogs from the eastern zone of Maharashtra state. *Journal of Parasitic Diseases*, 30(2), 138–141.
278. **Ravindran R, Juliet S, Sunil AR, Kumar K A, Nair SN, Amithamol K. K, Ghosh S, (2011).** Eclosion blocking effect of ethanolic extract of *Leucas aspera* (Lamiaceae) on *Rhipicephalus (Boophilus) annulatus*. *Veterinary Parasitology*, 179(1-3), 287-290.
279. **Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C, (1999).** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine* ,26(9-10),1231-1237.
280. **Rechav Y, Norval RAI, Oliver JH, (1982).** Interspecific mating of *Amblyomma hebraeum* and *Amblyomma variegatum* (Acari: Ixodidae). *Journal of Medical Entomology*, 19,139-142.
281. **Repetto M, Semprine J, Boveris A, (2012).** Lipid peroxidation: chemical mechanism. biological implications and analytical determination ,1, 3-30.
282. **Rezzagui A, (2012).** Evaluation de l'effet toxique de l'extrait brut et de l'activité antioxydante des différents extraits des graines de *Peganum harmala* L.Pour l'obtention du diplôme de Magister, Université Ferhat Abas Sétif. Pp 90-102.
283. **Rinaldi L, Spera G, Musella V, Carbone S, Veneziano V, Iori A (2007).** A survey of fleas on dogs in southern Italy. *Veterinary Parasitology*, 148(3–4), 375–378.
284. **Rodhain F, Perez C, (1985).** Les tiques ixodides : systématique, biologie, importance médicale, *Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*, 341-350.
285. **Rodriguez-Vivas, R, Ortega-Pacheco A, Rosado-Aguilar JA, Bolio GM, (2003).** Factors affecting the prevalence of mange-mite infestations in stray dogs of Yucatan, Mexico. *Veterinary Parasitology*, 115(1), 61–65.
286. **Rouatbi M, Gharbi M, Rjeibi MR, Ben Salem I, Akkari H, Lassoued N, (2016).** Effect of the infection with the nematode *Haemonchus contortus* (Strongylida:Trichostrongylidae) on the haematological, biochemical, clinical and

- reproductive traits in rams. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 83(1), a1129.
287. **Sahibi H, Rhalem A, (2007).** Tiques et maladies transmises par les tiques chez les bovins au Maroc. Transfert de technologie en agriculture. *Bulletin d'information et de liaison PNTTA* ,151, 1–4.
288. **Samadieh H, Mohammadi GR, Maleki M, Borji H, Azizzadeh M, Heidarpour M, (2017).** Relationships between Oxidative Stress, Liver, and Erythrocyte Injury, Trace Elements and Parasite Burden in Sheep Naturally Infected with *Dicrocoelium dendriticum*. *Iranian Journal of Parasitology*, 12(1),46.
289. **Sariosseiri A, Moshaverinia A, Khodaparast MHH, Kalidari GA, (2018).** In vitro acaricidal effect of *Melia azedarach* ripe fruit extract against *Dermanyssus gallinae* (Acari: Dermanyssidae). *Persian Journal of Acarology*, 7(2), 203-208.
290. **Sarma K, Mondal D, Saravanan M, Mahendran K, (2015).** Evaluation of haemato-biochemical and oxidative indices in naturally infected concomitant tick-borne intracellular diseases in dogs. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* ,5(1),60-66.
291. **Schöni R, Hess E, Blum W, Ramstein K, (1984).** The aggregation-attachment pheromone of the tropical bont tick *Amblyomma variegatum* Fabricius (Acari, Ixodidae): Isolation, identification and action of its components. *Journal of insect physiology*, 30(8), 613-618.
292. **Schwartz CI, Gabriel ME, Henker LC, Bottari NB,do Carmo G, Guarda NDS , (2016).** Oxidative stress associated with pathological changes in the pancreas of cattle naturally infected by *Eurytrema coelomaticum*. *Veterinary parasitology*, 223,102-110.
293. **Scott D, Horn R, (1987).** Zoonotic Dermatoses of Dogs and Cats. Zoonotic diseases. *Veterinary clinics of north America*, In: *small animal practice* 17 (1), 117-144.
294. **Service MW, Ashford RW (2001).** Encyclopedia of arthropod-transmitted infection of man and domesticated animals? Ed. *CABI*, 579 pages.
295. **Shang X, Guo X, Li B, Pan H, Zhang J, Zhang Y, Miao X, (2016).** Microwave-assisted extraction of three bioactive alkaloids from *Peganum harmala* L. and their

