Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 103587 2

Ex. 2

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2008

N° 7048

LE POINT SUR UNE ZOONOSE EMERGENTE : LA MALADIE DE LYME ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA STRATEGIE DE COMMUNICATION PREVENTIVE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

PEYRATOUT Coralie

Née le 06 Janvier 1983 à Chambéry (Savoie)

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 19 décembre 2008

Devant le jury composé de :

Président du jury : **Mme ALDEBERT Delphine,** Dr en pharmacie, Maître de conférences

Directeur de thèse : **Mme PINEL Claudine,** Dr en pharmacie, Maître de conférences

Membres :

Mme GERMI Raphaële, Dr en pharmacie, Maître de conférences

Mr CHAMPON Bernard, Dr en pharmacie, Pharmacien d'officine

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2008 N° 7048

LE POINT SUR UNE ZOONOSE EMERGENTE : LA MALADIE DE LYME ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA STRATEGIE DE COMMUNICATION PREVENTIVE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

PEYRATOUT Coralie
Née le 06 Janvier 1983 à Chambéry (Savoie)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble
Le 19 décembre 2008

Devant le jury composé de :
Président du jury : **Mme ALDEBERT Delphine,** Dr en pharmacie, Maître de conférences
Directeur de thèse : **Mme PINEL Claudine,** Dr en pharmacie, Maître de conférences
Membres :
Mme GERMI Raphaële, Dr en pharmacie, Maître de conférences
Mr CHAMPON Bernard, Dr en pharmacie, Pharmacien d'officine

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour : le 6 octobre 2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
FAVIER	Alain	Professeur Emérite
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RICHARD	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER

1 ATER	**RECHOUM** Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	**GLADE** Nicolas	Biophysique
½ ATER	**RUTA** Joséphine	Chimie Analytique
1 ATER	**NZENGUE** Yves	Biologie cellulaire / DMBMT
1 ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	**VERON** Jean Baptiste	Chimie Organique
1 ATER	**HADJ SALEM** Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	**REINICKE** Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	**CHENAU** Jérôme	DMBMT
1 ATER	**NASER EDDINE** Abeer	Anglais

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Madame Delphine Aldebert, pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse et de juger mon travail.

A Madame Claudine Pinel, pour tous ses conseils, sa disponibilité et pour m'avoir guidée pendant la rédaction de cette thèse. Je lui en suis très reconnaissante.

A Madame Raphaële Germi et **Monsieur Bernard Champon,** pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et leur présence dans ce jury.

A Madame Isabelle Pelloux et à **Monsieur Gestin Brieuc,** qui m'ont accueillie avec sympathie au laboratoire de Bactériologie du CHU de Grenoble, pour avoir partagé leurs connaissances et pour tous leurs conseils.

A Madame Martine Poncet, Docteur Vétérinaire, pour toutes ses remarques et ses conseils.

A mes parents, qui ont toujours été à mes côtés, pour leur soutien, leurs encouragements et toute leur affection.

A ma mamie, pour son écoute, ses talents culinaires et toute sa tendresse.

A tous mes amis,
Anne Sophie, Aurélie, Claire, Malvina, Nicolas, Frédérique, et Emmanuel, pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous ceux qui restent à venir.
Les filles, pour votre présence et votre soutien au quotidien. Aurélie, pour les conseils informatiques qui m'ont été précieux dans la réalisation de ce travail. Anne-Sophie, pour tout le temps passé à la relecture attentive de cette thèse.

A toute la pharmacie de Gières, pour leur accueil au sein de leur équipe, leur passion communicative pour ce beau métier, et leur soutien. Rémi et Stéphanie, pour leur bonne humeur si agréable.

A toute ma famille

A tous ceux que j'oublie

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES ..... -10-

LISTE DES TABLEAUX ..... -11-

ABREVIATIONS ..... -12-

INTRODUCTION ..... - 13 -

PARTIE 1 : LES TIQUES GENERALITES ..... - 15 -

1 Origine de nos connaissances sur les tiques ..... - 16 -

2 Taxonomie des tiques ..... - 17 -

Description des trois principales familles : ..... - 19 -

3 Description et caractéristiques morphologiques des tiques ..... - 21 -

3.1 Le tégument ..... - 21 -

3.2 Le capitulum ..... - 21 -

3.3 L'idiosome ..... - 22 -

3.4 Les médiateurs chimiques ..... - 23 -

4 Biologie et stades de développement ..... - 23 -

5 Biotope / Activité saisonnière ..... - 24 -

5.1 Les préférences écologiques des tiques ..... - 24 -

5.2 Activité saisonnière ..... - 25 -

5.3 Collectes ..... - 26 -

6 Les hôtes ..... - 27 -

7 Recherche d'un hôte ..... - 27 -

7.1 Système de repérage de l'hôte ..... - 27 -

7.2 Stratégie d'attaque ..... - 28 -

8 Le gorgement ..... - 28 -

8.1 Le site ..... - 28 -

8.2 Anatomie de l'appareil digestif de la tique ..... - 29 -

8.3 La fixation ..... - 30 -

8.4 La durée ..... - 31 -

8.5 La physiologie du gorgement ..... - 32 -

8.6 Le décrochement ..... - 32 -

9 Réaction de l'hôte à l'attaque de la tique ..... - 32 -

10 Le pouvoir pathogène de la tique ..... - 33 -

10.1 La tique vecteur de maladie ..... - 33 -

10.2 Transmission de pathogènes ..... - 34 -

10.2.1 Infection d'une tique à l'autre ..... - 34 -
10.2.2 Transmission du pathogène à un vertébré ..... - 35 -
10.3 Les zoonoses ..... - 36 -
10.3.1 Description ..... - 36 -
10.3.2 Paramètres influençant le pouvoir pathogène ..... - 36 -
10.3.3 Les co-infections ..... - 37 -

PARTIE 2 : LA MALADIE DE LYME ..... - 39 -
1 Historique ..... - 40 -
2 Caractéristiques biologiques ..... - 42 -
2.1 Le vecteur ..... - 42 -
2.1.1 Le genre *Ixodes* ..... - 42 -
2.1.2 Le vecteur aux USA ..... - 44 -
2.1.3 Le vecteur en Asie et une partie de l'ex-URSS ..... - 47 -
2.1.4 Le vecteur en Europe ..... - 47 -
3 L'agent pathogène : une bactérie ..... - 52 -
3.1 Présentation taxonomique ..... - 52 -
3.2 Caractéristiques des Borrelia ..... - 52 -
3.3 Pouvoir pathogène ..... - 54 -
3.3.1 Acquisition du pathogène par la tique ..... - 54 -
3.3.2 Comportement de la bactérie dans la tique ..... - 54 -
3.3.3 Transmission à l'hôte lors du repas sanguin ..... - 55 -
3.3.4 Comportement de la bactérie dans l'hôte ..... - 58 -
4 Epidémiologie ..... - 60 -
4.1 Transmission inter-humaine ..... - 60 -
4.2 Population touchée et groupes à risque ..... - 60 -
4.3 Répartition géographique ..... - 61 -
4.4 Paramètres influençant la répartition de la maladie ..... - 62 -
4.4.1 Les changements de paysages ..... - 62 -
4.4.2 Les oiseaux migrateurs ..... - 63 -
4.4.3 Conditions climatiques ..... - 63 -
4.4.4 Saisonnalité des cas de maladie de Lyme ..... - 63 -
4.5 Incidence de la maladie ..... - 64 -
4.5.1 Epidémiologie aux USA ..... - 64 -
4.5.2 Epidémiologie au Japon ..... - 65 -
4.5.3 Epidémiologie en Europe ..... - 65 -

4.5.4 Epidémiologie en France ..... - 66 -
5 Aspects cliniques chez l'homme ..... - 69 -
5.1 La phase primaire ..... - 69 -
5.2 La phase secondaire ..... - 70 -
5.2.1 Manifestations cutanées ..... - 70 -
5.2.2 Manifestations rhumatologiques ..... - 70 -
5.2.3 Manifestations neurologiques ..... - 71 -
5.2.4 Manifestations cardiaques ..... - 71 -
5.2.5 Manifestations oculaires ..... - 72 -
5.2.6 Manifestations diverses ..... - 72 -
5.3 La phase tertiaire ..... - 72 -
5.4 Différences adulte / enfant ..... - 73 -
5.5 Le syndrome post-Lyme ..... - 74 -
6 Diagnostic ..... - 77 -
6.1 Tests de diagnostic à notre disposition en pratique hospitalière ..... - 77 -
6.1.1 Méthodes directes ..... - 77 -
6.1.2 Méthodes indirectes ..... - 78 -
6.1.3 Conclusion ..... - 82 -
7 Traitement ..... - 83 -
7.1 Indication ..... - 83 -
7.2 Les molécules à notre disposition ..... - 83 -
7.2.1 Les béta-lactamines ..... - 83 -
7.2.2 Les cyclines ..... - 85 -
7.2.3 Les macrolides ..... - 85 -
7.3 Traitement adapté aux manifestations cliniques ..... - 86 -
7.3.1 Phase primaire ..... - 86 -
7.3.2 Phases secondaire et tertiaire ..... - 87 -

PARTIE 3 : PROPHYLAXIE ..... - 89 -
1 La prévention primaire ..... - 90 -
1.1 La lutte anti-vecteur ..... - 91 -
1.1.1 Contrôle chimique ..... - 91 -
1.1.2 Contrôle physique ..... - 93 -
1.1.3 Modification de l'habitat ..... - 94 -
1.1.4 Lutte biologique pour l'avenir ..... - 94 -
1.2 Le contrôle de la population hôte ..... - 95 -

1.3 Information du public et protection individuelle ..... - 98 -
1.3.1 Protection mécanique individuelle ..... - 98 -
1.3.2 Protection chimique ..... - 99 -
1.3.3 Limiter le contact ..... - 105 -
1.3.4 L'information du public ..... - 106 -
1.4 Un vaccin pour l'homme ? ..... - 107 -
1.4.1 Rôle d'un vaccin ..... - 107 -
1.4.2 Tests : recherche des Ag candidats les plus efficaces pour la vaccination. - 107 -
1.4.3 Etude clinique ..... - 108 -
1.4.4 Indication du vaccin aux USA ..... - 108 -
1.4.5 Efficacité et tolérance ..... - 109 -
1.4.6 Remise en cause du Lymerix ® ..... - 110 -
1.4.7 Retrait du Lymerix ® ..... - 111 -
1.4.8 Avenir ..... - 112 -
2 La prévention secondaire ..... - 112 -
2.1 Auto-inspection ..... - 112 -
2.2 Modalités de retrait ..... - 113 -
3 Conduite à tenir après une piqûre. Place de l'antibioprophylaxie ..... - 115 -
3.1 Cas particuliers ..... - 115 -
3.1.1 La femme enceinte ..... - 115 -
3.1.2 Le jeune enfant ..... - 115 -
3.1.3 L'immunodéprimé ..... - 116 -
3.2 Antibioprophylaxie ..... - 116 -

PARTIE 4 : IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA STRATEGIE DE COMMUNICATION PREVENTIVE ET DANS L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE LA MALADIE DE LYME OU APRES PIQURE DE TIQUE ..... - 119 -

1 Importance de l'information ..... - 120 -
2 Le pharmacien, un relais indispensable dans la stratégie de sensibilisation ..... - 121 -
3 Questions de comptoir ..... - 122 -
4 Propositions personnelles de supports dédiés à la communication . ..... - 143 -

Plaquette d'informations ..... -144-

CONCLUSION ..... - 146 -

ANNEXES ..... -149-

BIBLIOGRAPHIE ..... -161-

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La graine de *Ricinus communis* ..... - 16 -
Figure 2 : Classification des tiques, nomenclature de Camicas *et al.* (1998) ..... - 18 -
Figure 3 : Tiques dures mâle et femelle ; Tique molle ..... - 19 -
Figure 4 : Rostre légendé d'une tique ..... - 21 -
Figure 5 : Les différents types de capitulum dans les familles *Ixodidae* et *Amblyommidae* ..... - 22 -
Figure 6 : Tarse 1 d'*Ixodina* avec organe de Häller ..... - 22 -
Figure 7 : Cycle des *Ixodides* ; Cycle des *Argasides* ..... - 24 -
Figure 8 : Mâle disposé à l'accouplement, Accouplement, Femelle en train de pondre .... .- 24 -
Figure 9 : Collecte au drapeau ..... - 26 -
Figure 10 : Les différents céments de fixation ..... - 30 -
Figure 11 : Distribution géographique de 4 espèces du "ricinus complexe" ..... - 42 -
Figure 12 : Cycle de vie des *Ixodes* selon la saison ..... - 44 -
Figure 13 : Estimation de l'activité saisonnière des différents stades *d'Ixodes scapularis* ..... - 44 -
Figure 14 : Distribution de différentes espèces de tiques aux USA ..... - 45 -
Figure 15 : *Ixodes scapularis* gorgé ou non, souris à pattes blanches, cerf de Virginie ..... - 46 -
Figure 16 : *Ixodes pacificus* ; Rat des bois à pattes sombres ..... - 46 -
Figure 17 : *Ixodes persulcatus* gorgé ou non ..... - 47 -
Figure 18 : Femelle d'*Ixodes ricinus* ..... - 47 -
Figure 19 : Les différents stades d'*Ixodes ricinus* ..... - 48 -
Figure 20 : Illustration des différences de hauteurs atteintes sur la végétation selon les stades ..... - 49 -
Figure 21: Changement de couleur *d'Ixodes ricinus* lors du gorgement ..... - 51 -
Figure 22 : *Borrelia burgdorferi sensu lato* ..... - 53 -
Figure 23 : Structure des *Borrelia* ..... - 53 -
Figure 24 : Spirochète attaché aux cellules épithéliales de l'intestin d'une tique du genre *Ixodes* ... - 55 -
Figure 25 : Interactions tique /hôte/pathogène ..... - 57 -
Figure 26 : Interactions développées par *Borrelia burgdorferi* ..... - 59 -
Figure 27 : Nombre de nouveaux cas rapportés de maladie de Lyme par sexe et groupe d'âge de 2003 à 2005 aux Etats-Unis ..... - 61 -
Figure 28 : La maladie de Lyme dans le monde ..... - 61 -
Figure 29 : Nombre de cas rapportés de maladie de Lyme selon les mois de 1992 à 2004 aux Etats-Unis ..... - 64 -
Figure 30 : Incidence pour 100 000 habitants de la borréliose de Lyme aux Etats-Unis en 2000 ... - 64 -
Figure 31 : Répartition des cas de la maladie de Lyme aux Etats-Unis en 2006 ..... - 65 -
Figure 32 : Incidence de la maladie de Lyme en France de 1999 à 2000 ..... - 67 -

Figure 33 : Ilustrations de quelques manifestations cliniques des stades primaire, secondaire ou tertiaire ..... - 73 -
Figure 34 : Profil d'évolution de la maladie ..... - 76 -
Figure 35 : Prévention des maladies infectieuses, adaptation en français du « Ross-Macdonald Model ». ..... - 91 -
Figure 36 : La pyrèthre (*Tanacetum cinerariifolium*) ..... - 93 -
Figure 37: Exemple d'aménagement de l'environnement ..... - 94 -
Figure 38 : Illustration de la technique "4 poster méthod" ..... - 97 -
Figure 39 : Exemple de spécialités pour les répulsifs cutanés ..... - 102 -
Figure 40 : Exemple de spécialités contenant de la perméthrine ..... - 104 -
Figure 41 :Changement de morphologie des nymphes *Ixodes scapularis* au cours du gorgement - 106 -
Figure 42 : Tire-tic® disponible à l'officine, illustration de la technique d'utilisation ..... - 114 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les quatre groupes de la sous classe des acariens ..... - 18 -
Tableau II : Principales caractéristiques de dix tiques présentent en France ..... - 20 -
Tableau III : Quelques agents pathogènes transmis avec le mode d'acquisition et le mode de transmission par la tique ..... - 35 -
Tableau IV: Principales maladies transmises par les tiques ..... - 36 -
Tableau V : Liste non exhaustive d'hôtes pour *Ixodes ricinus* ..... - 50 -
Tableau VI: Incidence européenne de la maladie de Lyme en 1995 ..... - 65 -
Tableau VII : Indications cliniques ou non d'une sérologie de Lyme ..... - 79 -
Tableau VIII : Limites et faux positifs du test ELISA ..... - 80 -
Tableau IX : Prise en charge du stade primaire de la maladie de Lyme ..... - 86 -
Tableau X: Prise en charge des stades secondaire et tertiaire de la maladie de Lyme ..... - 87 -

ABREVIATIONS

Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ACA	Acrodermatite Chronique Atrophiante
Ac	Anticorps
ADN / ARN	Acide DésoxyriboNucléique / AcideRiboNucléique
Ag	Antigène
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BAV	Bloc Auriculo-Ventriculaire
BSK H	Barbour-Stoenner-Kelly modifié (milieu de culture)
C2G et C3G	Céphalosporines de seconde et troisième générations
CDC	Center for Disease Control
CNR	Centre National de Référence
CIRE	Cellule InterRégionale d'Epidémiologie
DDASS	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DGS	Direction Générale de la Santé
ECM /EM	Erythème Chronique Migrant / Erythème Migrant
EUCALB	European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glycosaminoglycanes
GROG	Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HE	Huile Essentielle
HGE	Ehrlichiose Granulocytaire Humaine
HME	Ehrlichiose Monocytaire Humaine
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Ig	Immunoglobulines
InVs	Institut de Veille Sanitaire
IM / IV	Intra-Musculaire / Intra-Veineuse
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MVT	Les Maladies Vectorielles à Tiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Osp	Protéine de la membrane externe (de l'anglais : Outer Surface Protein)
PCR	Polymerase Chain Reaction
SNC	Système Nerveux Central
VET	Virus de l'Encéphalite à Tique
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System

INTRODUCTION

Les tiques sont des ectoparasites hématophages ayant une vaste répartition dans le monde. Elles sont capables lors de leur repas sanguin, de transmettre de nombreuses maladies. La maladie de Lyme en fait partie et malgré une forte implantation sur le territoire français, elle reste comme de nombreuses zoonoses peu connue, en dépit d'une médiatisation croissante. Avec les changements climatiques, les phénomènes de reforestation, l'essor des loisirs en plein air, son incidence risque de croître dans les années à venir. Il est donc intéressant de faire le point sur cette pathologie classée en zoonose non alimentaire prioritaire par l'Institut de veille sanitaire (InVs) depuis 2006.

Pour ce faire, nous allons approfondir nos connaissances sur ces vecteurs puis nous nous intéresserons à la maladie en elle-même et à sa prise en charge. Nous soulignerons ensuite l'importance de la prophylaxie pour réduire l'incidence croissante de cette borréliose en détaillant les différentes pistes d'action.

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé facilement accessible, est souvent le premier consulté après une piqûre de tiques pour connaître les modalités de retrait et les risques encourus. Il peut être interrogé sur le traitement de la maladie de Lyme, et donner des conseils de prévention pour les populations à risque ainsi que pour les animaux domestiques. Enfin il peut être sollicité devant l'apparition d'un érythème chronique migrant. Il a donc une place privilégiée dans la stratégie prophylactique de cette maladie.

Nous réaliserons dans cette optique une synthèse des données principales à connaître pour l'aider à répondre aux questions de comptoir auxquelles il peut être confronté dans sa pratique quotidienne et nous proposerons des outils de communication afin d'améliorer l'information autour de cette maladie.

PARTIE 1 :

LES TIQUES GENERALITES

1 Origine de nos connaissances sur les tiques [79] [97] [61]

Dans l'Odyssée d'Homère (800 ans avant Jésus-Christ) les premières mentions répertoriées sur les tiques les décrivent sous le terme de « vermine » recouvrant le corps d'Argos, chien d'Ulysse, ce qui fait *a priori* référence à ces parasites. Mais d'après l'italien C. Alessandrino, la connaissance des tiques serait encore plus ancienne puisque les Egyptiens les mentionnaient déjà dans le Papyrus Ebers. Ce dernier est un des plus anciens traités médicaux, il fut rédigé entre -1500 et -1600 durant le règne d'Amenhotep 1 ^{er} et découvert par Edwin Smith à Louxor en 1862. Von Oefelte en 1901 a également dit que les Egyptiens furent les premiers à utiliser le terme de « ricinus » qui fut repris ensuite par divers auteurs grecs ou latins, à cause de la ressemblance entre la femelle gorgée de sang et la graine de *Ricinus communis* (Figure 1).

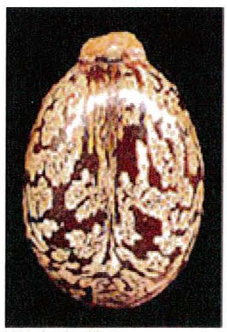


Figure 1 : La graine de *Ricinus communis* [100]

Quand au terme *Ixodes*, désignant l'un des principaux genres des tiques, il provient du grec « ixodes » signifiant gluant. La glu était issue du gui appelé Ixos. Cela évoque donc la forte fixation de la tique sur son hôte.