- acaricidal activity against *Psoroptes cuniculi* *in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 350-361.
296. **Sharaf M, El-ansar MA, Matlin SA, Sale NM, (1997)**. Four flavonoid glycosides from *Peganum harmala*. *Phytochemistry*, 44, 533-536.
297. **Sheng Y, Abreu IA, Cabelli DE, Maroney MJ, Miller A-F, Teixeira M, (2014)**. Superoxide Dismutases and Superoxide Reductases. *Chemical Reviews*, 114(7), 3854– 918.
298. **Siddiqui S, Khan OY, Faizi S, Siddiqui B S, (1988)**. Studies in the chemical constituents of the seeds of *Peganum harmala*: Isolation and structure elucidation of two  $\beta$ -carboline lactams, harmalanine and harmalacidine. *Heterocycles*, 27, 1401-1410.
299. **Silveira JAG, Passos LMF, Ribeiro MFB, (2009)**. Population dynamics of *Rhipicephalus sanguineus* (Latrielle, 1806) in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil. *Veterinary Parasitology*, 161, 270–275.
300. **Sikka SC, (2001)**. Relative impact of oxidative stress on male reproductive function. *Current Medicinal Chemistry*, 8, 7, 851–862.
301. **Silveira JA, Passos LM, Ribeiro MF, (2009)**. Population dynamics of *Rhipicephalus sanguineus* (Latrielle, 1806) in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil. *Veterinary Parasitology* 161(3–4), 270–275.
302. **Singh NC, Johnston LAY, Leatch G, (1983)**. The economics of cattle ticks control in the dry tropical Australia. *Australian Veterinary Journal*, 60, 37–39.
303. **Singh J, Gupta SK, Singh R, Hussain SA, (2014)**. Etiology and haemato-biochemical alterations in cattle of Jammu suffering from anaemia. *Veterinary World*, 7(2), 49–51.
304. **Singh SK, Dimri U, Sharma MC, Swarup D, Sharma B, (2011)**. Determination of oxidative status and apoptosis in peripheral blood of dogs with sarcoptic mange. *Veterinary parasitology*, 178(3-4), 330-338.
305. **Sivoňová M, Waczulikova I, Kilanczyk E, Hrnčiarová M, Bryszewska M, Klajnert B, Ďuračková Z, (2004)**. The effect of Pycnogenol on the erythrocyte membrane fluidity. *General Physiology and Biophysics*, 23:39-51.

306. **Smith FD, Ballantyne R, Morgan ER, Wall R, (2011).** Prevalence, distribution and risk associated with tick infestation of dogs in Great Britain. *Medical and Veterinary Entomology*, 25(4), 377–384.
307. **Sodaeizadeh H, Rafieiohossaini M, Van Damme P, (2010).** Herbicidal activity of a medicinal plant, *Peganum harmala* L., and decomposition dynamics of its phytotoxins in the soil. *Industrial Crops and Products*,31(2), 385-394.
308. **Socolovschi C, Doudier B, Pages F, Parola P, (2008).** Tiques et maladies transmises à l’homme en Afrique. *Médecine Tropicale*, 68(2), p. 119-133.
309. **Sordillo LM, Aitken SL, (2009).** Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vétérinary Immunology and Immunopathology*, 128,104-109.
310. **Sorg O, (2004).** Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes Rendus Biologies* 327,649–662.
311. **Solcà MS, Andrade BB, Abbehusen MMC, Teixeira CR, Khouri R, Valenzuela JG, Kamhawi S, (2016).** Circulating biomarkers of immune activation, oxidative stress and inflammation characterize severe canine visceral leishmaniasis. *Scientific Reports*, 6,32619.
312. **Spickett AM, (1978).** Effects of 6 0Co irradiation on *Amblyomma hebraeum* Koch, 1844 (Acarina: Ixodidae). *Onderstepoort veterinary. Research*, 45 (3), 197-201.
313. **Skulachev VP, (1998).** Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS Lett*, 423, 275-280.
314. **Stachurski F, Zoungrana S, Konkobo M, (2010).** Moulting and survival of *Amblyomma variegatum* (Acari: Ixodidae) nymphs in quasi-natural conditions in Burkina Faso; tick predators as an important limiting factor. *Experimental and Applied Acarology*, 52 (4), 363-376.
315. **Stafford KC, Denicola AJ, Magnarelli LA, (1996).** Presence of *Ixodiphagus hookeri* (Hymenoptera: Encyrtidae) in two Connecticut populations of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *Journal of Medical Entomology*, 33 (1): 183-188.
316. **Suau R, Cabezudo B, Rico R, Nájera F, López-Romero JM, Cuevas A, (2004).** Phytochemical variations within populations of *Platycapnos saxicola* Willk. *Biochemical systematics and ecology*, 32(6), 565-572.