La première démonstration du rôle de vecteur de la tique a été faite par Theobald Smith et Fred Kilbourne en 1893. Leurs travaux portaient sur la fièvre du Texas (Cattle babesiosis). Elle incriminait la tique du bétail (*Boophilus micropolus*) qui transmet le protozoaire *Babesia bigemina*. Ils ont non seulement démontré la nature du germe en cause et identifié l'espèce de tiques mais également la transmission de l'organisme pathogène par un arthropode. La première pathologie humaine dont l'agent infectieux est transmis par une tique à être décrite fut la fièvre des montagnes Rocheuses (Rocky mountain spotted fever) aux USA à la fin des années 1800.

2 Taxonomie des tiques

La classification systématique des tiques selon Camicas et Morel en 1977 est la suivante [79] :

- Embranchement : ***Arthropoda*** Siebold et Stanius, 1845
- Sous-embranchement : ***Chelicerata*** Heymons, 1901
- Classe : ***Arachnida***, Lamarck, 1801
- Sous-classe : ***Acarida***, Van der Hammen, 1961
- Super-ordre : ***Anactinotrichoida,*** Van der Hammen, 1968
- Ordre : ***Ixodida*** **,** Van der Hammen, 1968

Les tiques appartiennent donc à **l'embranchement des Arthropodes** qui comprend l'ensemble des animaux invertébrés, c'est-à-dire caractérisés par un squelette externe chitineux doté d'appendices articulés (pattes, mandibules, chélicères, antennes) et possédant une symétrie bilatérale. De part leur solide exosquelette, la croissance de ces animaux se fait par le biais de mues successives [75].

Les tiques font partie du **sous-embranchement des Chélicérates,** caractérisé par l'absence d'antennes et de mandibules et la présence d'appendices buccaux particuliers : une paire de chélicères prolongeant les mâchoires en forme de pinces ou de crochets venimeux et une paire de pédipalpes dédiés au toucher et à la mastication [75].

L'embranchement des Arthropodes comprend les Crustacés, les Myriapodes, les Insectes et les Arachnides. Les tiques appartiennent à la **classe des Arachnides** qui comporte majoritairement des espèces terrestres à respiration aérienne. Leur corps protégé par une cuticule plus ou moins épaisse est de forme globuleuse non segmentée. Il comprend 2 parties : le capitulum (ou prosome) qui correspond à la fusion tête-thorax et l'idiosome (ou opistome) où se trouve l'abdomen. Les arthropodes possèdent des appendices locomoteurs (4 paires de pattes chez l'adulte et seulement 3 chez la larve) portés par des épimères (éléments chitinisés situés ventralement). Leur système nerveux est très développé puisqu'elles possèdent un cerveau, de nombreuses soies sensorielles sur le corps et peuvent posséder de zéro à cinq paires d'yeux simples. La classe des Arachnides comprend les Scorpioïdes, les Arachnides et les Acariens [75].

La **sous-classe des Acarida** (ou acariens) regroupe les arachnides de petite taille puisque l'on y retrouve les tiques, les sarcoptes, les trombiolioïdes. On différencie 4 groupes dans cette

classe [78] selon la position des stigmates (orifices respiratoires) et la taille des adultes (Tableau I). Les tiques font partie du **groupe des métastigmates.**

Tableau I : Les quatre groupes de la sous classe des acariens [78]

	Position des stigmates	Taille des adultes
Métastigmates	Stigmates latéraux situés en avant ou en arrière des coxae IV	> 0,5 cm
Mésostigmates	Stigmates latéraux situés entre les coxae I et IV	< 1mm
Prostigmates	Stigmates antérieurs, au niveau des chélicères	< 1mm
Astigmates	Stigmates absents ou cachés à l'origine des pattes	< 0,5 cm

Les tiques sont des acariens regroupés dans **l'Ordre des Ixodida** (Figure 2). Ce dernier est subdivisé en trois sous-ordres. Il y a trois principales familles de tiques, la quatrième étant très restreinte, 31 genres, 71 sous genres et 869 espèces et sous espèces sont décrites jusqu'au 31 décembre 1995 [79].

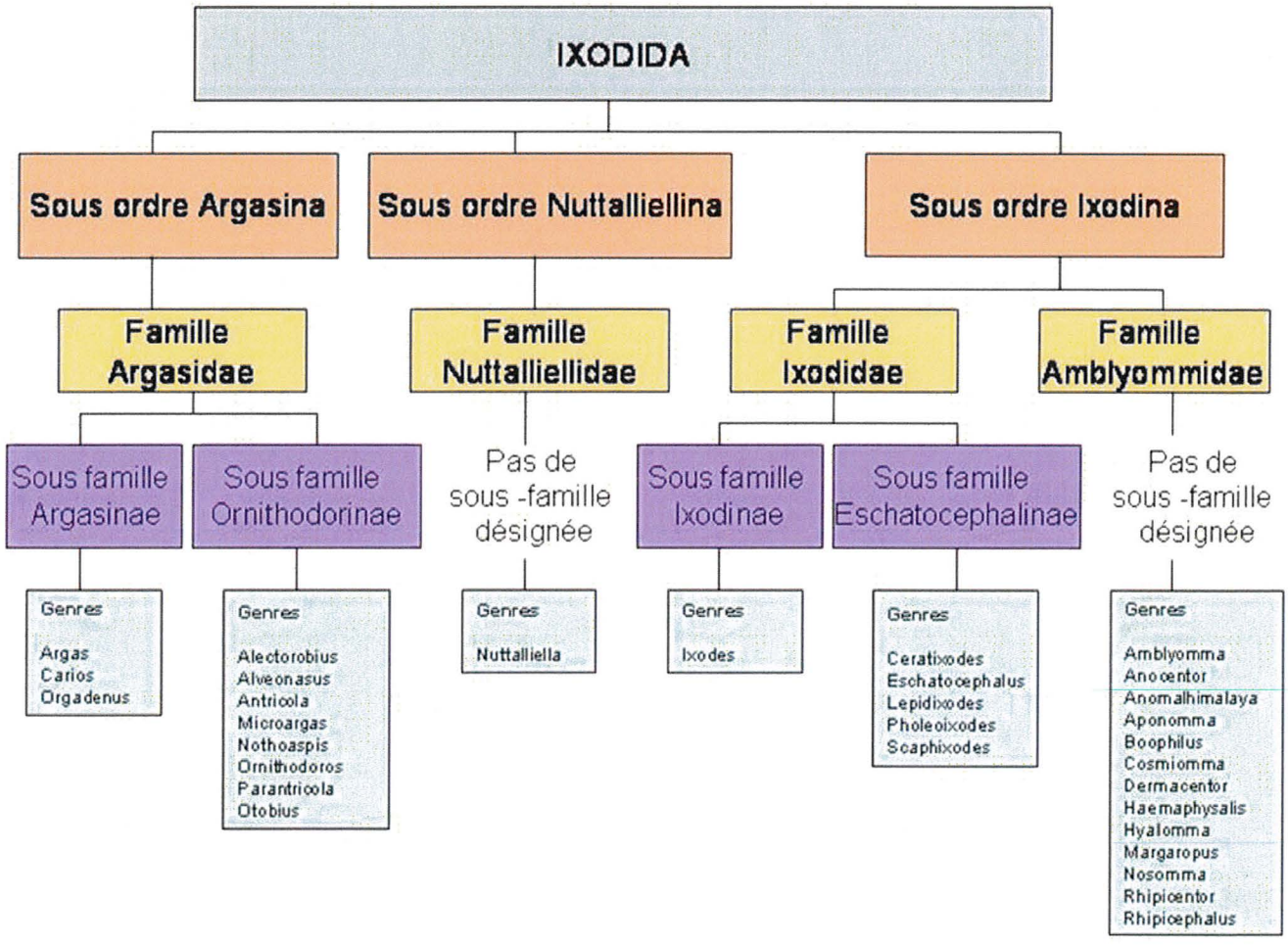


Figure 2 : Classification des tiques, nomenclature de Camicas *et al.* (1998) [79]

Description des trois principales familles : [78]

Les ***Ixodina*** ou **tiques dures** (Figure 3) qui contiennent la famille des **Ixodidae** et des **Amblyommidae** sont les plus impliquées comme vecteurs de pathologies infectieuses transmises à l'homme ou à l'animal. Le rostre (pièce buccale) est proéminent et en position antérieure à tous les stades et il existe un dimorphisme sexuel chez les adultes. En effet les mâles ont un écusson dorsal rigide très développé qui recouvre tout leur corps alors qu'il est réduit chez les femelles tout comme chez la nymphe ou la larve. Ils ont un tégument dur qui est brillant et coloré. La famille des Amblyommidae dont toutes les espèces possèdent des yeux à l'exception du genre *Haemaphysalis*, est assez proche de celle des Ixodidae. Les genres les plus fréquemment retrouvés parmi les tiques dures sont les genres *Ixodes* et *Dermacentor*.

Les ***Argasina*** ou **tiques molles** (Figure 3) sont représentées par la famille des **Argasidae** et comptent un nombre moins important d'espèces. Elles ont un tégument mou car non chitinisé au stade adulte et nymphal et très peu au stade larvaire. Elles sont de plus grandes tailles. Leur rostre est en position ventrale et chez l'adulte il n'y a que très peu de différence morphologique entre les sexes. On trouve dans cette famille le genre *Argas* et *Ornithodoros*. Pour le premier genre il existe une limite nette entre la face ventrale et la face dorsale alors que pour le second elle est inexistante car sa cuticule de couleur brun foncé est entièrement chagrinée et bosselée.

La dernière famille, **les Nuttalliellidae** ne compte qu'une seule espèce localisée dans le sud de l'Afrique et est peu connue quant à sa biologie et sa morphologie.

Figure 3 : (gauche) Tiques dures mâle et femelle ; (droite) Tique molle [101]

L'identification des espèces se fait sur une base morphologique par des spécialistes. Elles sont extrêmement nombreuses. En France, dans 98 % des cas *Ixodes ricinus* est incriminé et les 2% restant se répartissent entre différentes espèces *d'Ixodes,* de *Dermacentor*, de *Rhipicephalus*... [21]. Le tableau suivant (Tableau II) présente brièvement les dix tiques les plus fréquemment responsables de piqûres sur en France.

Tableau II : Principales caractéristiques de dix tiques présentent en France [103] [126]

	Nom	Image	Localisation	Hôtes	Exemples de pathogènes transmis
IXODIDAE	*Ixodes ricinus*		Partout si <1200m Entre 7 et 25°C Forêts humides, feuilles mortes	Nombreux : mammifères, oiseaux, reptiles, homme	*Anaplasma phagocytophilum* *Borrelia* *Rickettsia helvetica* *Babesia* TBE virus Virus Eyach
	Dermacentor reticulatus		Prairie, bosquet, clairière, lisière des chemins, terrain vague urbain		*Francisella tularensis* TBE virus *Ricketsia slovaca* Virus ERVE ?
	Dermacentor marginatus		Pourtour méditerranéen		*Francisella tularensis* TBE virus *Rickettsia slovaca* Virus ERVE ?
	Rhipicephalus sanguineus		Sud-ouest Midi méditerranéen (celle de l'olivier) Vieux murs, chenil, maison	Chien +++	*Rickettsia conorii* *Coxiella burnetti*
	Pholeoixodes hexagonus		Plaine et montagne jusqu'à 1380 m Ville	Hérisson Renard Mustellidés Chien Chat	Virus de la méningo-encéphalite *Coxiella burnetti* *Theileria annae*
ARGASIDAE	*Argas reflexus*		Pigeonnier, clocher, grenier, vieux murs	Pigeons +++ (homme rare)	Arbovirus Rickettsia
	Argas persicus		Poulailler Corse +++	Volailles	*Borrelia anserina* *Aegyptianella pulorum* *Rickettsia slovaca*
	Argas vespertilionis		< 900 m Cavernes Grottes Creux des rochers		*Coxiella burnetii*
	Ornithodoros coniceps		Régions méridionales Pigeonniers Rochers, grottes	Pigeons	
	Ornithodoros capensis	*ornithodoros sp*	Côtes de la manche et de l'atlantique Bretagne +++	Oiseaux de mer Goéland	Virus soldago Virus Meaban Virus Nid Occidental

3 Description et caractéristiques morphologiques des tiques

3.1 Le tégument [79]

Appartenant aux arthropodes, le tégument de la tique est formé d'une cuticule qui forme le squelette externe et d'un épiderme. La cuticule est constituée de deux parties, l'épicuticule et la procuticule, qui comptent chacune trois couches. De la prédominance de l'une ou l'autre des couches procuticulaires (exocuticule, mésocuticule, endocuticule) dépend la dureté du tégument. Ainsi chez les tiques dures l'exocuticule domine alors que chez les tiques molles c'est la mésocuticule plus souple qui prédomine.

Le corps de la tique se subdivise en 2 parties : le capitulum et l'idiosome.

3.2 Le capitulum [79]

Le **capitulum** contient les pièces buccales qui forment un organe d'ancrage appelé **rostre** (Figure 4). Il se plante dans la peau de l'hôte et permet l'aspiration de sang. Il comprend : **les chélicères** qui servent à dilacérer la peau et **l'hypostome** avec ses dents qui permet une fixation forte de la tique sur l'hôte. Les pédipalpes, situées sur la base du capitulum, ont un rôle sensoriel et portent de nombreuses soies. Elles sont formées de 4 articles. Un grand nombre de structures du capitulum sont utilisées en systématique pour classer les espèces (Figure 5). Par exemple on s'intéresse à la longueur du rostre, à la forme du *basis capituli*, à celle de l'hypostome, des palpes ou encore à la mobilité des articles. Les femelles *Ixodides* sont dotées d'une **zone poreuse** à la base du capitulum qui leur permet de sécréter une substance protectrice pour recouvrir leurs œufs après la pondaison.

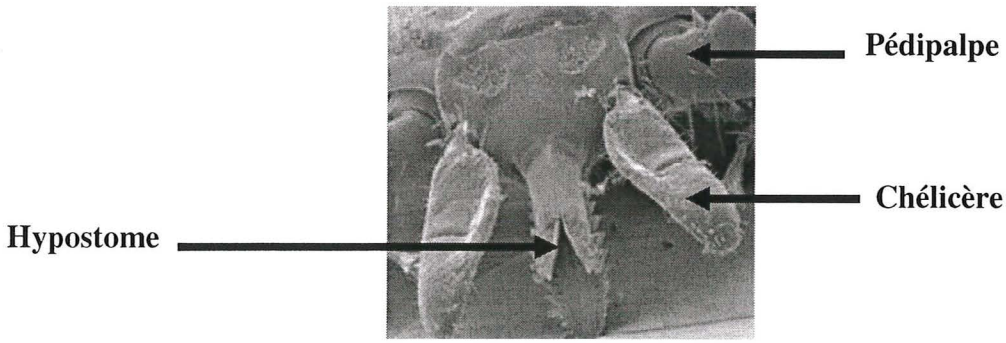


Figure 4 : Rostre légendé d'une tique [97]

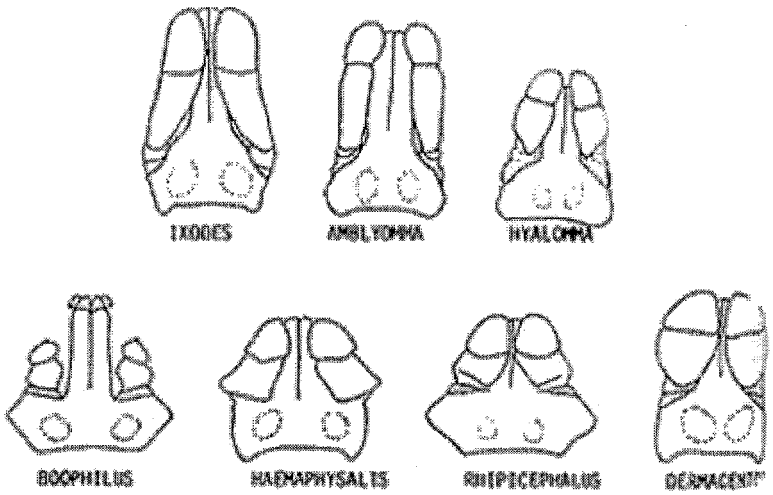


Figure 5 : Les différents types de capitulum dans les familles Ixodidae et Amblyommidae [79]

3.3 *L'idiosome [79]*

La tique est un acarien octopode, à l'exception des larves qui ont seulement trois paires de pattes. Chaque patte compte six articles terminés par une paire de griffes. Chez les *Ixodides* une pulville adhésive est également présente, elle leur permet de grimper sur des parois lisses. Au niveau de la face dorsale du tarse (ou sixième article) de la première paire de pattes se trouve **l'organe de Häller** (Figure 6). Il s'agit d'un organe sensoriel servant à la détection des odeurs, en particulier des phéromones, qui a été décrit pour la première fois en 1881 par Häller.

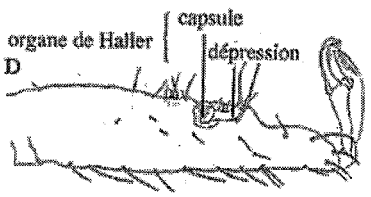


Figure 6 : Tarse 1 d'*Ixodina* avec organe de Häller [79]

Les orifices respiratoires, également appelés **stigmates**, se trouvent en avant ou en arrière de la quatrième paire de hanches nommée aussi coxae IV. Rappelons cependant que les larves en sont dépourvues puisque ayant une cuticule réduite leur respiration est transcutanée.

Les tiques possèdent un **orifice anal** avec un sillon dont la position diffère chez les *Argasides* et les *Ixodides*, **un orifice génital** c'est-à-dire une fente transverse localisée grossièrement entre les secondes paires de pattes et des **glandes coxales**. Ces dernières sont des organes

d'osmorégulation présents uniquement chez les tiques molles qui permettent d'évacuer rapidement l'eau. Sur la face ventrale de l'idiosome se trouve également de nombreux **sillons**.

Les différents éléments morphologiques des *Argasides* et des *Ixodides* sont repris par des schémas en annexe 1.

Le **système nerveux** des tiques est concentré en une masse ganglionnaire, traversée par l'œsophage et située antéro-ventralement. Elle est formée de nombreux ganglions et est à l'origine d'un grand nombre de nerfs. Les organes sensoriels périphériques sont divers, on peut citer les ponctuations (ou pores), les soies tactiles (sur l'ensemble du corps et en plus grand nombre au niveau des palpes), les sensilles à fonction mécano-proprioréceptives (contact, mouvement, vibration...) ou chimioréceptives (fonction olfactive, gustative ...) et parfois des yeux sont présents.

3.4 Les médiateurs chimiques

Les tiques sont capables d'émettre des médiateurs chimiques qui influencent leur comportement. Trois groupes de molécules ont été dénombrés : les phéromones, les allomones et les kairomones [79]. Les premières servent à la communication intra-spécifique. **Les phéromones sexuelles** aident à l'accouplement en favorisant la rencontre du mâle et de la femelle. **Les phéromones de rassemblement** aident les individus d'une même espèce à rester proches. Cela leur permet de se concentrer dans des sites favorables, et favorise leur survie. Un dernier type a été découvert il s'agit des **phéromones d'attraction-agrégation-fixation.** Elles semblent être émises uniquement par certaines espèces d'Amblyommidae pour leur permettre de se fixer en masse sur un hôte. Les **allomones** sont quant à elles des substances de défense. Enfin **les kairomones** sont utilisées par la tique pour identifier l'hôte et ses mouvements.

4 Biologie et stades de développement [103]

Les tiques possèdent un cycle de développement en trois phases : **larvaire, nymphale, et adulte**. Au cours de ces trois stades, elles doivent trouver des hôtes successifs pour assurer leur développement car seul un repas sanguin leur permet de passer d'une phase à l'autre. La tique est donc **hématophage** et peut être considérée comme un **ectoparasite** puisqu'elle vit, tout en restant à l'extérieur, au dépend d'un autre organisme sans que ce dernier ne reçoive un bénéfice en contrepartie.

Chez les *Argasina* les repas sont nombreux au cours d'une vie et ils entraînent une mue. On parlera de **stade** si la tique change d'état (métamorphose profonde avec remaniement histologique) et de **stase** si elle conserve son état précédent (simple accroissement de taille) (Figure 7-B). Chez les *Ixodina* en revanche, chaque repas permet de changer d'état, on parlera de **stade** le plus souvent mais ici stade et stase sont synonymes. (Figure 7-A)

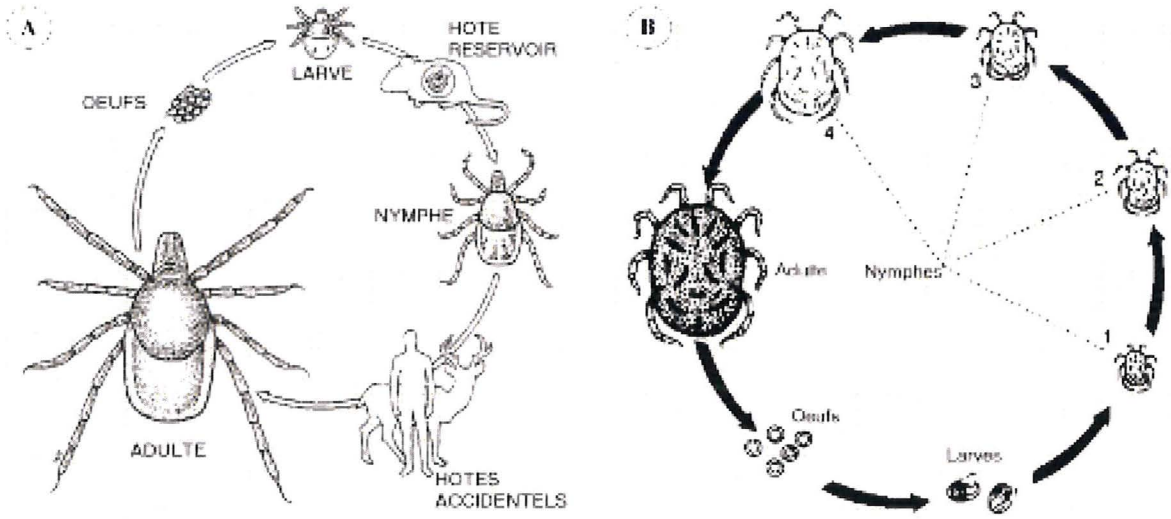


Figure 7 : (A) Cycle des *Ixodides* ; (B) Cycle des *Argasides* [78]

Dans les deux familles, la reproduction est sexuée et l'accouplement a lieu le plus souvent sur l'hôte. La femelle gorgée et fécondée retourne au sol pour pondre (Figure 8).

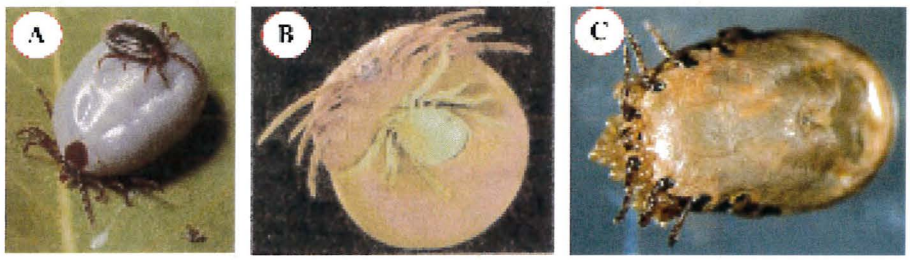


Figure 8 : (A) Mâle disposé à l'accouplement [83], (B) Accouplement [105], (C) Femelle en train de pondre [104]

5 Biotope / Activité saisonnière [76] [79] [103]

5.1 Les préférences écologiques des tiques

Elles sont variables, chaque espèce vit dans un biotope particulier et la densité des tiques dans une région est liée aux associations végétales, au climat, au cycle des saisons, à l'hygrométrie et aux hôtes présents. Ce sont des animaux qui disposent de peu de moyens de déplacement et leur dispersion géographique est liée au déplacement de leurs hôtes.

La distinction est faite entre les **espèces exophiles** qui vivent en milieu ouvert et qui sont majoritairement des tiques dures et les **espèces endophiles**, encore appelés **pholcophiles** qui vivent en milieu fermé, abrité. Ces dernières peuvent être domestiques, lapidicoles, pholeophiles, troglophiles c'est-à-dire vivant respectivement dans les locaux, les fissures de murs et les pierres, les cavernes et les terriers. Il faut savoir qu'une même espèce peut occuper successivement deux habitats.

Les habitats privilégiés des tiques dures sont la lisière des forêts, les zones couvertes d'arbres à feuilles caduques, les broussailles denses et les zones d'herbacées basses alors que la plupart des Argasides vivent dans des crevasses, des fissures de parois, des terriers, des nids, ou encore dans les poussières.

La relation entre le biotope et le vecteur étant étroite, il peut donc être intéressant de s'intéresser à la cartographie de la végétation dans les régions à risque. Ceci nous permettrait de prédire la présence du vecteur, d'identifier les principales zones à risque afin de sensibiliser la population de ces zones aux zoonoses transmises par les tiques. Cette approche s'est développée dès les années 70 en France et a pris son essor avec l'accès aux informations par satellite ou systèmes d'informations géographiques [79].

Les tiques se situent en général à moins de 1200 mètres d'altitude, dans des zones de températures modérées, avec un taux d'humidité important. De nos jours cependant elles sont présentes jusqu'à des altitudes de 1500 m.

Le réchauffement climatique, les phénomènes de reforestation ou de déforestation, l'intensité des précipitations, sont des paramètres influençant la répartition des tiques. Nous aborderons ce thème dans la seconde partie de cette thèse.

5.2 Activité saisonnière [103]

Les tiques ont une activité saisonnière. En Europe centrale par exemple, elle débute en général vers mars / avril et se termine en octobre / novembre avec le plus souvent un premier pic en mai/juin et un second en septembre/octobre. La connaissance de l'activité saisonnière des tiques dans chaque région présente un intérêt pour les espèces exophiles. Une sensibilisation des populations à ce critère pourrait permettre d'agir préventivement pour limiter le contact avec le vecteur.

5.3 Collectes [79]

Une collecte de tiques peut aider à répondre à de multiples interrogations épidémiologiques, elles peuvent permettre la réalisation d'un inventaire faunistique, la recherche de germes pathogènes, l'évaluation d'un traitement, ou une étude de rythme d'activité. Pour les tiques exophiles, la collecte peut se faire sur l'hôte (pendant le gorgement) ou dans le biotope (pendant la phase libre) et pour les tiques endophiles, elle a lieu dans les abris.

Dans le biotope la collecte peut se faire **à vue** si elle concerne des espèces pratiquant l'affût, ou si elle est réalisée aux abords de terriers ou nids, ou **par l'intermédiaire de dispositifs particuliers.** Pour les tiques endophiles, on peut utiliser la pelle, la pioche, la foreuse à moteur alors que pour les tiques exophiles on se sert de filets fauchoirs dans les prairies, de leurres mécaniques en tissu de couleur clair pour simuler le passage de l'hôte, de leurres olfactifs de CO_2, ou encore d'animaux appâts. La collecte au drapeau (Figure 9) est réalisable uniquement si le temps le permet et nécessite la prudence du manipulateur vis-à-vis des éventuelles piqûres. Il faut souvent combiner les méthodes car chacune ne donne qu'une idée approximative de l'effectif total.

On peut aussi réaliser des collectes **directement sur l'hôte**. C'est la meilleure technique de détection des tiques endophiles. Elle utilise des animaux vivants car les tiques désertent rapidement les animaux morts.

Les tiques collectées sont conservées dans l'alcool à 70° ou 90° ou dans l'alcool glycériné à 5%. L'observation des larves se fait au microscope optique, celle des nymphes et la détermination des espèces adultes à la loupe binoculaire.

Figure 9 : Collecte au drapeau [97]

6 Les hôtes [76] [79]

Les tiques se nourrissent du sang de mammifères, d'oiseaux, de reptiles et d'amphibiens. Le biotope préférentiel de la tique influence son type d'hôte ainsi les chevreuils, les bovins, les chiens, les souris et les oiseaux sont les hôtes les plus fréquemment retrouvés. On parlera d'hôte compétent pour la tique s'il est capable d'entretenir le cycle naturel de la tique. L'affinité de la tique pour l'homme est très variable d'une espèce à l'autre. Pour exemple, *Rhipicephalus* ne pique l'homme qu'en l'absence de chiens alors qu'*Ixodes ricinus* se nourrit très volontiers sur l'homme [101].

Certaines tiques ont une spécificité d'hôtes importante : elles se nourrissent sur un animal unique pour leurs trois repas successifs (cas de *D. albipictus*) et on parle alors de tiques **monophasiques**. D'autres évoluent chez deux hôtes, le premier est parasité par la larve et la nymphe et le second par la tique adulte, ce sont les tiques **diphasiques** (R*hipicephalus et Hyaloma* en font partie). Enfin d'autres espèces sont dites **triphasiques** (la majorité des *Ixodina*) car elles requièrent un hôte différent pour chacun de leur stade d'évolution. Les tiques monophasiques s'attaquent essentiellement aux bovins, seules les diphasiques et les triphasiques piquent l'homme.

Ensuite selon les hôtes une distinction supplémentaire est faite avec les espèces dites **télotropes** (ou encore tritropes ou trixènes) désignant les tiques qui se nourrissent durant leurs différents stades sur des hôtes d'espèces différentes, les espèces dites **ditropes** (ou dixènes) si la larve et la nymphe se nourrissent sur une espèce et l'adulte sur une autre, ou encore des espèces caractérisées de **monotropiques** car inféodées à une espèce donnée.

7 Recherche d'un hôte

7.1 Système de repérage de l'hôte [101]

Les tiques ont une activité saisonnière et le passage d'un stade à l'autre nécessite un repas sanguin. Donc quand les conditions environnementales sont favorables elles se mettent en quête de leur proie. Elles sont particulièrement sensibles aux stimuli tel que le CO_2, le NH_3, les phénols, les odeurs corporelles, elles ressentent également les vibrations du sol et la chaleur dégagée par les animaux. Les phéromones qui leur permettent de trouver un partenaire pour se reproduire, peuvent aussi les aider à trouver un hôte.

7.2 Stratégie d'attaque [103] [101] [97]

On dénombre trois stratégies d'attaque pour rechercher et piquer l'hôte.

La première consiste à attendre en embuscade le passage de l'hôte. Elle se nomme l'« **ambush strategie** » ou **technique de l'affût.** Les tiques grimpent sur des végétaux, puis attendent le passage de l'hôte pattes antérieures tendues, et en se cramponnant à la végétation grâce à leurs 3 ème et 4 ème paires de pattes. Dès qu'il passe, elles s'agrippent puis se fixent sur lui. Le réflexe d'accrochage semble être stimulé par le mouvement, la chaleur, l'émission de CO_2, les odeurs corporelles ou encore un stimulus visuel comme une ombre.

La seconde est une stratégie d'attaque pure où les tiques attirées par les stimuli émis quittent leur habitat pour se diriger vers leur hôte et le piquer. On la nomme l' « **hunter strategy** ».

Ces deux stratégies sont plutôt utilisées par les tiques dures mais certaines espèces d'*Ixodides* et la majorité des tiques molles adoptent une troisième stratégie pour rechercher leur hôte. Cette dernière consiste à **attendre dans des terriers ou des nids** le retour de l'animal qui y vit pour le piquer.

8 Le gorgement

8.1 Le site

Après s'être agrippée à son hôte la tique se déplace sur son corps à la recherche d'une zone propice à son gorgement. En théorie les tiques peuvent s'accrocher partout, mais elles choisissent généralement un site discret et fragile, c'est à dire richement vascularisé, avec peu de cellulite et où elles seront peu visibles et difficiles d'accès par un nettoyage vigoureux. De plus leur piqûre sera souvent indolore et peu prurigineuse [79]. Les sites les plus fréquemment piqués chez l'homme sont : le creux poplité, le dos, la tête, l'abdomen, l'aine et les aisselles [67].

Il semble exister des sites privilégiés selon l'espèce, le stade de développement et l'hôte. Ainsi Slaff et Newton, en 1993, ont montré que *Dermacentor variabilis* en Caroline du Nord s'attache sur son hôte dans 50 % des cas à la tête, dans 20 % des cas aux jambes et seulement dans 10 % des cas aux bras. Falco et Fish en 1988 ont pour leur part montré l'attirance préférentielle d'*Ixodes scapularis* pour la tête [84]. La longueur de l'hypostome de la tique semble également influencer son site de prédilection sur les ongulés. Ainsi sur les ongulés, les

tiques à hypostome long préfèrent fanon, mamelle, scrotum et périnée alors que celles à hypostome court privilégient la tête, la marge de l'anus et le toupillon [79].

8.2 Anatomie de l'appareil digestif de la tique [79]

- **Appareil digestif antérieur**

Dans **la cavité buccale** sont situées **deux glandes salivaires** latérales. Ces dernières sont compactes chez les *Argasina* et plutôt divisées et étendues chez les *Ixodina.* Elles sont constituées d'acini. Elles ont bien sûr une fonction sécrétrice puisque grâce aux substances insensibilisantes, anti-coagulantes, anti-inflammatoires et anti-immunisantes qu'elles produisent, elles aident au percement de la peau et au prélèvement de sang. Mais elles ont également deux fonctions propres aux tiques. D'une part, les cellules F des acini de type III chez les *Ixodina* aident à l'évacuation de l'eau provenant de la concentration de sang absorbé (ce rôle osmorégulateur est assuré par les glandes coxales chez les *Argasina*). D'autre part, les acini de type I sont capables de produire des substances hygroscopiques pour leur permettre de survivre dans des atmosphères à faible hygrométrie.

Il n'y a pas de canaux salivaire et alimentaire distincts, le **canal alimentaire commun** est celui dans lequel le sang de l'hôte sera aspiré et la salive émise. **Un court pharynx** commande les alternances succions/émissions. L'**oesophage** est terminé par une valvule qui s'oppose au reflux sanguin.

- **Appareil digestif moyen**

La portion moyenne du tube digestif est très développée. Elle est constituée d'une partie centrale avec l'**estomac** et de parties latérales ramifiées avec les **diverticules**. C'est là que la digestion a lieu, elle regroupe les étapes suivantes : dégradation de l'hémoglobine, hydrolyse des protéines, assimilation, destruction des fragments tissulaires et cellulaires absorbés, extraction de l'eau du repas. Le contenu du tube digestif progresse par péristaltisme.

- **Appareil digestif terminal**

Un **court intestin** s'en suit, il se dilate en un sac rectal, qui se termine dans le **rectum** dont l'**anus** est l'ouverture vers l'extérieur.

8.3 La fixation [79]

Après avoir choisi son site de fixation, la tique s'arrête, incline son corps avec un angle de 45-60 degrés et commence la découpe [97]. Tout d'abord les chélicères de la tique découpent l'épiderme de l'hôte de façon indolore. Puis grâce aux enzymes et substances cytolytiques contenues dans sa salive, la tique digère les tissus de l'hôte créant une brèche, ce qui permet la pénétration de l'hypostome dans la peau, les palpes restant à la surface. On a alors formation d'une cavité dermique remplie de sang et d'exsudats tissulaires qui sera aspirée par l'intermédiaire de l'hypostome. Les tiques molles et dures diffèrent dans leur stratégie d'attachement.

Les ***Ixodina***

Les tiques dures sécrètent un cément qui leur permet un ancrage solide de leurs pièces buccales puis grâce à leur hypostome bien denticulé recommencent la découpe de la peau de l'hôte pour progresser puis sécrètent de nouveau du cément et ainsi de suite. La fixation complète peut durer 1 heure. Trois types de cément de fixation dans la plaie sont décrits selon la longueur du rostre et l'enfoncement des chélicères et de l'hypostome (Figure 10).

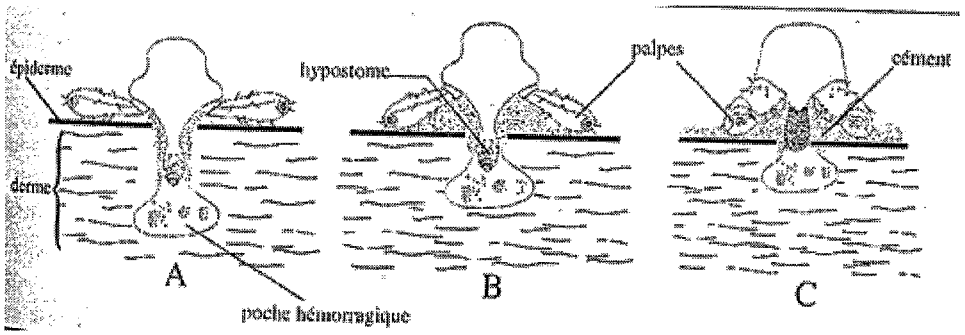


Figure 10 : Les différents céments de fixation [79]

A : Espèces à rostre long, enfoncement profond ; B : Espèces à rostre long, enfoncement peu profond ; C : Espèces à rostre court.

Les espèces à rostre court (*Dermacentor, Reticulatus, Rhipicephalus*) du schéma C et les espèces à rostre long dont l'enfoncement est peu profond (*Ixodes tasmani, Ixodes japonensis*) illustrées par schéma B produisent un cément de forme conique. Les espèces à rostre long dont l'enfoncement est profond visibles sur le schéma A produisent un cément de manière tubulaire qui est soit de faible épaisseur (cas de *Ixodes ricinus, Ixodes persculatus),* soit de grande épaisseur (*Amblyomma*).

Les tiques sont des **hématophages telmophages** (du grec telma=flaque) car l'absorption de sang se fait à partir de la poche hémorragique qui s'est formée.

Les ***Argasina***

Les tiques molles ne produisent pas de cément, elles ne peuvent donc pas rester fixées longtemps. En revanche, elles possèdent des chélicères plus développées ce qui facilite leur fixation. Leur gorgement sera donc plus rapide.

8.4 La durée [79]

Là encore la durée du gorgement varie selon que la tique fait partie des *Ixodina* ou des *Argasina.*

Les tiques dures

Elles font peu de repas dans leur vie, tout d'abord parce qu'un seul repas long leur permet de changer de stade et secondairement parce qu'une fois transformée en adulte sexué seule la femelle se nourrit. Le gorgement est donc long. Deux à quinze jours sont nécessaires pour le réaliser selon le site d'attachement, l'espèce et le stade de la tique. D'après Balashov en 1967 il dure environ 3-5 jours pour les larves, 3-4 jours voire 5-8 jours pour les nymphes, et 6-12 jours pour les femelles. Balashov a également montré une variation liée à la saison avec un gorgement plus rapide en période estivale.

Le gorgement se déroule en deux temps : une période de repas lent est suivie d'une période d'engorgement rapide où la tique multiplie son poids jusqu'à trois cent fois. Pendant la première phase, c'est-à-dire les 24 à 36 premières heures, l'ingestion de sang est limitée, les activités dominantes sont la pénétration et l'attachement de la tique. Pendant la seconde phase, une alternance de succion et de sécrétion de salive se succèdent. Des régurgitations ont souvent lieu à la fin de cette période d'engorgement rapide. Chez la femelle *Ixodina* seule la fécondation lui permet de passer à la phase rapide.

Les tiques molles

Les *Argasina* mâles et femelles font plusieurs repas rapides dans leur vie (environ une dizaine) qui durent de quelques minutes à 1 heure voire 2. Le gorgement se fait à vitesse constante.

8.5 La physiologie du gorgement [79]

Il se caractérise par l'alternance d'absorption de sang et d'émission de salive tout au long du repas de la tique. L'aspiration sanguine dure de 1-2 secondes à 10-30 secondes et l'émission salivaire dure au maximum une seconde, les deux phénomènes étant séparés par un intervalle de quelques secondes à quelques minutes. La salivation permet à la tique de rétablir l'équilibre osmotique et de concentrer les nutriments.

La capacité sécrétrice est sous contrôle nerveux et endocrinien. Une fois que la tique a atteint sa masse critique, une substance est libérée et signe la fin du repas sanguin : le Tick Salivary Gland Degeneration Factor (TSGDF) [28].

8.6 Le décrochement [79]

Une fois le gorgement terminé, la pression qui maintenait les chélicères diminue et elles se meuvent. La tique commence à se dégager peu à peu, le mouvement est alors perçu par les sensilles mécanoréceptrices ce qui provoque la chute au sol immédiate ou différée.

9 Réaction de l'hôte à l'attaque de la tique [102]

Tout d'abord par son déplacement sur le corps de l'hôte, la tique peut entraîner de légères **démangeaisons**. Ensuite la piqûre et le gorgement, constituant une effraction de la barrière cutanée, provoquent la mise en œuvre du **phénomène d'hémostase** avec vasoconstriction et coagulation et peuvent éventuellement aboutir à une **surinfection secondaire.**

En réponse à la piqûre, l'hôte développe **une réaction inflammatoire** autour de la micro-hémorragie. Se produisent successivement une phase vasculaire avec libération de médiateurs vasoactifs puis une phase cellulaire avec afflux de leucocytes et libération de cytokines au niveau du site de lésion. Les signes de cette réaction chez l'hôte sont **rougeur, œdème, douleur voire perte de sensibilité de la zone de lésion**.