317. **Sutherst RW, (1987).** The dynamics of hybrid zones between tick species. *International Journal for Parasitology*, 17, 921 - 926.
318. **Temple W, Smith NA, (1996).** Insecticides, In: Human Toxicology, *Journal Descotes*, 20, 541-550.
319. **Testud F, Grillet JP, (2007).** Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 16, 059-C.
320. **Testud F, (2001).** L'amitrazé, In: Testud F, Garnier R, Delemotte B, eds. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris : *Eska-Lacassagne*, 125-129.
321. **Testud F, (2001).** Insecticides organophosphorés, carbamates anticholinestérasiques et pyréthriinoïdes de synthèse. In : Testud F, Garnier R, Delemotte B, editors. *Toxicologie humaine des produits phytosanitaires*. Paris, ESKA, 67-116.
322. **Thebault A, (2005).** Diagnostic et traitement de la cheyletiellose, In : *Le Point Vétérinaire*, 36(257), 18-22.
323. **Tingle CCD, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ, (2000).** Health and environmental effects of fipronil. *Briefing paper for Pesticides Action Network*, UK.
324. **Tinoco-Gracia L, Quiroz-Romero H, Quintero-Martínez MT, Rentería-Evangelista TB, González-Medina Y, Barreras-Serrano A, (2009).** Prevalence of *Rhipicephalus sanguineus* ticks on dogs in a region on the Mexico-USA border. *Veterinary Research*, 164(2):59-61.
325. **Thomas L, (2007).** Labor und Diagnose, 7th Edn. TH-Books Verlagsgesellschaft GmbH Frankfurt/Main, Germany.
326. **Tomizawa M, John E, Casida JE, (2005).** Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45: 247-268.
327. **Tomlin CDS, (1997).** The pesticide manual. *The British. Crop Protection Council, Surrey, UK* 321-322.
328. **Tsatsaris A, Chochlakis D, Papadopoulos B, Petsa A, Georgalis L, Angelakis E, (2016).** Species composition, distribution, ecological preference and host association of ticks in Cyprus. *Experimental and Applied Acarology*, 70(4), 523–542.
329. **Uilenberg G, HUNTER A, MEYER C, (2006).** La santé animale : Principales maladies, Editions Quae, 312 p.



330. **Upcroft P, Upcroft JA, (2001).** Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clinical microbiology reviews*, 14(1), 150-164.
331. **Uspensky I, Ioffe-Uspensky I, (2002).** The dog factor in brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* (Acari:Ixodidae) infestations in and near human dwellings. *L'International Journal of Medical Microbiology*, 291, 156–163.
332. **Valduga AT, Gonçalves IL, Magri E, Finzer JRD, (2018).** Chemistry, pharmacology and new trends in traditional functional and medicinal beverages. *Food Research International*, 120(5), 478-503.
333. **Valente PP, Amorim JM, Castilho RO, Leite RC, (2013).** In vitro acaricidal efficacy of plant extracts from Brazilian flora and isolated substances against *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae). *Parasitology Research*, 113(1), 417-423.
334. **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M, (2006).** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 160, 1-40.
335. **Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL, (2009).** An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *The Medical Journal of Australia* ,190(9),510-1.
336. **Vos DE L, Josens G, Vray B, (1985).** Etudes en microscopie électronique à balayage d'une tique dure (*Ixodes ricinus* (Linné, 1759)) et d'une tique molle (*Ornithodoros moubata* (Murray, 1877)). *Annales de Médecine Vétérinaire*, 129(8), 537-551.
337. **Walker AR, Bouattour A, Camicas JL, Estrada-Peña A, Horak IJ, Latif AA, Pegram RG, Preston PM, (2014).** Ticks of Domestic Animals in Africa: A Guide to Identification of Species. *Bioscience Reports, Edinburgh*,3,210.
338. **Walker JB, Keirans JE, Horak IG, (2000).** The Genus *Rhipicephalus*. Cambridge, Cambridge University Press.
339. **Wall R, Shearer D. (2001).** Veterinary ectoparasites, biology, pathology and control, 2nd edition Oxford, *Blackwell Science*, 34-38.
340. **Walker JB, Norval RAI, Corwin MD, (1981).** *Rhipicephalus zambeziensis* sp. nov., a new tick from eastern and southern Africa, together with a redescription of *Rhipicephalus appendiculatus* Neumann, 1901 (Acarina: Ixodidae). *Onderstepoort Journal of veterinary Research*, 48,87 -104.