Se nourrissant du sang de leur hôte, les tiques détournent des substances nutritives (glucides, protides, minéraux...) à leur profit. L'importance de ce **phénomène de spoliation** est fonction du degré de parasitisme. Il ne concernera que les hôtes abondamment parasités. Il se caractérise par un affaiblissement de l'animal d'où une éventuelle sensibilité aux infections par baisse des défenses immunitaires ou un amaigrissement s'il s'agit d'un animal d'élevage.

Une paralysie flasque ascendante, post piqûre de tique, a parfois été rapportée en Grèce, Afrique, Australie et Amérique [79]. Elle serait liée à une neurotoxine, qui en bloquant la libération d'acétylcholine, prévient la dépolarisation au niveau de la portion terminale des neurones moteurs. Elle peut conduire à la mort en cas d'atteinte des muscles respiratoires. Elle touche les hommes (notamment les enfants), les mammifères (bovins, chevaux) et les oiseaux.

Les tiques ont un **important pouvoir pathogène** car elles transmettent des bactéries, des virus ou des parasites. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

Contournement des défenses de l'hôte par la tique

La tique choisit des sites de fixations discrets de manière à échapper à l'action mécanique de décrochage par une toilette minutieuse. De plus sa salive est de composition complexe, elle contient des substances anti-coagulantes comme les mucoprotéines, des prostaglandines vasodilatatrices, des substances anti-histaminiques pour inhiber la dégranulation des basophiles mais aussi des substances limitant l'adhésion et l'inflammation.

10 Le pouvoir pathogène de la tique

Le mode d'alimentation des tiques les mène d'un animal à l'autre. Lors du repas sanguin la tique a la possibilité d'échanger des germes avec son hôte, elle peut s'infecter et/ou transmettre un agent infectieux.

10.1 La tique vecteur de maladie [103] [79]

Un vecteur se définit comme étant un arthropode hématophage qui assure la transmission efficace d'un agent pathogène. La tique possède une grande efficacité vectrice, ci-après les 7 critères majeurs qui font d'elle un excellent vecteur.

- Elle a un fort potentiel reproductif
- Elle peut être transportée par ses hôtes sur de grandes distances ce qui participe à la dispersion géographique des pathogènes

- Elle est hématophage à tous les stades de sa vie et a une grande variabilité d'hôtes ce qui lui permet de participer activement à la circulation des pathogènes entre les vertébrés.
- Les repas des tiques dures sont longs ce qui augmente la probabilité de la tique à se contaminer ou à contaminer son hôte.
- Ses mues pour passer d'un stade à l'autre engendrent peu de remaniement des organes donc les pathogènes acquis sont conservés de stade en stade.
- Elle possède plusieurs modes de transmission, que nous détaillerons un peu plus loin.
- Elle peut être infectée par plusieurs pathogènes ce qui favorise les échanges génétiques et les capacités potentielles de transfert d'agents infectieux à un nouvel hôte.

10.2 Transmission de pathogènes [103] [79] [52] [21]

10.2.1 Infection d'une tique à l'autre

La tique peut s'infecter de quatre manières différentes ce qui explique que les trois stades de la tique (larvaire, nymphal, adulte) soient contaminants.

Une **transmission transovarienne** est possible c'est-à-dire une transmission du pathogène **verticale**, à la descendance. La femelle transmet à sa progéniture le pathogène [52]. Elle est démontrée dans le cas de virus, de bactéries et de protozoaires. Elle est dûe à des ovaires infectés de la femelle ou à un mâle qui a transmis un spermatophore infecté. Les *Borrelia* peuvent envahir le complexe de développement du jaune de l'oocyte dans l'ovaire à partir de l'hémolymphe avant la formation de la coquille imperméable entourant l'œuf. Dans la littérature un passage réellement efficace de 5 à 9 générations a été documenté [52].

La **transmission transsexuelle** qui induit le passage d'un pathogène du mâle à la femelle lors de l'accouplement semble existée mais elle est non documentée.

La **transmission transstadiale,** appelée aussi **horizontale,** permet à l'infection contractée à un moment donné de perdurer de stade en stade. Par exemple on aura passage du pathogène de la phase nymphale à la phase adulte. Ce phénomène est possible parce que l'organogenèse est limitée pendant la mue ce qui permet aux germes acquis de ne pas être détruits.

Enfin le **co-repas** assure une possibilité de transmission supplémentaire. Il s'agit d'une voie de transmission propre aux tiques. Un pathogène est transmis d'une tique infectée à une ou plusieurs autres non infectées qui prennent leur repas au voisinage de la première. Il n'y a pas nécessairement de germes infectieux dans le sang ou sur la peau de l'hôte, l'échange se fait au niveau de la poche hémorragique créée.

10.2.2 Transmission du pathogène à un vertébré [21]

Dans la majorité des cas elle est **salivaire** (Tableau III), les pathogènes disséminés et présents en grande quantité dans les glandes salivaires de la tique seront transmis au cours du repas sanguin ou lors d'une **régurgitation** du contenu de son intestin.

Elle peut être **fécale**. Les agents infectieux du tube digestif terminal se retrouvent dans les déjections et seront transmis ultérieurement. C'est le cas de certaines bactéries (*Coxiella burnetti, Francisella tularensis...*).

La transmission **coxale** ne concerne que les *Argasides,* les pathogènes se trouvant dans les glandes coxales sont émis avec le liquide coxal. Si cela a lieu durant un repas sur l'hôte, les *Borrelia* par ce mode peuvent franchir la peau et assurer l'infection.

Tableau III : Quelques agents pathogènes transmis avec le mode d'acquisition et le mode de transmission par la tique Reproduction partielle [21]

Agent pathogène	Mode d'acquisition par la tique		Mode de transmission par la tique
	Transstadial	Transovarien	
Anaplasma phagocytophilum	+	-	Salive
Borrelia burgdorferi ss	+	+	Salive, régurgitation
B. afzelii	+	+	Salive
B. garinii	+	+	Salive, fèces
B. valaisiana			
Bartonella henselae	+	?	
Coxiella burnetii	+	+	Salive, fèces
Francisella tularensis	+	+	Salive, fèces
Rickettsia helvetica	+	+	Salive
Virus de l'encéphalite à tiques (TBEV)	+	+	Salive
Virus Erve			
Virus Eyach			
Babesia divergens	+	+	Salive
Babesia microti	+	+	Salive

10.3 Les zoonoses [103] [21] [4] [101]

10.3.1 Description

Les tiques sont vectrices de **bactérioses, viroses et protozooses** dont les principales sont énumérées dans le tableau IV.

Tableau IV: Principales maladies transmises par les tiques

Nom de la maladie	Agent pathogène
LES PRINCIPALES BACTERIOSES	
la maladie de lyme	*Borrelia burgdorferi*
la tularémie	*Francisella tularensis*
les rickettsioses ➢ Ehrlichiose granulocytaire humaine = HGE ➢ Ehrlichiose monocytaire humaine = HME ➢ la fièvre Q ➢ la bartonellose ➢ la fièvre boutonneuse méditerranéenne ➢ La fièvre pourpée des Montagnes rocheuses ➢ La fièvre africaine à tique	 *Ehrlichia chaffensis* *Anaplasma phagocytophilum* *Coxiella burnetti* *Bartonella henselae* *Rickettsia conorii* *Rickettsia rickettsii* *Rickettsia africae*
LES PRINCIPALES VIROSES	
Encéphalite européenne à tique	Flavivirus sous type européen du VET
Encéphalite vernoestivale russe	Flavivirus sous type sibérie et extrême orient du VET
Viroses neuropathogène	Virus Eyach ou Virus Erve
Encéphalite de Powasan	Flavivirus
Fièvre à tique du Colorado	Réoviridae
LES PRINCIPALES PROTOZOOSES	
la babésiose	*Babesia divergens* *Babesia microti* *Babesia bovis*

10.3.2 Paramètres influençant le pouvoir pathogène [103]

Souvent **le temps de fixation** de la tique sur l'hôte détermine le type de pathogènes transmis. Par exemple les *Rickettsia* qui sont de petite taille peuvent aisément passer la barrière intestinale de la tique et passer dans le liquide de l'hémolymphe puis contaminer tout l'organisme. Ainsi comme elles sont en grand nombre dans les glandes salivaires, elles sont injectées rapidement lors de la piqûre. Les *Borrelia* quant à elles restent dans le tube digestif de la tique et se multiplient, elles seront donc transmises plus tard, environ après 20 heures de

fixation lors des régurgitations de liquide gastro-intestinal. Enfin, la transmission de virus nécessite pour sa part au moins 36 voire 48 heures de fixation.

De plus le pouvoir pathogène de la tique va dépendre **du taux d'infection des tiques dans une zone donnée.** Le taux d'infection d'une tique à un microorganisme est en corrélation avec la pathologie qu'elle transmet : la transmission sera plus fréquente et l'incidence de la maladie plus élevée.

10.3.3 Les co-infections [106]

Le **phénomène de co-infections** est un élément des zoonoses à tiques à ne pas négliger. Il s'agit de la capacité de la tique à transmettre plusieurs pathogènes à la fois lors d'une seule piqûre. Pour exemple l'European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) a établi que 7 organismes pathogènes peuvent être transmis par *Ixodes ricinus* en même temps que *Borrelia burgdorferi* lors d'une piqûre ; il s'agit de *Babesia divergens, Babesia microti, Coxiella burnetti, Anaplasma spp, Francisella tularensis, Rickettsia helvetica,* et le TBE virus. De plus une méta analyse a résumé les possibilités de prévalence des co-infections à *Borrelia burgdorferi, Anaplasma phagocytophilum* et à *Babesia microti/divergens* chez différentes espèces d'Ixodes (*I. scapularis, ricinus, persulcatus* et *pacificus*) dans le monde [61].

Ce phénomène de co-infections illustre la complexité des maladies transmises par les tiques. Le diagnostic est parfois difficile à poser car on peut avoir co-existence de plusieurs signes cliniques de pathologies différentes qui se superposent. Il peut être intéressant d'utiliser en thérapeutique des molécules à spectre large pour pallier aux éventuelles co-infections sous-jacentes.

Actuellement de nouveaux microorganismes qui ne sont pas encore rattachés à des pathologies sont décrits chez les tiques, et les contacts homme – tique étant de plus en plus fréquents (habitats proches des forêts, essor des loisirs en plein air ...), il est possible d'assister à l'émergence de nouvelles zoonoses. D'autant plus que d'autres facteurs tels que le réchauffement climatique ou les reforestations concourent à accroître la distribution géographique des tiques. Les maladies vectorielles à tiques (MVT) sont donc des zoonoses à ne pas négliger. Bien les connaître permet de les diagnostiquer plus rapidement, de mieux les traiter et d'informer les populations afin qu'elles adoptent des comportements préventifs. L'InVs a mené, de 2000 à 2005 en France, un travail de hiérarchisation pour établir un programme d'action prioritaire pour les zoonoses non alimentaires afin de les définir, d'améliorer les connaissances sur leur biologie, leur prévention et leur contrôle. Seules la maladie de Lyme, l'encéphalite à tique et la babésiose parmi les MVT ont fait partie des 37 zoonoses retenues avec un classement respectif en maladies prioritaires, importantes et peu importantes [10].

La maladie de Lyme a été classée parmi les 11 maladies infectieuses non alimentaires prioritaires que sont : la Brucellose, l'Echinococcose alvéolaire, la Grippe, l'Hydatidose, la Leptospirose, les Mycobactérioses, la Psittacose, la Rage, la Toxoplasmose et le virus West Nile. L'incidence de cette maladie transmise par les tiques est en augmentation en France, elle peut avoir des conséquences sévères aussi dans la seconde partie de cette thèse nous développerons les caractéristiques de la maladie de Lyme.

PARTIE 2 :

LA MALADIE DE LYME

La borréliose de Lyme est une infection due à un spirochète appelé *Borrelia* transmis par une piqûre de tique, qui entraîne sans traitement de nombreux troubles de type dermatologiques, arthritiques, cardiaques, neurologiques voire oculaires. La clinique se décline en trois phases.

1 Historique [79] [61]

Les manifestations cliniques de la maladie de Lyme sont connues depuis longtemps mais elle est reconnue en tant que telle seulement depuis 1976.

En effet **l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)**, connue désormais comme l'un des symptômes de la phase tertiaire de la maladie de Lyme, est décrite en Europe dès 1883. C'est Alfred Buchwald qui semble avoir décrit en premier cette maladie de la peau à Breslau, en Allemagne [107]. Puis elle a été respectivement décrite en 1884 par le Dr Pick et en 1902 par les Dr Herxheimer et Hartmann, ces derniers évoquant même le lien avec la morsure de tique [61].

L'érythème chronique migrant (ECM), principal signe clinique de la phase primaire de la borréliose est mentionné dès 1909 en Suède par Arvid Afzelius. Ce dermatologue décrivait une lésion dermatologique en forme d'anneau. Puis l'ECM est décrit en Autriche par Lipschutz en 1913 comme faisant suite à la morsure d'une tique [61].

Les manifestations neurologiques de la phase tertiaire associées à une morsure de tique ont également été décrites il y a longtemps. Ainsi en 1922, à Lyon, les Dr Garin et Bujadoux observent chez un agriculteur après une morsure de tique et l'apparition d'un ECM l'apparition d'un syndrome nommé **méningo-radiculite à tiques** [61]. Puis le Dr Bannwarth, un allemand, décrit également en 1941 qu'une morsure de tique peut conduire à une méningite lymphocytaire puis une paralysie faciale et une radiculite le tout souvent précédé d'un ECM. Au départ les symptômes décrits ne sont pas reliés à un agent pathogène, seul le lien avec la piqûre d'une tique est fait. L'efficacité de la pénicilline sur l'ECM laisse seulement soupçonner qu'une bactérie est peut être en cause [79].

Ce n'est qu'en 1976, lorsqu'une épidémie d'arthrite rhumatoïde touche des enfants à Old Lyme dans le Connecticut (USA) qu'est évoqué le nom de maladie de Lyme. A. Steere, rhumatologue de l'université de Yale est chargé de l'enquête épidémiologique.

Au début des années 80, Willy Burgdorfer, un entomologiste médical, découvre des spirochètes dans le tube digestif d'une tique américaine, *Ixodes dammini,* sur une zone endémique de la côte nord-est des Etats-Unis. En 1982, la responsabilité des spirochètes dans la maladie de Lyme est établie [8]. La bactérie est nommée *Borrelia burgdorferi* en 1984 par Johnson *et al* en son honneur [68]. C'est seulement en 1983 que A. Steere isole la bactérie dans le sang et les biopsies de peau de patients atteints [103].

2 Caractéristiques biologiques

2.1 Le vecteur

Le vecteur de la maladie de Lyme est une tique appartenant au genre *Ixodes*. Ce dernier compte approximativement 245 espèces dans le monde dont 14 sont dans le « *ricinus complexe* ». Quatre espèces appartenant à ce complexe sont les principaux vecteurs de la borréliose de Lyme et elles ont comme le montre la carte une répartition vaste dans le monde (Figure 11). Aux Etats-Unis, on retrouve ***Ixodes scapularis*** dans les états du Nord-Est et ceux du Centre et ***Ixodes pacificus*** au niveau de la côte Ouest. En Asie tempérée froide, dans une partie de l'ex-URSS et en Europe de l'Est ***Ixodes persculcatus*** est le plus souvent mis en cause. En Europe, le principal responsable est ***Ixodes ricinus*** [61]. C'est ce dernier que nous détaillerons le plus dans cette thèse.

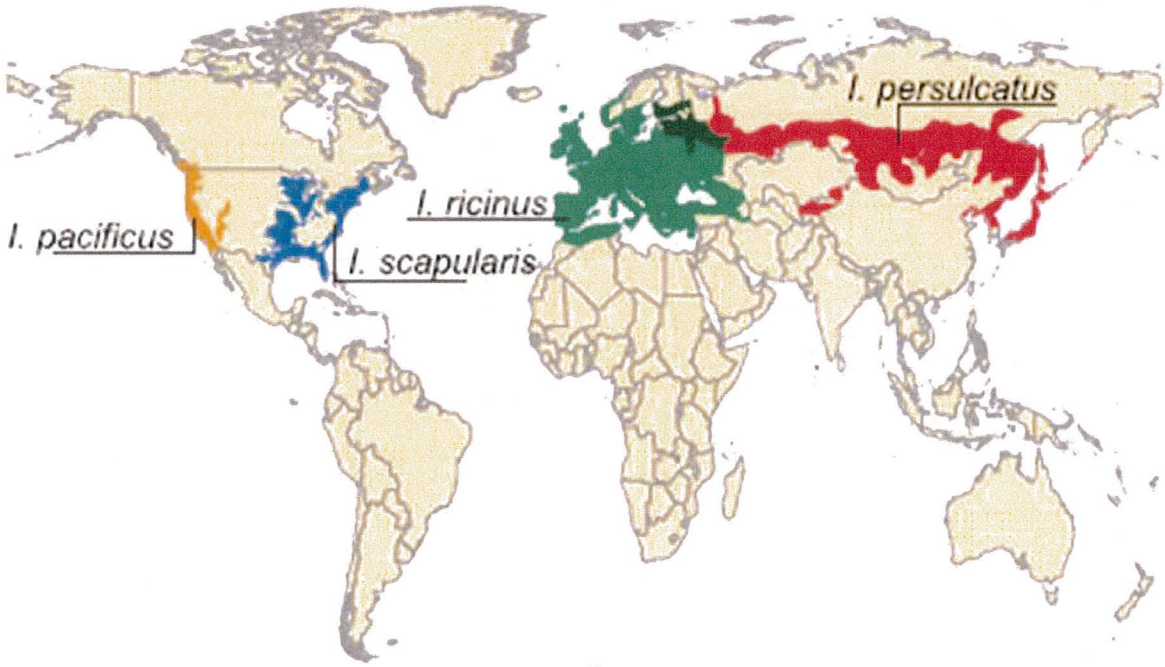


Figure 11 : Distribution géographique de 4 espèces du "ricinus complexe"[61]

2.1.1 Le genre *Ixodes*

Il appartient à la famille des tiques dures et regroupe des espèces triphasiques, exophiles, qui parasitent de nombreux hôtes. Elles sont distribuées sur tous les continents excepté l'Australie essentiellement dans les zones forestières où les hôtes sont abondants.

2.1.1.1 Le cycle de vie [103]

La durée moyenne du cycle est de 3 ans, elle dépend des conditions climatiques, de l'abondance des hôtes. Le cycle se décompose en quatre stades : œuf, larve, nymphe et adulte. Les adultes mesurent de 3 à 4 mm. La femelle et le mâle s'accouplent le plus souvent sur leur hôte. La femelle gorgée et fécondée retombe au sol pour pondre de 2 000 à 3 000 œufs avant de se dessécher et mourir. Seulement 5 % des larves vont survivre. Elles attendent 2 à 3 semaines avant de rechercher un hôte. Après un repas sanguin unique durant 2 à 4 jours seulement 10 % d'entre elles deviendront des nymphes octopodes mesurant 1 mm à jeun. Après quelques semaines elles cherchent à leur tour un hôte. Le repas durera de 4 à 6 jours. Une fois gorgées elles atteindront 2 mm puis retomberont au sol pour muer. Enfin seulement 20 % d'entre elles se transformeront en adulte sexué. Il faut donc 2 000 œufs pour obtenir deux tiques adultes et donc potentiellement un couple.

Ainsi malgré le nombre important d'œufs pondus, le taux de survie est très modeste du fait des prédateurs et des conditions climatiques, ce qui explique que la densité de cet acarien reste stable.

2.1.1.2 Leur activité est dépendante des saisons

Les œufs sont pondus par les femelles au printemps, puis les larves éclosent durant l'été. Après s'être nourrie, la larve devient nymphe au début de l'automne. Cette dernière reste inactive jusqu'au printemps suivant. Un autre repas lui permet de se transformer en adulte. Le mâle et la femelle s'accoupleront après un nouveau repas sanguin. Ci-joint un schéma pour illustrer la saisonnalité de leur activité (Figure 12).

De ce fait on observe un pic de larves actives en pleine saison estivale, celui des nymphes se situe de mai à juillet et les adultes sont présents au printemps et à l'automne. Un graphique a été réalisé pour *Ixodes scapularis* quantifiant les différents stades selon le mois (Figure 13). Ceci explique que l'homme puisse être piqué du printemps à l'automne : au départ se sont surtout les adultes qui sont responsables des morsures puis les nymphes, les larves et de nouveau les adultes.