341. **Wikel S, (2013).** Ticks and tick-borne pathogens at the cutaneous interface: host defenses, tick countermeasures, and a suitable environment for pathogen establishment. *Frontiers in Microbiology*,4, 337.
342. **Wikipedia**, the free encyclopedia, Municipalities of the province of Bejaia, viewed 25 March 2017, from [https://fr.wikipedia.org/wiki/Communes\\_de\\_la\\_wilaya\\_de\\_B%C3%A9ja%C3%AFa](https://fr.wikipedia.org/wiki/Communes_de_la_wilaya_de_B%C3%A9ja%C3%AFa).
343. **Willadsen P, Riding GA, McKenna RV, Kemp DH, Tellam RL, Nielsen JN, Gough J M, (1989).** Immunologic control of a parasitic arthropod. Identification of a protective antigen from *Boophilus microplus*. *The Journal of Immunology*, 143(4), 1346-1351.
344. **Worek F, Koller M, Thiermann H, Szincz L, (2005).** Diagnostic aspects of organophosphate poisoning, *Toxicology* ,214 , 182-189.
345. **Xhaxhiu D, Kusi, I., Rapti D, Visser M, Knaus M, Lindner T, (2009).** Ectoparasites of dogs and cats in Albania. *Parasitology Research* 105(6), 1577-1587.
346. **Young IS, Woodside JV, (2001).** Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*,54, 176–186.
347. **Yunker CE, Peter T, Norval RAI, Sonenshine DE, Burridge MJ, Butler JF, (1992).** Olfactory responses of adult *Amblyomma hebraeum* and *A. variegatum* (Acari:Ixodidae) to attractant chemicals in laboratory tests. *Experimental and Applied Acarology*, 13,295-301.
348. **Zhioua E, Lebrun RA, Ginsberg HS, Aeschlimann A, (1995).** Pathogenicity of *Steinernema carpocapsae* and *S. glaseri* (Nematoda: Steinernematidae) to *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *Journal of Medical Entomology*, 32 (6) ,900 905.
349. **Zayed R, Wink M, (2005).** B-Carboline and Quinoline Alkaloids in Root Cultures and Intact Plants of *Peganum harmala*. *Zeitschrift für Natur for schung* ,60, 451-458.
350. **Zou Y, Qian ZI, Li Y, Kim MM, Lee SH & Kim SK, (2008).** Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56(16), 7001-7009.

## Résumé

L'enquête épidémiologique réalisée dans cette étude visait l'identification des espèces de tiques dures infestant le chien domestique, leur prévalence et dynamique d'activité saisonnière dans la région de Bejaia, Nos résultats ont révélé que la plupart de ces espèces étaient du genre *Rhipicephalus* (99.4%) et *Ixodes* ne représentaient que 0,6% de toutes les tiques collectées. La saison la plus infestée était le printemps (22,55 %) et les plus faible était l'hiver (0,9 %).

L'évaluation de l'impact des tiques *Rhipicephalus sp* sur certains paramètres hématologiques et le stress oxydatif chez les chiens ont révélé que le taux de l'hémoglobine a été plus élevé chez les chiens non infestés par contre les taux des globules rouges, globules blancs et plaquettes ont été équivalents dans les deux lots, Quant aux paramètres du stress oxydatif les taux de MDA ont été jugés significatifs ( $P>0,05$ ), par contre le pourcentage d'inhibition de l'ABTS<sup>o+</sup> n'a pas été jugé statistiquement significatif dans les deux lots.