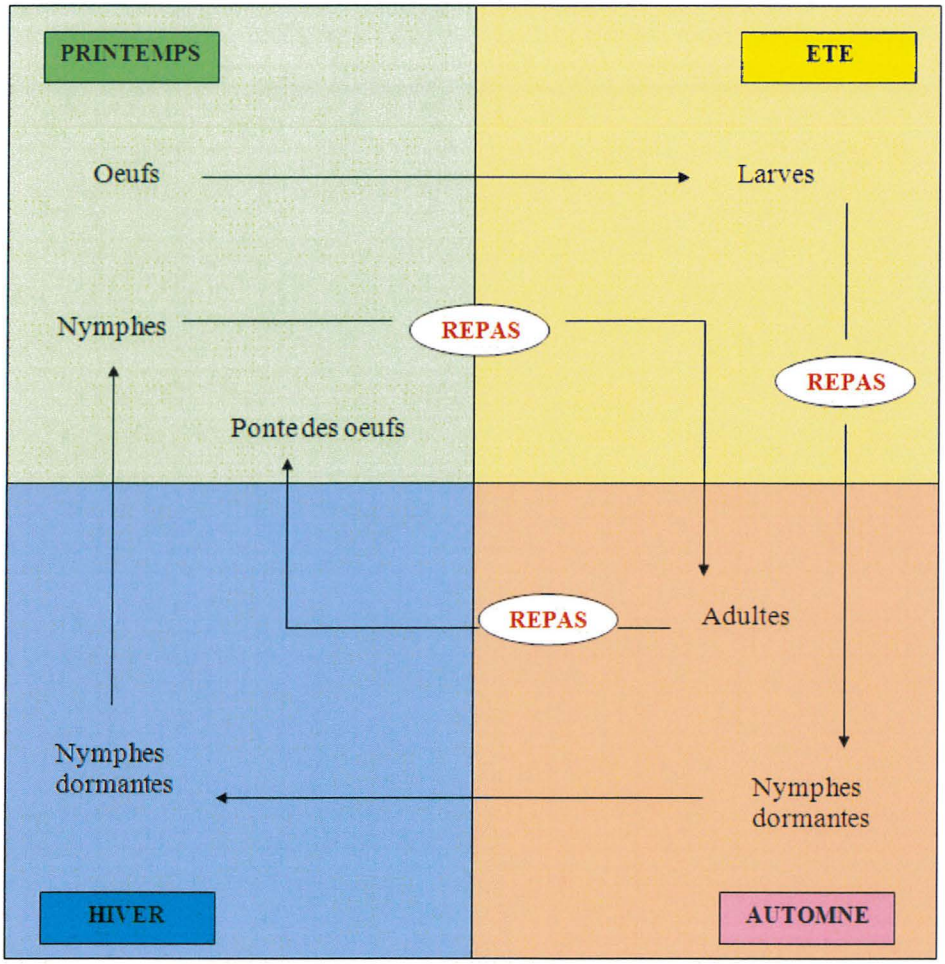


Figure 12 : Cycle de vie des *Ixodes* selon la saison

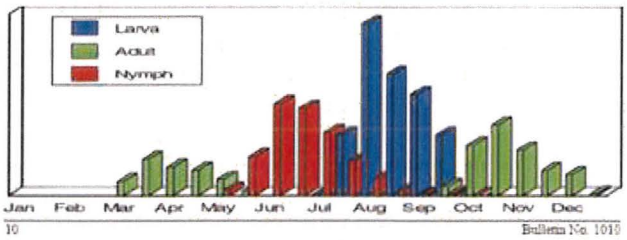


Figure 13 : Estimation de l'activité saisonnière des différents stades *d'Ixodes scapularis* [97]

2.1.2 Le vecteur aux USA

Il existe environ quatre-vingts espèces de tiques aux USA dont douze ont une importance dans les transmissions de pathologies humaines ou animales [97]. Selon les zones, l'épidémiologie et les niches des vecteurs changent (Figure 14) mais les vecteurs de la borréliose sont les plus abondants sur le territoire américain.

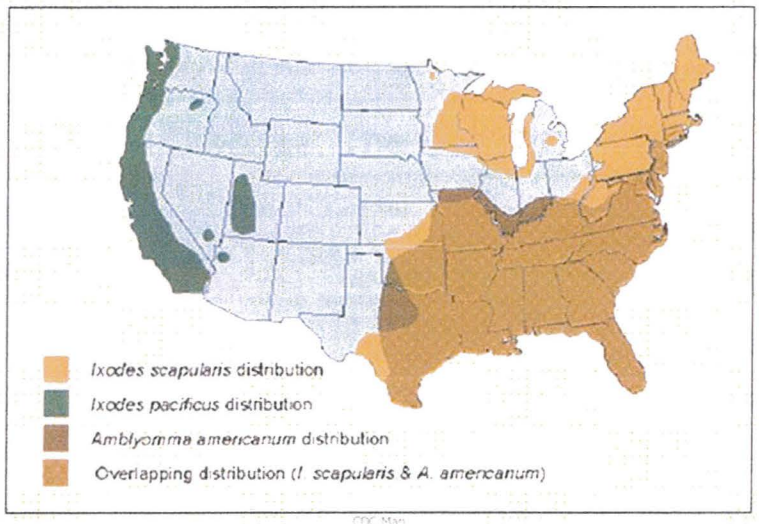


Figure 14 : Distribution de différentes espèces de tiques aux USA [108]

La maladie de Lyme est la plus commune des maladies à vecteur de type arthropode aux USA mais sa répartition n'est pas homogène. Le risque d'infection dépend de la densité des tiques, de l'espèce en cause, de leurs habitudes alimentaires et des hôtes présents.

Trois zones sont distinguées dans ce pays :

• **Au Nord-Est et au Nord Central des USA** du Maine au Marineland, une espèce est très abondante : ***Ixodes scapularis*** que l'on appelle encore *Ixodes daminii* (Figure 15). L'extension au nord de cette espèce inclus les portions sud du Canada, la côte du Maine de Mid-Atlantic au Maryland, Delaware et une partie du nord de la Virginie et des états du nord central particulièrement Wisconsin, Minnesota et s'étend même à l'Illinois, et au travers de l'Indiana [61].

Cette tique a de nombreux hôtes mais les principaux sont **la souris à pattes blanches** *(Peromyscus leucopus)* et le **cerf de Virginie** *(Odocoileus virginianus)* [108] (Figure 15). La souris à pattes blanches est le principal réservoir de la maladie car *Borrelia burgdorferi* peut aisément effectuer son cycle [58] sans que le portage n'affecte le rongeur. Les oiseaux, plutôt parasités par les stades larvaires et nymphaux, sont responsables de la dispersion géographique de la maladie [61]. Cette tique peut également être responsable de co-infection puisqu'elle est capable de transmettre en même temps que les *Borrelia*, *Babesia microti* et *Anaplasma phagocytophilum* responsables respectivement de la babésiose humaine et de l'anaplasmose granulocytaire humaine [61].

Figure 15 : (gauche) *Ixodes scapularis* gorgé ou non [108] [97]

(droite) la souris à pattes blanches et cerf de Virginie [108]

• **Sur la côte Ouest**, le long de la côte pacifique dans la moitié ouest de Washington et de l'Oregon, dans presque la totalité de la Californie, et une partie de l'Utah, l'Arizona et le Nouveau Mexique, la fréquence de la maladie est plus faible. On retrouve dans cette zone ***Ixodes pacificus*** (Figure 16) qui ressemble à *Ixodes scapularis* (seul un spécialiste peut les différencier).

Son principal hôte est un rongeur : **le rat des bois à pattes sombres** *(Neotoma fuscipes)* (Figure 16). Dans cette zone géographique l'infection à *Borrelia burgdorferi ss* est seulement de 5 à 6 % voire moins parce que les stades immatures préfèrent piquer les lézards (*Sceloporus occidentalis*) qui sont des réservoirs n'assurant pas la survie des germes pathogènes. En effet leur sang contient un facteur qui détruit le spirochète se trouvant dans les nymphes. Malgré tout plusieurs rongeurs et une tique habitant dans les nids (*Ixodes spinalpis* anciennement appelée *I. neotomae*) maintiennent le cycle enzootique dans cette zone [61] mais elles ne piquent pas l'homme. [58]

Figure 16 : (gauche) *Ixodes pacificus* [23] ; (droite) Rat des bois à pattes sombres [20]

• **Dans le Sud-Est des USA** (Texas, Oklama, sud du Missouri et état est du Kansas), on retrouve ***Ixodes scapularis*** (Figure 15). Dans cette zone, cette tique se nourrit essentiellement sur des lézards. La maladie de Lyme est donc peu fréquente.

2.1.3 Le vecteur en Asie et une partie de l'ex-URSS

En Asie ***Ixodes persulcatus*** (Figure 17) est responsable de la maladie de Lyme en transmettant *B. garinii* et *B. afzelli* mais ce n'est pas la seule tique du genre *Ixodes* de cette zone. Au Japon par exemple on aurait isolé des *Borrelia* sur une vingtaine d'espèces de ce genre dont *I. persulcatus, I .ovatus, I. tanuki, I .turdius et I. columnae. Ixodes persulcatus* avec un taux d'infestation de 5 à 21 %, elles se situent essentiellement dans les latitudes hautes du nord alors que *Ixodes ovatus* infectée par des *Borrelia* entre 10 et 49 % a une répartition beaucoup plus ubiquitaire dans ce pays [68]. La tique *Ixodes persulcatus* n'a pas de spécificité d'hôte. Il semble cependant que les stades immatures aient une préférence pour les oiseaux, les campagnols et les musaraignes alors que les adultes se nourriraient plus volontiers sur les lièvres ou les cervidés [59].

Figure 17 *: Ixodes persulcatus* gorgé ou non [109] [68]

2.1.4 Le vecteur en Europe

L'espèce la plus fréquente en Europe est ***Ixodes ricinus***. Nous allons la décrire plus en détails car il s'agit de l'espèce la plus présente en France.

2.1.4.1 Morphologie générale

Ixodes ricinus est connu également sous le nom de « tique du mouton ». Le corps de l'adulte ovale et aplati mesure de 3 à 4 mm et possède huit pattes courtes noirâtres. L'écusson dorsal rigide du mâle recouvre la totalité de son corps alors que chez la femelle il laisse à découvert une grande partie de son abdomen brun-roux (Figure 18). La figure 19 présente ses différents stades.

Figure 18 : Femelle d'*Ixodes ricinus* [83]

Figure 19 : Les différents stades d'*Ixodes ricinus* [21]

(De gauche à droite : larve, nymphe, adulte mâle, adulte femelle)

2.1.4.2 Cycle éco-biologique

Comme à 15 ou 20 ° C au laboratoire le cycle de vie de cette espèce varie de 5 à 10 ans, il est possible que dans la nature il dure au minimum 2 ans [79].

2.1.4.3 Biotope

Il s'agit d'une espèce très fréquente en Europe, mais sa distribution est cependant limitée par **les températures**, **le degré d'hygrométrie** et **l'altitude**.

C'est une espèce des pays tempérés qui est active entre 7 et 25°C. Au dessous de 7°C elle est inactive et au dessus de 25°C elle se met en diapause et meurt si la température excède 35°C [103].

C'est une espèce très hydrophile puisque seule une hygrométrie relative supérieure à 75% permet son activité. De ce fait, sa survie dans une maison lorsqu'elle est rapportée accidentellement sur des vêtements ou sur le pelage d'un chien est très limitée. L'hygrométrie étant trop faible pour elle, la tique se dessèche et meurt. Elle est donc qualifiée de peu thermophile et très hygrophile. Enfin elle n'est présente en général qu'à des altitudes inférieures à 1 200 mètres [103].

Espèce exophile, c'est-à-dire vivant dans les milieux ouverts, elle se développe dans les sous bois humides d'où parfois sa qualification d'espèce sylvicole. Elle peut être également présente en densité moins importante en lisière de bois, ou dans les prairies entourées de haies vives [103].

Ses biotopes de prédilection sont donc les climats humides correspondant aux zones ouvertes de landes ou de pâturages (Ecosse, Irlande, Pays de Galle, Angleterre) ou les climats méso-

humides sous couvert forestier, dans les zones de bocage, le long des haies, buissons, bosquets ou dans les prairies (France, Europe centrale) [79].

Elles colonisent des milieux à végétation variée : jonc, fougère, corex, malinie, bruyère, chiendent, cynosure, lotier corniculé, trèfle blanc... [79]. Les larves choisissent préférentiellement des herbes basses où l'hygrométrie est importante alors que les adultes peuvent grimper plus haut (ronces, fougères ou encore arbustes) que les stades immatures (Figure 20), car ils sont plus résistants et souffrent moins du manque d'humidité [103].

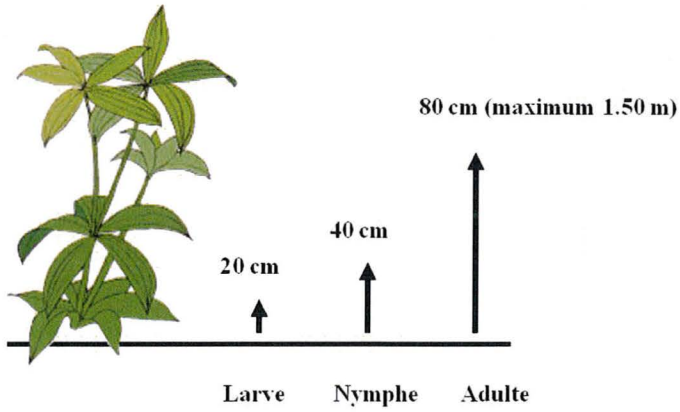


Figure 20 : Illustrration des différences de hauteurs atteintes sur la végétation selon les stades

2.1.4.4 Répartition géographique [79] [103]

Elle a une répartition géographique vaste dans le monde entre 65 et 39 degrés de latitude nord et dans quelques îlots en Afrique. Cette espèce est abondante en Europe dans les zones froides et fraîches, en faible population en zone méditerranéenne ou dans les biotopes frais comme la Macédoine grecque ou le pays basque espagnol et quelquefois présente en altitude en Afrique du sud.

En France la distribution géographique *d'Ixodes ricinus* est également vaste. Cette espèce est fréquente dans les zones abondantes en gibiers, les forêts, sous-bois humides et certaines zones bocagères par contre elle est absente des zones de haute altitude (supérieure à 1300m–1500 m voir 1700m dans les Pyrénées), des zones trop sèches ou inondables. Elle est donc plus fréquente dans le quart Nord /Est de la France et elle est absente des régions méditerranéennes (à l'exception de quelques forêts corses), et de la zone littorale la plus occidentale. Les foyers endémiques sont l'Alsace, la Bretagne, la Lorraine, la Sarthe, la Meuse et le Centre.

La répartition géographique est amenée à évoluer avec le temps en fonction des changements climatiques et du phénomène de reforestation touchant les pays industrialisés.

2.1.4.5 Activité saisonnière [103]

En Europe, il s'agit le plus souvent d'une activité bimodale pour cette espèce avec un premier pic qui a lieu au printemps et le second à la fin de l'été ou au début de l'automne. Dans les zones les moins favorables au développement de cette espèce l'activité est unimodale de mai à octobre. Par contre en Finlande ou au Maghreb par exemple où le climat est différent le pic d'activité sera tout autre. Les pics saisonniers seront localisés respectivement en juin-juillet pour le premier et en hiver pour le second.

2.1.4.6 Les hôtes [103]

Ixodes ricinus est une espèce triphasique et télotrope. C'est une espèce à ubiquité parasitaire car elle accepte plus de 300 espèces d'hôtes (Tableau V), elle sera donc capable d'échanger une grande variété de microorganismes avec eux.

Tableau V : Liste non exhaustive d'hôtes pour *Ixodes ricinus* [103]

Mammifères	Blaireau, Campagnol, Cerf élaphe, Chat sylvestre, Chauve souris, Chevreuil, Ecureuil, Fouine, Genette, Hérisson, Hermine, Lapin, Lièvre, Mulots, Putois, Renard, Sanglier, Taupe…
Oiseaux	Chevalier combattant, Choucas, Chouette, Corneille, Etourneau, Faisan, Faucon crécerelle, Fauvette à tête noire, Grive mauvis, Merle, Pluvier doré, Roitelet triple bandeau …
Reptiles	Lézard vert, Lézard des murailles, lézard des souches, lézard vivipare…

En pratique tous les stades peuvent piquer l'homme. Dans de nombreux ouvrages il est dit que les larves s'attaquent surtout aux mammifères de petites tailles ou aux oiseaux, que les nymphes préfèrent les mammifères de moyennes tailles et les adultes les mammifères de grandes tailles comme les équidés, les bovidés, les ovidés, les capridés et les suidés. Mais c'est une observation un peu simpliste. Ainsi des larves ont déjà été trouvées sur des chevreuils ou des écureuils. Donc en réalité même s'il est vrai que les adultes préfèrent s'attaquer aux animaux de grandes tailles pour une raison pratique (une femelle gorgée peut mesurer jusqu'à 2 cm donc sa fixation sur un rongeur de 10 cm est risquée), les larves et les

nymphes peuvent elles s'attaquer à tous les vertébrés : reptiles, oiseaux, amphibiens, mammifères, et homme [79].

2.1.4.7 Mode de nutrition

Pour l'attaque de l'hôte cette espèce pratique la stratégie de l'affût. Comme elle possède des photorécepteurs qui lui permettent de voir dans l'obscurité, elle peut même poursuivre sa traque la nuit [103]. Lorsque la tique se nourrit, elle change de couleur (Figure 21). En effet de couleur brun-rouge son corps se teinte en gris lorsqu'il est plein et gonflé suite à un repas de sang.

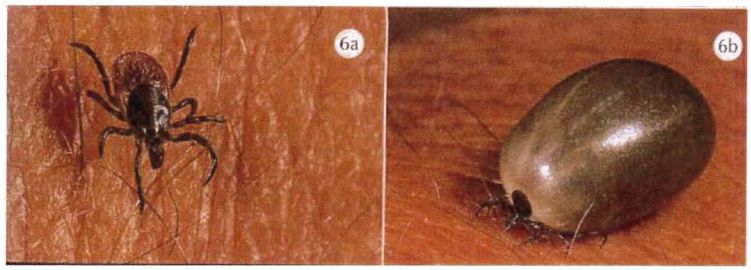


Figure 21: Changement de couleur *d'Ixodes ricinus* lors du gorgement [83]

2.1.4.8 Vecteur de maladies [79] [21]

Ixodes ricinus est responsable de la transmission de maladies en pathologie humaine telles que la borréliose de Lyme, l'encéphalite européenne à tique, l'ehrlichiose granulocytaire humaine, la tularémie, la fièvre Q, des rickettsioses, la babésiose humaine, la bartonnelose et en pathologie animale comme l'anaplasmose bovine (plus rarement équine et canine), la piroplasmose bovine, l'encéphalite du mouton, la fièvre à tique des bovins et des petits ruminants [79] [21].

Après avoir détaillé le vecteur de la maladie de Lyme, intéressons nous au pathogène transmis.

3 L'agent pathogène : une bactérie

3.1 Présentation taxonomique

Le pathogène incriminé dans la maladie de Lyme est une bactérie appartenant à l'ordre des Spirochétales, à la famille des Spirochaetaceae et du genre *Borrelia*. Ce dernier compte vingt sept espèces qui peuvent être responsables de maladies humaines ou animales et qui sont transmises par des arthropodes hématophages. A l'exception de *B. recurentis* qui est transmise par un pou, toutes les autres espèces connues sont transmises par des tiques *Argasides* ou *Ixodides* [50].

L'agent de la maladie de Lyme fait partie du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato illustré par la figure en annexe 2. Ce groupe compte 12 espèces depuis avril 2006 date à laquelle a été ajouté *B. spielmanii* [131]. Quatre espèces sont responsables de la maladie de Lyme dans le monde il s'agit de *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia spielmanii, Borrelia garinii, et Borrelia afzelii* [80]. Aux USA on retrouve seulement la première espèce, en Asie les deux dernières et en Europe les quatre sont présentes [111]. Il existe une spécificité d'impact entre l'espèce en cause et les manifestations cliniques. En effet *Borrelia burgdorferi* sensu stricto est plutôt associée à des manifestations arthritiques, *Borrelia garinii* à des manifestations neurologiques et *Borrelia afzelii* ou *spielmanii* à des manifestations cutanées [58].

3.2 Caractéristiques des Borrelia *[80] [73] [82]*

Ce sont des bactéries hélicoïdales mobiles et extracellulaires. Elles sont souples, spiralées, et mesurent de 8 à 30 µm de long et 0,3 µm de large (Figure 22) [73]. Leur mobilité, liée à la rotation de leurs flagelles périplasmiques est particulière, elle associe des mouvement de rotation, translation et de flexion [80]. Leur croissance est de type micro-aérophile. Elles sont colorables par la méthode de Giemsa ou de Vago et observables au microscope optique à fond noir. Leur culture est difficile car le germe est très fragile dans le milieu extérieur. Elle est réservée aux laboratoires spécialisés, le milieu BSK H est alors utilisé mais la méthode est délicate et les résultats tardifs.

La structure des *Borrelia* est particulière (Figure 23) : on distingue d'une part une membrane externe riche en protéines plasmidiques qui entoure le cylindre protoplasmique composé du peptidoglycane, de la membrane cytoplasmique et du contenu intracytoplasmique et d'autre

part des flagelles péri plasmiques (de 7 à 30), localisés entre l'enveloppe externe et le cylindre protoplasmique [74].

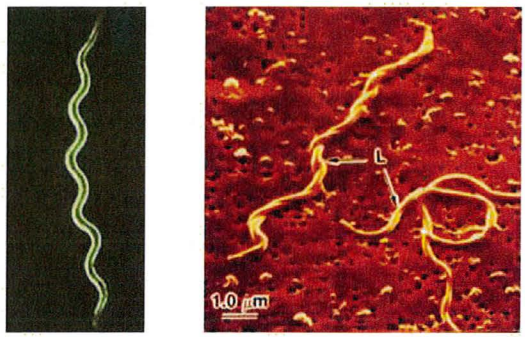


Figure 22 : *Borrelia burgdorferi sensu lato*[112] [113]

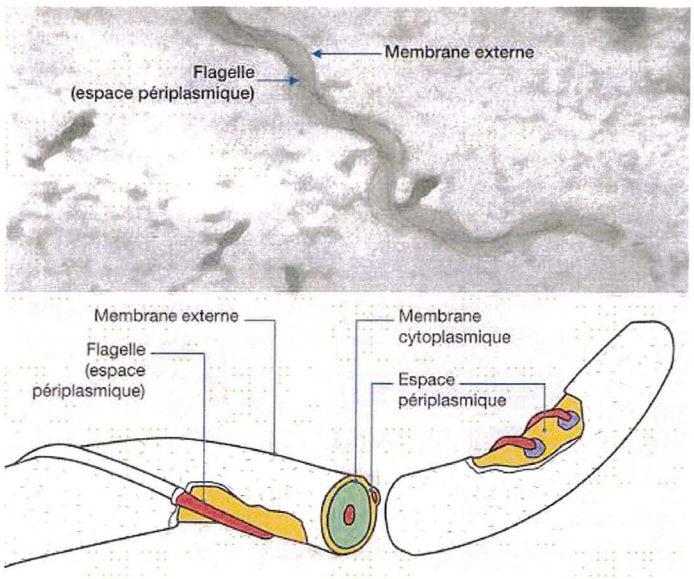


Figure 23 : Structure des *Borrelia* [74]

Actuellement le génome complet de deux souches a été déterminé : *Borrelia burgdorferi ss* (souche B31 ^{T}) [20] et *Borrelia garinii* (souche PBi) [22] ne montrant pas de différences majeures [80]. Il est grossièrement de 1.5 x $1O^{6}$ paires de bases comprenant un chromosome linéaire et vingt et un plasmides (9 linéaires et 12 circulaires) [20]. De nombreux plasmides codent pour des lipoprotéines de surface, et certaines sont associées à la virulence de la bactérie, elles peuvent intervenir dans l'interaction avec l'hôte, la transmission et la survie du pathogène. [2] C'est le cas des protéines de surface comme Osp A, Osp C, Osp D [26]. La bactérie possède d'autres structures antigéniques importantes dont la flagelline (41 kDa) qui

est un antigène de flagelle commun à tous les spirochètes et les protéines Bmp (39 kDa) spécifiques des *Borrelia* [21].

3.3 Pouvoir pathogène

Le vecteur du spirochète dans la maladie de Lyme est, comme nous l'avons décrit précédemment, une tique du genre *Ixodes* et la colonisation se fait par voie hématogène après une piqûre. Nous allons voir les quatre phases du cycle du pathogène : comment la tique se contamine, le comportement de la bactérie dans la tique, sa transmission et son action au sein de l'hôte (un vertébré).

3.3.1 Acquisition du pathogène par la tique

Toutes les tiques ne sont pas infectées par le pathogène. Elles se contaminent lors d'un repas sur un petit animal infecté que l'on appelle **réservoir hôte**, car il est non affecté par le portage de la bactérie.

Dès l'ingestion du spirochète, on assiste à une multiplication rapide de son nombre dans la tique gorgée puis ensuite à une diminution de son nombre quand la tique a effectué son changement de stade [50]. Le pathogène est ensuite transmis de stade en stade. Ainsi une nymphe contaminée donnera un adulte infecté, c'est la transmission horizontale.

La transmission verticale, nommée aussi ovarienne, est également possible, tout comme le phénomène de co-feeding ou la transmission transsexuelle, nous les avons évoquées dans la partie 1 de cette thèse.

3.3.2 Comportement de la bactérie dans la tique

Localisation du spirochète

Le spirochète se localise dans le tube digestif de la tique. Dès 1982, les travaux de B. Burgdorfer sur les collectes d'*Ixodes scapularis* sur la végétation de Shelter Island (New York) ont montré que *Borrelia burgdorferi* était présente communément dans l'appareil digestif moyen de la tique (Figure 24) et occasionnellement au niveau de l'appareil digestif antérieur ou terminal et aucun spirochète n'avait été recensé dans les autres tissus [8].

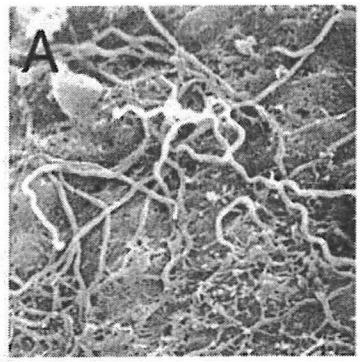


Figure 24 : Spirochète attaché aux cellules épithéliales de l'intestin d'une tique du genre *Ixodes* [11]

Les protéines de surface du spirochète

Comme nous l'avons évoqué précédemment ce sont les plasmides qui codent pour les protéines de surface de ce pathogène. Toutes les *Borrelia* se trouvant dans l'intestin de la tique expriment une protéine de surface : Osp A dont le récepteur, identifié par Pal *et al.*, qui se trouve sur l'épithélium de l'intestin de la tique se nomme TROSPA (Figure 26) [11]. Il semble que la capacité du spirochète à induire une production plus élevée de TROSPA chez la tique lui permette de persister entre deux repas et on a d'ailleurs remarqué que le taux d'ARNm de TROSPA est plus élevé chez une tique plate que chez une tique gorgée [26]. Les *Borrelia* expriment également une Osp B qui jouerait un rôle dans l'adhérence à l'intestin de la tique. Neelankanta *et al.* ont d'ailleurs suggéré une interaction synergique entre Osp A, Osp B et TROSPA [26]. Après le début du gorgement, la composition antigénique de *Borrelia burgdorferi sl* change.

3.3.3 Transmission à l'hôte (un vertébré) lors du repas sanguin

En 1982, les spirochètes avaient été localisés seulement dans le tube digestif donc tout d'abord l'hypothèse d'une transmission par régurgitation ou transmission fécale avait été émise [9]. Mais lorsqu'on a découvert des spirochètes dans l'hémolymphe de la tique [3] puis dans les glandes salivaires d'une tique gorgée [50] la possibilité d'une transmission salivaire a alors été prépondérante. Cette hypothèse fut ensuite confirmée avec la découverte des *Borrelia* dans la salive [48].

Lorsque la tique est prête à établir un contact avec son hôte, les *Borrelia* se situant dans le lumen de son intestin sont en faible quantité, elles sont dans un état de non-réplication. Quand le repas commence on assiste à une multiplication du nombre de spirochètes. Chez les *Ixodes*

dont le repas dure au moins 4 jours, leur nombre peut croître de plus de 300 fois. Par exemple on peut passer de 496 chez la nymphe non repue à 166 576 spirochètes après 72 heures d'attachement [15]. Parallèlement à cette augmentation du nombre, la plupart des *Borrelia* cesse d'exprimer la protéine de surface Osp A et commence à exprimer Osp C. La hausse de Osp C commence dès le premier jour du gorgement et est à son maximum 48 h après l'attachement [49]. Osp A semble donc avoir un rôle dans l'adhérence aux cellules de l'intestin de la tique alors que Osp C est importante dans la dissémination du pathogène et est donc un facteur de virulence. Il existe une grande hétérogénéité des Osp selon les espèces.

La diminution de Osp A et la hausse de Osp C sont corrélées à la sortie du spirochète en dehors de l'intestin, à sa dissémination dans l'hémolymphe, à son passage dans les glandes salivaires de la tique en gorgement et à la transmission de l'infection.

Les facteurs régulant le changement d'expression de Osp A à Osp C sont complexes et encore hypothétiques. **La température** pourrait en faire partie puisque quand la tique trouve un hôte et entame son repas, elle augmente sa température corporelle grâce à la température à la surface de la peau de l'hôte. Cette hypothèse est étayée par le fait qu'*in vitro* le passage des spirochètes d'une basse température à 37°C induit l'expression de Osp C [49]. On observe également une **hausse de la lipoprotéine Erp** chez la tique pendant le gorgement qui pourrait avoir un rôle non encore établi [60]. Enfin le pH pourrait aussi influencer le changement d'expression des lipoprotéines de surface puisque pendant l'ingestion de sang **le pH** dans l'intestin passe de 7.4 à 6.8 [50].

La durée du gorgement est un facteur déterminant de la transmission de la borréliose. On peut être piqué par une tique infectée et ne pas contracter la maladie si la tique est détectée rapidement et retirée précocement. En effet la transmission du pathogène à l'hôte nécessite un certain temps d'attachement à l'hôte qui correspond au switch des Osp et à la migration du spirochète de l'intestin à la salive de la tique. Ainsi le premier jour du repas d'*Ixodes scapularis* la transmission est nulle, le deuxième jour elle est faible et dès le troisième jour elle est importante [44].

En Europe et en Asie la situation est plus complexe, un retrait au plus tôt est souhaitable, car d'autres pathogènes sont susceptibles d'être transmis dès le premier jour (une *Rickettsia* par exemple). Il s'agit du phénomène de co-infection évoqué dans la partie 1.

Modification de l'expression des gènes de la tique pendant le gorgement

Le spirochète est capable de modifier l'expression des gènes d'une tique infectée lors du repas sanguin. Ainsi *Borrelia burgdorferi* sensu stricto augmente l'expression de salp 15, une protéine de la salive d'*Ixodes scapularis* [26].

Cette surexpression de la protéine salp 15 permet à la bactérie d'envahir des hôtes qui ont déjà été contaminés précédemment. En effet on a montré que des souris qui ont été infectées antérieurement et traitées par ceftriaxone ne peuvent être réinfectées par *Borrelia burgdorferi* mais peuvent l'être par un coktail *Borrelia burgdorferi* + salp 15 [26].

Salp 15 possède également des capacités immunosuppressives (Figure 25): inhibition de l'activation des lymphocytes T et fixation des protéines de surface borrélienne Osp C afin de les protéger de la réponse humorale de l'hôte [26]. Cela assure à la tique un gorgement efficace et limite le rejet du pathogène après sa transmission. Une infection de souris naïves avec *Borrelia burgdorferi* + salp 15 surexprimée donne donc un taux de *Borrelia* supérieur au groupe contrôle [26]. Des homologues de salp 15 ont été récemment identifiés en Europe chez *Ixodes ricinus* [26].

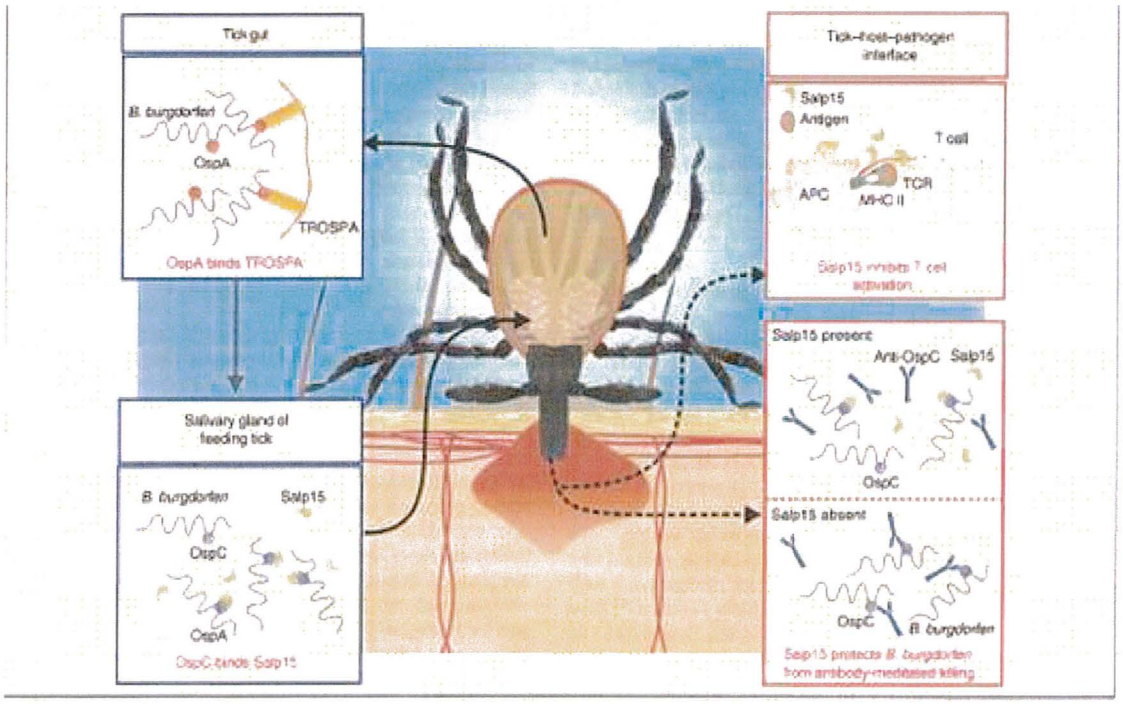


Figure 25 : Interactions tique /hôte/pathogène [26]

3.3.4 Comportement de la bactérie dans l'hôte (un vertébré)

Après sa transmission dans l'hôte, la *Borrelia* se multiplie au niveau du site d'inoculation puis dissémine dans les autres tissus mais pour ce faire elle doit se défendre face aux mécanismes de défense immunitaire développés par l'hôte.

D'une part le pathogène est capable d'inhiber l'activité du complément par l'intermédiaire de protéines rattachées à l'expression des gènes plasmidiques *Erp :* CRASP, OspE/F [50]. Ainsi chez *Borrelia burgdorferi sl*, des protéines de la famille des OspE peuvent se lier *via* un domaine C terminal se trouvant à la surface des bactéries, au facteur H du sérum de l'hôte, ce qui entraîne le clivage du composant C3b du complément. Ainsi le spirochète est protégé de la phagocytose liée au complément [80]. Mais cette habilité à inhiber le complément varie entre les différentes espèces de *Borrelia.*

D'autre part le pathogène exprime des protéines de membrane qui promeuvent l'attachement aux cellules de l'hôte. Grâce à ses DbA / DbB et BBK 23, qui se lient respectivement à des décorines ou des fibronectines, le pathogène adhère à son hôte et persiste. Ainsi des souris déficientes en décorines que l'on infecte montrent une diminution du nombre de *Borrelia* et moins d'arthrite que le groupe contrôle [11]. Les articulations et la peau sont des tissus très riches en décorines, où l'on trouve donc de nombreux spirochètes car fortement liés ils échappent à la réponse immunitaire. Le pathogène peut également stimuler la production de P66 qui se lie aux intégrines et de Bgp qui s'attache aux GAG (Figure 26) [11].

Dans l'hôte une recombinaison du locus *Vls S* (site d'expression de la lipoprotéine VLSE des *Borrelia*) peut avoir lieu suite à une réponse inflammatoire et ce phénomène peut conduire à une sélection de variants, ce qui constitue un moyen d'échapper à la réponse immunitaire [80].

Enfin comme mentionné précédemment salp 15 permet à *Borrelia burgdorferi ss* de lutter contre le rejet de l'hôte en inhibant l'activation des lymphocytes T et en la protégeant des anticorps (Ac) de la réponse humorale.

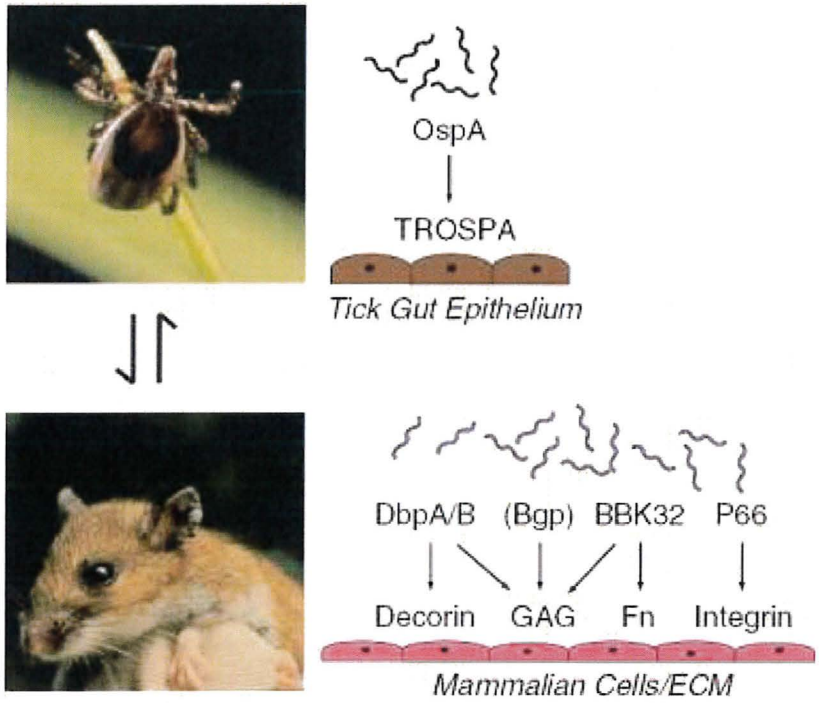


Figure 26 : Interactions développées par *Borrelia burgdorferi* avec les protéines exprimées dans la tique puis dans l'hôte. [11]

Les spirochètes de part leur structure morphologique peuvent *in vitro* former des protubérances, se replier jusqu'à former un kyste. Ainsi cette forme pourrait leur permettre d'échapper à la détection immunitaire, et d'expliquer les échecs de traitement ou les rechutes si elle a lieu *in vivo*.

La compréhension des interactions tique-*Borrelia* et des modalités de transmission à l'hôte est nécessaire pour une bonne approche thérapeutique. Elle permet de mieux appréhender l'importance de l'information dans la prévention pour un retrait rapide de la tique après une piqûre (avant le switch des Osp) et elle met en évidence les candidats potentiels pour un vaccin.

4 Epidémiologie

4.1 Transmission inter-humaine

Nous avons décrit précédemment la transmission de la *Borrelia* lors de la piqûre par la tique. En théorie la transmission est également possible par transfusion sanguine mais aucun cas n'a de nos jours été mentionné. Aucune preuve actuellement ne permet de supposer une transmission aérienne ou orale ainsi que lors de contacts sexuels, ou une transmission par d'autres arthropodes (moustiques, mouches) ou par les animaux domestiques. Notons cependant que ces derniers peuvent apporter des tiques dans nos jardins ou nos maisons et donc augmentent la probabilité que l'homme soit piqué par une tique. [114]

Nous sommes également en droit de nous interroger sur la question d'une éventuelle transmission congénitale quand une femme est infectée par *Borrelia burgdorferi* au cours de sa grossesse. Des séries de cas publiés ont évalué la capacité des spirochètes à traverser le placenta, à atteindre le fœtus, à l'envahir et se sont intéressés aux éventuelles conséquences sur le développement du fœtus, et sur l'issue de l'accouchement. Des études ont montré que *Borrelia burgdorferi* pouvait traverser le placenta durant la période initiale de spirochétémie. Par contre aucune preuve clinique n'a fait mention d'une inflammation fœtale, d'une modification de la durée de la grossesse, d'une mauvaise issue à l'accouchement (mort fœtale), d'un faible poids à la naissance, d'une réponse immunitaire chez le bébé ou d'une malformation congénitale. [52]

4.2 Population touchée et groupes à risque

La voie d'exposition pour l'homme étant la piqûre d'une tique, toute personne ayant des activités de plein air pour des raisons professionnelles ou pour ses loisirs est une cible potentielle pour la borréliose de Lyme. Sont également concernés les vacanciers (campeurs), sportifs (randonneurs, excursionnistes), les gens résidant près de zones forestières d'autant plus qu'ils peuvent avoir des animaux domestiques. La maladie de Lyme est inscrite au tableau des maladies professionnelles [127].

Les enfants, de part leurs activités en plein air et étant moins prudents que les adultes vis à vis du risque de piqûre, pourraient être des cibles plus faciles. Ce schéma du Center for Disease Control (CDC) met en évidence que les 5-14 ans aux Etats–Unis entre 2003 et 2005 sont les plus touchés par la maladie (Figure 27), ce qui conforte notre supposition. La maladie atteint

également préférentiellement les personnes actives de 40-60 ans. Les hommes sont plus souvent atteints par rapport aux femmes, peut être parce que dans les groupes à risque (les travailleurs en forêts, les sportifs, les chasseurs…) les individus sont majoritairement de sexe masculin.