En Algérie la lutte contre les ectoparasites est basée essentiellement sur les acaricides synthétiques. Dans l'optique d'adapter des méthodes alternatives plus sûres, l'activité anti acaricide des extraits alcaloïdiques de *peganum harmala* et *glacium flavum* ont été testés sur les femelles gorgées *Rhipicephalus sp*. Les quantités des extraits ont été préparées aux doses suivantes : 3.12, 6.2, 12.5, 25, 50 mg/ml. Les tests de l'activité anti acaricides *in vitro* des deux extraits ont montré une réduction dans les taux de la ponte et d'éclosion des œufs.

**Mots clés :** chiens, prévalence, *Rhipicephalus sp*, paramètres hématologiques, stress oxydatif, *peganum harmala*, *glacium flavum*, activité anti acaricide, Bejaia.

## Abstract

The epidemiological survey carried out in this study aimed to the identification of hard tick's species infesting domestic dogs, their prevalence and dynamics of seasonal activity in Bejaia province. Our results revealed that most of these species were of the genus *Rhipicephalus* (99.4%) and *Ixodes* represented only 0.6% of all ticks collected. The most infested season was spring (22.55%) and the lowest was winter (0.9%).

Evaluation of the impact of *Rhipicephalus sp* ticks on some hematological parameters and oxidative stress in dogs revealed that hemoglobin levels were higher in uninfected dogs in contrast red blood cell levels, White blood cells and platelets were equivalent in both batches. As for the oxidative stress parameters, MDA levels were considered significant ( $P>0.05$ ), but the percentage of ABTS<sup>o+</sup> inhibition was not considered statistically significant in both batches.

In Algeria the control of ectoparasites is mainly based on synthetic acaricides. With a view to adapting safer alternative methods, the anti-mite activity of alkaloid extracts of *peganum harmala* and *glacium flavum* were tested on gorged females of *Rhipicephalus sp*. The extracts were prepared at the following doses: 3.12, 6.2, 12.5, 25, 50 mg/ml. In vitro tests of the anti-acaricidal activity of both extracts showed a reduction in egg laying and hatching rates.

**Key words:** dogs, prevalence, *Rhipicephalus sp*, hematological parameters, oxidative stress, *peganum harmala*, *glacium flavum*, acaricidal activity, Bejaia.

## ملخص:

ركزت الدراسة الوبائية التي أجريت في هذا البحث على تحديد أنواع القرادة الصلبة التي تتطفل على الكلاب المنزلية، انتشارها وديناميكيات نشاطها الموسمي في منطقة بجاية، وكشفت النتائج على أن معظم هذه الأنواع من جنس (*Rhipicephalus*) (94,4%) وشكل جنس (*Ixodes*) (0,6%) من جميع القرادة التي تم جمعها، كان الموسم الأكثر انتشارا لهذه الطفيليات فصل الربيع (22,55%) وكان الأضعف فصل الشتاء (0,9%).

كشفت تقييم تأثير التطفل بـ *Rhipicephalus sp* على بعض معايير الدم والوضع التأكسدي لدى الكلاب أن مستوى الهيموغلوبين كان أعلى في الكلاب الغير مصابة بينما سجلت مستويات خلايا الدم الحمراء، خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية تعادلا في كلا مجموعتي الكلاب (المصابة والسليمة)، أما بالنسبة للوضع التأكسدي فقد اعتبرت مستويات MDA أعلى عند الكلاب المصابة من ناحية أخرى لم تكن نسبة تثبيط ABTS<sup>o+</sup> ذات دلالة.

في الجزائر تستند مكافحة الطفيليات الخارجية أساسا على المبيدات الحشرية الكيميائية، من أجل تكييف طرق بديلة أكثر أمانا تم اختيار النشاط المضاد للقرادة في المستخلصات القلوية من (*Pegarnum harmala*) و (*Glacium flavum*) على الإناث المشبعة بالدم (*Rhipicephalus sp*)، تم تحضير كميات من المستخلصين حسب الجرعات التالية: 3,12. 6,2. 12,5. 25. 50 مع/مل. التجارب المخبرية للنشاط القلوي للمستخلصين أظهرت انخفاضا ملحوظا في معدلات وضع البيض وتلقيه إحصائية.

**كلمات مفتاحية:** الكلاب، *Rhipicephalus sp*، انتشار، معايير الدم، الوضع التأكسدي، *peganum harmala*، *glacium flavum*، نشاط مضاد للقرادة، بجاية.