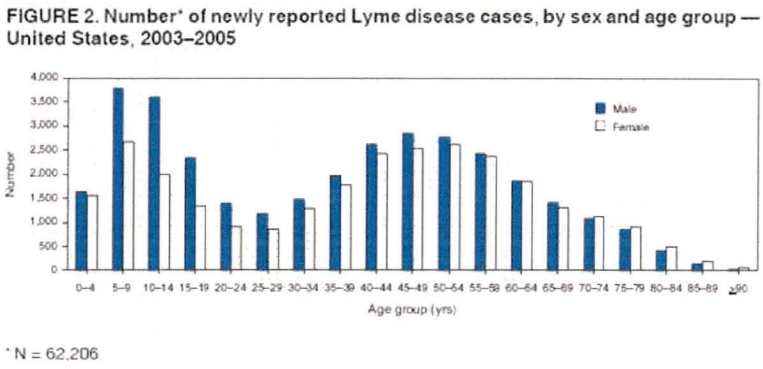


Figure 27 : Nombre de nouveaux cas rapportés de maladie de Lyme par sexe et groupe d'âge de 2003 à 2005 aux Etats-Unis [114]

4.3 Répartition géographique

La maladie de Lyme nécessite l'association de trois facteurs : tout d'abord un animal réservoir infecté par *Borrelia burgdorferi sl* mais non affecté par son portage, un vecteur compétent et enfin un hôte.

Sa répartition est cosmopolite (Figure 28) puisqu'elle touche les USA, une partie du Canada, l'Europe et l'Asie [61]. Des cas sont également observés en Russie [52] en Chine, au Japon et en Australie [56]. Cette carte du monde illustre cette large distribution.

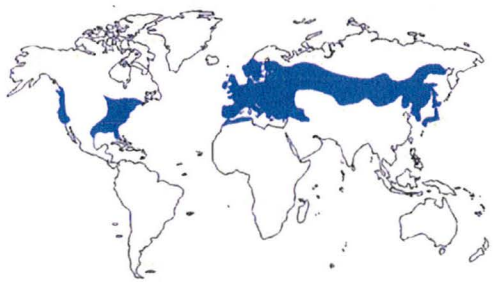


Figure 28 : La maladie de Lyme dans le monde [103]

Rappelons que c'est une maladie de plus forte incidence en climats tempérés avec des taux d'humidité importants, les zones forestières situées au dessous de 1500 m d'altitude étant les plus concernées [87]. Dans le milieu de l'Europe et en Scandinavie, et plus particulièrement en Allemagne, Autriche, Slovénie et Suède, la maladie est très présente [54].

4.4 Paramètres influençant la répartition de la maladie

La répartition de la maladie de Lyme est influencée par les changements de paysages, la migration des oiseaux et les fluctuations du climat.

4.4.1 Les changements de paysages [32]

Les zones forestières constituant les principaux habitats du vecteur *Ixodes*, de la population réservoir à *Borrelia* et des hôtes potentiels des tiques, toute modification, reforestation ou déforestation, influence forcément la zoonose.

Beaucoup d'illustrations de ce phénomène ont été décrites aux USA. Par exemple Pehr Kalm lors d'un voyage de 1748 à 1750, a décrit sur sa route une faune abondante en tiques. Un siècle plus tard en 1872, Asa Fitch a suivi le même trajet que son prédécesseur et a vu très peu de tiques [97]. Entre temps on a assisté à un déboisement par extension de l'agriculture et consécutivement à une diminution de l'abondance de cervidés, accentuée aussi par la construction d'habitations et la pratique de la chasse, ce qui peut expliquer la diminution du nombre de tiques présentes.

Au cours du 20 ^{ème} siècle (les années 60 voire 70) la reforestation et la baisse de l'activité de chasse coincide avec une augmentation du nombre de tiques présentes [97]. Le CDC à Atlanta a souligné que le phénomène de reforestation a contribué à l'augmentation des cas de maladie de Lyme [63]. Il faut cependant noter que la tendance a été au remaniement des zones forestières en petites aires, ce qui a conduit à une diminution de la diversité des grands mammifères et à une hausse de la population des souris sylvestre (principal réservoir) car elles ont moins de prédateurs. Ces petites zones forestières potentialisent donc les chances des nymphes de s'infecter et par conséquent augmentent le risque d'exposition des populations. Pour confirmer cette proposition un déclin linéaire dans la prévalence des nymphes infectées avec l'agrandissement des zones forestières, et un déclin exponentiel dans la densité des nymphes ont été décrits [1].

4.4.2 Les oiseaux migrateurs

Il faut savoir que les différents stades d'*Ixodes ricinus* ne sont capables de se disperser que de quelques mètres par eux même. En revanche on a retrouvé *Ixodes ricinus* et *Ixodes uriae* infectés par des *Borrelia* sur des oiseaux migrateurs le long des « couloirs migratoires » [79]. Ainsi transportées par ces oiseaux, ces tiques peuvent parcourir de grandes distances et coloniser des zones non endémiques, créant ainsi de nouveaux foyers de borréliose. Notons que le transport le plus fréquent sur les oiseaux migrateurs est celui de *Ixodes uriae,* et ce dernier peut éventuellement être porteur de *Borrelia garinii* [52]. Une étude sur *Ixodes ricinus* de Suisse et Turquie a évoqué une différence dans la capacité de portage par les oiseaux selon le sexe de la tique. Ainsi les nymphes et larves mâles seraient préférentiellement portées par rapport aux femelles mais cette constatation demande à être approfondie car n'a pas encore été expliquée [14].

4.4.3 Conditions climatiques [16]

Les fluctuations du temps (réchauffement climatique, changements barométriques, précipitations ...) influencent la survie des pathogènes et des vecteurs, la durée et l'intensité des maladies émergentes. Pour exemple les hivers plus cléments en Suède ont conduit au déplacement des tiques plus au nord. Ces mêmes observations ont été faites au Canada.

4.4.4 Saisonnalité des cas de maladie de Lyme

L'incidence de la borréliose est liée à la densité de tiques infectées, et à la présence de stades actifs. Les tiques ont une activité saisonnière, l'incidence de la maladie va donc varier au cours des mois. Le graphe ci-dessous, établi par le CDC, nous montre que sur une moyenne de 12 ans aux Etats–Unis le plus grand nombre de cas rapportés se situe en été (juin / juillet / août) (Figure 29). Cette incidence est reliée à la densité plus importante de nymphes actives au printemps.

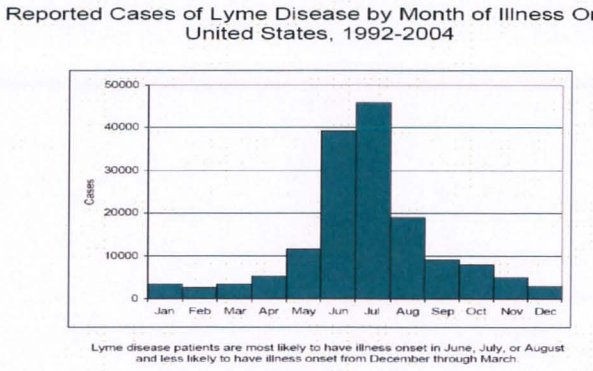


Figure 29 : Nombre de cas rapportés de maladie de Lyme selon les mois de 1992 à 2004 aux Etats-Unis [114]

4.5 Incidence de la maladie

Une hausse de l'incidence de la maladie de Lyme est constatée au fil des années dans les différents pays. Celle-ci peut être due à de nombreux paramètres (augmentation de l'abondance du vecteur, augmentation de la population réservoir ou hôte, meilleure connaissance de la maladie, plus de contacts avec le vecteur.

4.5.1 Epidémiologie aux USA

Le CDC comptabilise chaque année le nombre de cas de maladie de Lyme. En 15 ans, on est passé de 9 500 cas rapportés en 1991 à 20 000 en 2006 [114] soit une hausse de 52.5 %.

En l'an 2000, 17 730 cas avaient été répertoriés, ils étaient répartis dans 44 états mais seuls 12 états regroupaient 95 % des borrélioses observées. En voici la liste, avec l'incidence et une carte pour aider à leur localisation (Figure 30).

Etats	Incidence
Connecticut	110.8
Rhode Island	64.4
New Jersey	29.2
New York	22.8
Delaware	21.3
Pennsylvania	19.1
Massachusetts	18.2
Maryland	13.0
Wisconsin	11.8
Minnesota	9.5
New Hampshire	6.8
Vermont	6.6

Figure 30 : Incidence pour 100 000 habitants de la borréliose de Lyme aux Etats-Unis en 2000 [115]

La localisation de la maladie n'a pas beaucoup évolué en 6 ans comme le montre la carte établie pour 2006 par le CDC (Figure 31).

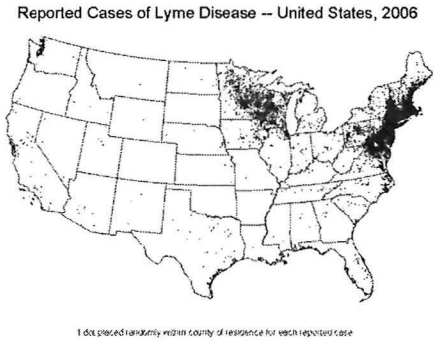


Figure 31 : Répartition des cas de la maladie de Lyme aux Etats-Unis en 2006 [114]

4.5.2 Epidémiologie au Japon

En 1995, 100 cas confirmés de maladie de Lyme ont été dénombrés dont 30 avec isolement du pathogène. Tous étaient à Hokkaido, Nagano ou dans le Nord du pays [68].

4.5.3 Epidémiologie en Europe [106] [124] [39]

En Europe la maladie de Lyme suit **un gradient d'Ouest en Est** et **un gradient Sud-Nord**. En 1995 une estimation de l'incidence dans dix pays européens a été réalisée. Les résultats sont présentés dans le tableau VI suivant. Le fort taux dans le sud de la Suède a fait suite à une année de déclaration obligatoire, l'incidence allant de 26 à 160 selon les comtés et la moyenne étant de 69 pour 100 000 habitants. En Suisse également il y a de fortes disparités selon les régions avec par exemple 9 personnes sur 100 000 dans le canton du Valois contre 95 dans celui de Neuchâtel dans une étude suisse francophone réalisée entre 1996 et 1997.

Tableau VI: Incidence européenne de la maladie de Lyme en 1995 [62]

Pays	Incidence pour 100 000 habitants	Nombre de cas annuels
Ukraine	0.3	200
Irlande	0.6	30
France	16	7 200
Allemagne	25	20 000
Suisse	30.4	2 000
Tchécoslovaquie	39	3 500
Suède	69	7 120
Slovénie	120	2 000
Autriche	130	14 000

Il est aussi intéressant dans le cadre de données épidémiologiques de s'intéresser aux tiques, à leur densité et à leur taux d'infestation pour mieux appréhender le risque de maladie. Citons pour illustration 3 études en Europe :

• Une étude menée en Suisse a estimé la prévalence de l'infection du vecteur *Ixodes ricinus* par *Borrelia burgdorferi* entre 9 et 40 % pour les nymphes et entre 22 et 47 % pour les adultes [87].

• Une évaluation dans une aire de loisir urbaine en Finlande (Helsinki) de la densité des tiques *Ixodes ricinus* et de la prévalence de *Borrelia burgdorferi sl* a eu lieu. Sur une collecte de 1688 tiques le taux d'infection moyen était de 32 % [27]. Cela a permis entre autre de confirmer que cette maladie pouvait être contractée en environnement urbain non peuplé de grands cervidés.

• Le dernier exemple sera l'étude du Centre national de référence (CNR) des *Borrelia* menée en Alsace. Durant toute la saison d'activité en 2003 et 2004, 3755 tiques ont été récoltées parmi lesquelles 17 % des nymphes, et 24.7 % des adultes se sont révélés infectés par au moins 1 espèce de *B. burgdorferi sl.* Mais le paramètre important souligné dans l'étude est la densité des tiques infectées (densité des tiques/ 100 m^2 multipliée par le taux d'infection) car il a été établi une corrélation entre ce paramètre et l'incidence de la borréliose de Lyme dans les 3 cantons d'Alsace [47].

4.5.4 Epidémiologie en France

La maladie de Lyme n'étant pas à déclaration obligatoire les chiffres en France ne sont pas très précis. L'European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) l'évaluait en 1995 à 16 cas pour 100 000 habitants. En France les études épidémiologiques sont essentiellement ponctuelles. Une seule enquête nationale a été réalisée. Il s'agit de celle du réseau sentinelle, auprès de 875 médecins généralistes qui s'est déroulée de mai 1999 à avril 2000 et qui a estimé l'incidence globale à 9.4 cas pour 100 000 habitants avec d'importantes variations régionales (Figure 32). Voici quelques valeurs de zones à risque : 86 cas en Alsace, 42 dans le Limousin et 34 en Lorraine pour 100 000 habitants [89].

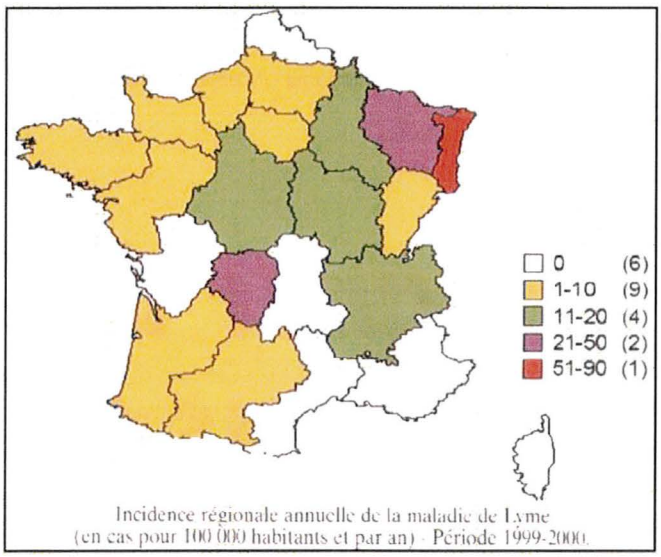


Figure 32 : Incidence de la maladie de Lyme en France de 1999 à 2000 [103]

Depuis des enquêtes régionales ont été réalisées dans les zones à risque où la maladie est répandue : l'Alsace, le Limousin, la Meuse, et depuis peu la région Rhône-Alpes.

La DDASS du Haut Rhin a sollicité en 1999 la cellule interrégionale d'épidémiologie Est (CIRE Est) pour étudier l'importance de la maladie en Alsace. **L'enquête CIRE Est en Alsace de 2001 à 2003** a révélé une incidence moyenne de 86 cas pour 100 000 habitants avec des valeurs très élevées pour certains cantons (279 cas pour 100 000 dans le canton de Munster et 219-246 dans celui de Guebwiller) [116].

Dans le Limousin du 1er avril 2004 au 31 Mars 2006 une enquête a été réalisée par **la CIRE Centre Ouest**. 217 cas ont étés recensé dont 87 en Corrèze, 55 en Creuse et 75 en Haute Vienne [98].

Une enquête de la CIRE Rhône Alpes dans trois départements à risque sur 5 mois (1 avril au 31 août 2006) a notifié 275 cas avec la répartition suivante: 64 dans l'Ain, 86 dans la Loire et 125 en Haute-Savoie [99].

Le CNR des *Borrelia* a été crée en 2001. Il a réalisé une étude dans la Meuse et l'Auvergne sur les patients atteints de la maladie de Lyme et dans l'Alsace et dans la Meuse sur les tiques.

Suite à l'enquête du **CNR dans la Meuse (2002-2005),** les résultats pour les quatre années sont : 79 cas en 2002, 83.9 en 2003, 156 en 2004, 106 en 2005 et 135 en 2006 pour 100 000 habitants. Ainsi ces enquêtes soulignent une hausse progressive de l'incidence annuelle.

L'enquête du CNR en Auvergne a révélé une incidence en 2005 de 43 cas pour 100 000 habitants dans l'Allier, de 86 dans le Cantal et de 72 dans le Puy de Dôme.

Le CNR s'intéresse également aux tiques afin de déterminer les espèces présentes, leur densité, leur taux d'infection et le type des souches de *Borrelia* présentes. **L'enquête réalisée en Alsace en 2003–2004** a révélé que les deux espèces de *Borrelia* les plus souvent rencontrées étaient *B. afzelli* et *B. garinii* avec respectivement une prédominance de nymphes pour la première et d'adultes pour la seconde. On a également retrouvé parfois *B. valaisiana*, plus rarement *B. burgdorferi ss* et exceptionnellement *B. spielmanii* mais jamais *B. lusitaniae* [47].

Une enquête a également **débuté au printemps 2002 dans un canton de la Meuse** (canton forestier de Souilly) par collecte au drapeau. Il en ressort une forte présence d'*Ixodes ricinus* et de *Dermacentor marginatus.* La répartition des espèces de *Borrelia* était la suivante en 2003 : 50 % de *B. afzelli*, 29.63 % de *B. garinii*, 18.52 % de *B. valaisiana* et 1.8 % *B. lusitaniae* [103].

La maladie de Lyme est donc largement répandue à travers le monde (surtout dans les pays tempérés de l'hémisphère nord). Les études ponctuelles dans les différents pays semblent confirmer une incidence croissante au fil des années. La transmission de l'agent causal de la maladie de Lyme, représente un risque en santé publique et il est important de connaître les principales manifestations cliniques pour rapidement évoquer le diagnostic.

5 Aspects cliniques chez l'homme

L'évolution de la maladie de Lyme, tout comme celle de la syphilis qui est due également à un spirochète, se déroule en trois phases. **La phase primaire**, précoce localisée, est caractérisée par une lésion cutanée au point d'inoculation qui peut ou non s'accompagner de signes locorégionaux ou généraux. **La phase secondaire**, précoce disséminée, survient rapidement au bout de quelques semaines après l'inoculation et correspond à la diffusion de la bactérie au sein de l'hôte. Une guérison spontanée de ces deux phases est souvent observée, elle peut être définitive ou seulement apparente. **La phase tertiaire** quant à elle, dite tardive, apparaît des mois voire des années après la piqûre.

Il faut savoir que seul 50 à 70 % des patients se souviennent d'une piqûre par tique [25]. De plus un patient peut présenter un ou tous les stades de cette pathologie et l'infection peut s'avérer symptomatique seulement à partir des stades secondaire et tertiaire [56].

5.1 La phase primaire [4] [114] [103] [67]

Elle se caractérise par une lésion dermatologique qui apparaît en moyenne 7 à 10 jours (de 3 à 30 jours dans la littérature) après la piqûre de la tique au niveau du site d'inoculation : **l'érythème chronique migrant** (ECM) (Figure 33).

Il s'agit en général d'une maculo-papule de couleur rouge dont le centre est clair, la bordure bien visible et rarement palpable. Il s'étend de façon centrifuge et son diamètre peut atteindre 50 cm. Il est considéré comme pathognomique dès 5 cm de diamètre car pour des diamètres inférieurs, il peut s'agir d'une simple réaction d'hypersensibilité à la piqûre. Dans ce dernier cas la lésion disparaît en 24 voire 48 heures alors que l'ECM se résoudra spontanément en 4 semaines environ. Ce rash cutané est généralement chaud au toucher mais non douloureux et non prurigineux. Sa localisation est variable mais généralement située au niveau des zones fragiles et peu sensibles où l'on a peu de cellulite comme le creux poplité, le dos, l'abdomen, les zones axillaires ou inguinales.

Des formes cliniques variées peuvent exister et revêtir un aspect homogène (centre de la lésion non décoloré), ou un aspect squameux, ou induré ou encore vésiculeux. L'ECM peut également être absent. D'ailleurs en Europe contrairement aux USA il est retrouvé dans seulement 1/3 des cas [87].

Enfin des symptômes généraux peuvent accompagner cet érythème migrant ou même être présents seuls ce qui rend le diagnostic plus difficile. Il s'agit de **symptômes de type grippaux** : asthénie, céphalées, arthralgies, myalgies, adénopathies, douleurs cervicales qui sont plus ou moins accompagnés de fièvre. D'autres symptômes atypiques tels que des **troubles respiratoires ou gastro-intestinaux** sont rares.

5.2 La phase secondaire [86] [68] [103] [52]

La phase précoce disséminée est liée à la dissémination du spirochète à travers la peau, la lymphe, le sang vers les tissus et les organes de l'hôte. Aux signes généraux pouvant encore être présents à ce stade s'ajoute donc des signes cutanés, rhumatologiques, neurologiques, cardiaques, oculaires et éventuellement musculaires.

5.2.1 Manifestations cutanées

L'érythème chronique multiple [107]

Il ressemble à la lésion décrite précédemment mais avec un diamètre inférieur. Ce sont des lésions dermatologiques diffuses qui peuvent siéger sur tout le corps à l'exception des paumes et des plantes et qui évoluent par poussées successives.

Le lymphome borrélien [117] [25] [68]

Il s'agit d'un nodule érythémateux ou d'une plaque de couleur violacée ou brun-jaune qui siège principalement sur le lobe de l'oreille, le mamelon ou l'auréole mammaire (Figure 33). Il est essentiellement dû à l'infection par *B. afzelli* et a souvent l'aspect d'un ganglion sur la peau.

5.2.2 Manifestations rhumatologiques

Il peut s'agir d'**arthralgies** ou d'**arthrites.** Les premières sont des douleurs articulaires diffuses d'une ou plusieurs articulations. Les secondes désignent une inflammation brutale et le plus souvent isolée d'une grosse articulation d'où les termes parfois utilisés de monoarthrite ou oligoarthrite. Dans l'ordre de prédilection on a atteinte du genou (Figure 33), de l'épaule puis du coude chez l'adulte alors que chez l'enfant une atteinte temporo-mandibulaire ou sterno-claviculaire est souvent retrouvée [52]. L'articulation est chaude, gonflée, rouge et douloureuse avec alternance de poussées et de périodes de rémission.

5.2.3 Manifestations neurologiques

D'après C. Steere [58] elles sont présentes chez 15 % des patients non traités aux USA. Elles peuvent être révélatrices de la maladie quand la phase primaire est passée inaperçue. Elles peuvent être diverses avec des manifestations cliniques périphériques ou centrales.

Les manifestations cliniques périphériques :

Des atteintes radiculaires à prédominance sensitive comme la **radiculite hyperalgique**, avec des douleurs violentes et insomniantes rappelant celles d'un zona, survenant dans les territoires proches de la zone de piqûre.

Des **radiculonévrites** avec atteintes sensitivo-motrices caractérisées par des douleurs à prédominance nocturne, exacerbées par le chaud ou le froid.

Des atteintes des nerfs crâniens pouvant causer des **paralysies faciales** périphériques uni ou bilatérales.

Des atteintes méningées de **type méningite lymphocytaire** souvent révélées après étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) suite à des épisodes récurrents de céphalées.

Les manifestations cliniques centrales :

Il s'agit de **myélite** ou d'**encéphalite** dont les manifestations cliniques font souvent penser en premier lieu à une sclérose en plaque. Des troubles du sommeil, des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration sont souvent présents.

5.2.4 Manifestations cardiaques

D'après C. Steere [58] seuls 5 % des patients non traités développeront des troubles cardiaques. La plupart du temps il s'agit de troubles de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire (BAV), occasionnellement il peut s'agir d'une myocardite, de péricardite, de dysfonction ventriculaire et rarement de cardiopathie [58]. En Europe, des *Borrelia* ont été isolées dans des biopsies cardiaques de patients souffrant d'atteintes chroniques ce qui prouve la diffusion du spirochète dans le tissu cardiaque [55].

5.2.5 Manifestations oculaires

Elles sont peu fréquentes mais possibles. Elles sont dues à la diffusion du pathogène dans l'œil et toutes les structures de l'œil peuvent être concernées. Souvent le premier stade est une conjonctivite bilatérale [103] puis on peut ensuite avoir une kératite, une uvéite, une névrite du nerf optique, voire un infiltrat cornéen parenchymateux, une papillite, une endophtalmie, une paralysie oculo-motrice et une neuropathie optique ischémique aigüe [107].

Enfin, une cécité est possible chez les enfants par atteinte du nerf optique en cas d'inflammation ou d'une hypertension intracrânienne [52].

5.2.6 Manifestations diverses [103]

Quelques cas de complications pulmonaires de type dyspnée, paralysie des nerfs phréniques, apnée du sommeil, rarement détresse respiratoire ont été décrites. Des manifestations musculaires de type myalgies migratrices ou myosite lors d'arthralgies ont parfois été mentionnées.

5.3 La phase tertiaire

Elle survient des années après l'érythème chronique migrant et se manifeste par des signes cliniques dermatologiques, neurologiques ou encore rhumatologiques.

L'Acrodermatite Chronique Atrophiante (ACA) est la manifestation cutanée de la phase tardive de cette maladie (Figure 33). Elle évolue en deux temps, touche surtout les femmes et est due à une contamination par *B. afzelii* [58]. Cette manifestation débute au départ par un érythème de couleur violacée, oedémateux et mou, associé à des nodules fibrotiques ou des cordons fibreux linéaires au niveau du dos des pieds et des mains, des coudes, des genoux ou encore des chevilles. C'est la phase inflammatoire. Puis il y a une évolution vers l'atrophie cutanée avec un épiderme qui s'amincit, se fripe et met à nu les petits vaisseaux [117].

Le lymphome cutané bénin décrit dans la phase secondaire peut également apparaître plus tardivement lors de la phase tardive de la borréliose de Lyme.

Les atteintes neurologiques se traduisent par des **affections démyélinisantes du système nerveux central** (SNC), ressemblant à une sclérose en plaque ou à une pseudo-atteinte latérale amyotrophique. En Europe on est souvent confronté à un tableau **d'encéphalomyélite**

chronique avec neuropathie crânienne et production d'anticorps intrathécaux [68] due à *B. garinii* alors que les symptômes neurologiques sont moins sévères et moins fréquents aux USA : **encéphalopathie avec déficit de la mémoire, dépression légère, trouble du sommeil et irritabilité** [34]. En revanche aux Etats-Unis, les manifestations rhumatologiques d'**arthrite aiguë récidivante et chronique** simulant une polyarthrite rhumatoïde avec atteinte préférentielle du genou sont plus souvent observés et elles s'accompagnent généralement d'une hypertrophie synoviale avec épanchement [68].

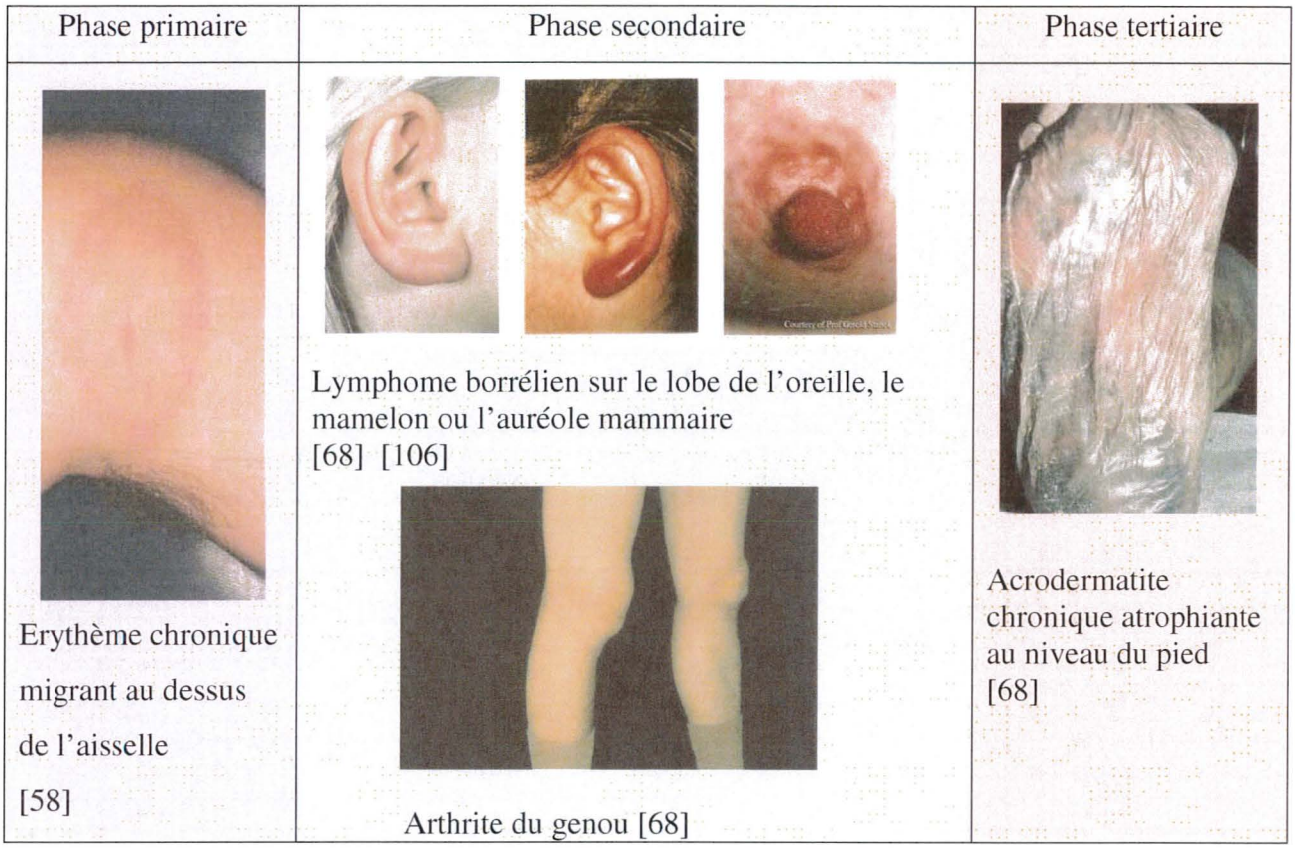


Figure 33 : Ilustrations de quelques manifestations cliniques des stades primaire, secondaire ou tertiaire

5.4 Différences adulte / enfant

La plupart des caractéristiques cliniques et épidémiologiques sont comparables chez les enfants européens et américains et les manifestations cliniques sont proches de celles des adultes avec seulement quelques différences. Les jeunes enfants (moins de 10 ans) semblent capables de développer moins d'anticorps que les adultes et la dissémination du pathogène dans l'hôte et surtout dans le SNC serait plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte ce qui pourrait expliquer l'apparition fréquente d'une méningite chez l'enfant en parallèle de l'ECM de départ [52]. C'est la méningite lymphocytaire avec ou sans neuropathie crânienne qui est la

manifestation la plus courante, elle s'accompagne de céphalées, raideur du cou et troubles de la coordination motrice [52]. Des radiculonévrites ou encéphalomyélites tardives sont également observés.

Les pathologies rhumatologiques sont également fréquentes notamment les arthrites avec atteinte temporo-mandibulaire ou sterno-claviculaire. Aux USA 10 % des adultes développe une arthrite chronique alors que c'est beaucoup moins fréquent chez les enfants mais en Europe une étude a évalué à 24 % le nombre d'enfants développant une arthrite ou une arthralgie 12 mois après un traitement [52].

Des troubles oculaires ont également été rapportés chez les enfants : cas de névrite optique aux USA qui se sont révélés 1 à 9 mois après l'infection [52].

5.5 *Le syndrome post-Lyme [18] [103]*

Définition :

La maladie de Lyme a comme nous venons de le voir de nombreuses manifestations cliniques qui répondent assez bien aux traitements antibiotiques conventionnels que nous détaillerons ultérieurement. Cependant malgré un traitement bien conduit une minorité de patients souffrent ensuite de fatigue, de myalgies, de céphalées, d'arthralgies, de perte de l'audition, de vertiges, de paresthésies, de labilité émotionnelle ou encore de raideur cervicale. Le phénomène semble plus fréquent aux USA qu'en Europe et on évalue le nombre de patients souffrant 5 ans après traitement à 10 % [67]. Si les symptômes sont légers, on parle de symptômes post-Lyme mais s'ils durent plus de six mois de syndrome post-Lyme. Parfois le terme de maladie de Lyme chronique est utilisé dans la littérature par opposition aux phases primaire, secondaire et tertiaire qui constituent la phase aiguë de la maladie.

Ce syndrome a son diagnostic basé uniquement sur le jugement clinique, l'interrogatoire (piqûre de tique, habitat dans zone endémique, loisir à risque...) et non pas sur des critères techniques ou sérologiques validés. Aucune preuve de la relation avec *Borrelia burgdorferi sl* n'a été établie et c'est pour cela que certains auteurs doutent de cette pathologie. Les partisans de la maladie chronique de Lyme quant à eux émettent plusieurs hypothèses en faveur d'une persistance active de la bactérie mais aucune n'est prouvée.

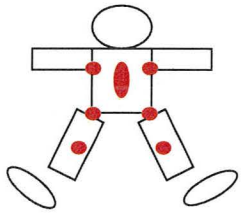
Les facteurs de risque sont les suivants : une durée de la maladie de Lyme supérieure à 1 an avant traitement et donc un diagnostic tardif, un titre élevé d'IgG spécifiques avec de multiples bandes au western blot, des troubles de la mémoire verbale en phase aiguë, une disparition lente des symptômes. [18]

Le traitement du syndrome post-Lyme [31] [18]

Dans la littérature pour traiter les patients atteints du syndrome post-Lyme (ayant reçu un traitement initial approprié de la maladie de Lyme) on a souvent fait le choix de la ceftriaxone par voie injectable. De nombreux effets indésirables (surinfections fongiques, complications biliaires avec cholecystectomie, chocs anaphylactiques) ont été observés. Certains infectiologues ont donc conclu que la répétition des cures d'antibiotiques pour des symptômes persistants de type fatigue, dysfonction cognitive n'était pas indiquée et qu'il valait mieux les réserver aux symptômes sévères interférant dans la vie quotidienne du malade [31]. De plus, un traitement intercurrent par antibiotique pourrait induire des résistances ultérieurement. Il semble donc qu'il faille prévenir le patient des éventuels risques des traitements, évaluer l'évolution de la maladie régulièrement et affiner le diagnostic clinique. Les patients ne pouvant être traités par antibiotique doivent recevoir un traitement médicamenteux pour la gestion de la douleur et de la fatigue dues à ce syndrome post-Lyme.

La figure 34 constitue un récapitulatif de l'évolutionde la maladie de Lyme. La connaissance des principales manifestations cliniques permet d'évoquer rapidement le diagnostic.

Figure 34 : Profil d'évolution de la maladie



Sites préférentiels des piqûres

Phase Primaire

Erythème chronique migrant +/- Signes généraux

Dissémination dans l'organisme

Pas de dissémination dans l'organisme

Phase Secondaire

Troubles neurologiques, cutanés, articulaires

cardiaques, oculaires, musculaires…

Guérison définitive

Guérison apparente

Phase Tertiaire

Troubles neurologiques, cutanés, articulaires

Passage possible à la chronicité

Syndrome post-Lyme

De 2 à 30 jours

De 3 à 4 semaines

De plusieurs semaines à plusieurs mois

De plusieurs mois à plusieurs années

6 Diagnostic

Le diagnostic de cette maladie infectieuse est un des éléments clés pour confirmer la suspicion clinique, nous allons aborder les diverses possibilités. En effet la définition de la borréliose de Lyme associe à la fois un tableau clinique, un contexte d'exposition (piqûre de tique, zone endémique, métier ou loisirs à risques ...) et des analyses de laboratoire.

6.1 Tests de diagnostic à notre disposition en pratique hospitalière

6.1.1 Méthodes directes

Elles ne sont pas recommandées en routine ; ce sont simplement des aides au diagnostic dans certaines formes atypiques de la maladie ou lors d'études épidémiologiques [86]. Elles peuvent s'effectuer sur des biopsies cutanées, des biopsies synoviales, du liquide articulaire ou du LCR. Les examens sur les urines et le sang sont quant à eux non recommandés [80].

6.1.1.1 Microscopie et culture

L'acheminement de l'échantillon au laboratoire doit se faire dans les 4 heures et l'ensemencement doit être immédiat. *Borrelia burgdorferi sl* se cultive dans un milieu spécifique BSK H (Barbour-Stoenner-Kelly modifié). Sa croissance est optimale entre 30 et 37°C et nécessite plusieurs semaines. Cette culture est rarement réalisée et ne peut être effectuée que par quelques laboratoires spécialisés [88]. De plus elle nécessite un nombre suffisant de *Borrelia* dans le prélèvement et la sensibilité est assez faible. La culture s'avère souvent positive dans les biopsies cutanées d'EM beaucoup moins sur les échantillons plasmatiques [66] et encore moins dans les études du LCR des formes neurologiques [52]. La lecture microscopique est elle aussi difficile et se fait par technique immunofluorescente ou microscope à fond noir.

La culture de *Borrelia burgdorferi* même si elle permet un diagnostic définitif est longue, fastidieuse et coûteuse, donc non réalisée en pratique quotidienne.

6.1.1.2 Amplification génique par PCR (polymerase chain reaction) [80] [81]

Cette méthode permet de mettre en évidence le génome du pathogène. Les prélèvements doivent être acheminés dans les 24 heures à + 4 °C ou congelés à - 80°C. On utilise une sonde génétique préalablement marquée pour détecter des fragments du code génétique des B*orrelia* tel que OspA, OspB,... [6]. On peut parfois avoir des faux positifs, par contamination du prélèvement au laboratoire (contamination de proximité des échantillons) ou des faux négatifs si la quantité d'ADN (acide désoxyribonucléique) cible est inférieure au seuil de détection. De plus la sensibilité de la méthode dépend de l'origine du prélèvement. Elle est de 70 à 80 % pour les prélèvements cutanés ou articulaires, elle atteint 25-30 % pour les études de LCR dans le cadre des infections neurologiques précoces et à peine 10 % dans les infections chroniques [21].

La PCR manque de standardisation, son emploi étant limité et coûteux, cette technique n'est à utiliser que comme une aide au diagnostic sur des biopsies cutanées ou l'analyse d'un liquide synovial.

6.1.2 Méthodes indirectes

6.1.2.1 Diagnostic sérologique, méthode quantitative

C'est la méthode la plus utilisée.

L'immunofluorescence indirecte a de nos jours été supplantée par l'ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay). Il s'agit d'une technique immunoenzymatique de dépistage utilisant des antigènes protéiques de surface comme Osp C. Les trousses commerciales à disposition des laboratoires d'analyses biologiques présentent des performances variables. Avec l'ELISA on recherche soit les Immunoglobulines (Ig) totales, soit les IgG et IgM séparées.

Evolution des anticorps (Ac) chez les patients [103] [21]

La bactérie n'est pas phagocytée mais elle induit une réponse immunitaire chez l'hôte. La production d'anticorps sera, dans un premier temps dirigée contre les protéines de surface (Osp C, flagelline...) exprimées par les 4 espèces pathogènes. Cette réponse est variable d'un individu à l'autre.

En général, trois semaines après l'infection débute la production d' **IgM** dont le pic sera maximum six à huit semaines après l'infection. Elles persistent environ 6 mois. A partir de la sixième ou huitième semaine après inoculation, les **IgG** sont produites par le patient, avec un maximum après six ou huit mois. Puis la diminution se fera progressivement sur plusieurs années (en moyenne 4 à 5 ans).

De ce fait au stade primaire de la maladie les sérologies sont souvent négatives car les IgM sont indétectables. La séropositivité est de l'ordre de 25 à 50 % en phase précoce, de 50 à 70% en phase disséminée et de 100 % en phase tardive.

Les sérologies ne sont pas systématiques, leur réalisation ou non dépend toujours de la clinique. Voici un tableau simplifié des cas où elles peuvent être ou non indiquées [86] [88] :

Tableau VII : Indications cliniques ou non d'une sérologie de Lyme

Sérologies indiquées	Sérologies non indiquées
- Suspicion lymphocytome cutané débutant - Suspicion ACA - Parésie faciale périphérique - Méningite lymphocytaire aiguë ou chronique - Méningite radiculite lymphocytaire avec ou sans mononévrite complexe - Myéloméningoradiculite - Encéphalomyélite chronique progressive - Monoarthrite - BAV	- EM typique - Fatigue chronique - Plaintes non spécifiques - Plaintes neurologiques non spécifiques sans symptômes évocateurs d'une borréliose - Sujet asymptomatique - Dépistage systématique des sujets exposés - Piqûres sans manifestations cliniques - Contrôle sérologique des patients traités

Lors d'une suspicion de diagnostic en phase 2 ou 3, il est nécessaire de réaliser deux sérologies à trois semaines d'intervalle de façon à évaluer l'ascension des anticorps spécifiques et à confirmer le diagnostic de maladie de Lyme.

Les tests ELISA ont généralement une excellente sensibilité mais une faible spécificité (tableau VIII). La spécificité sera donc apportée par le test de confirmation par immunoempreinte.

Tableau VIII : Limites et faux positifs du test ELISA [103][58][88] [52] [80] [81]

Faux positifs	Faux négatifs
- Réaction croisée : Syphilis , Treponematose, Leptospire, autres *Borrelia*, MNI, Rickettsiose - Interférences immunologiques : Ac anti-nucléaire, Ac anti-tissu, Facteur rhumatoïde - Infection à virus : CMV, EBV, HIV, HSV - Parasites : Toxoplasmose, Paludisme - Maladies auto-immunes : Lupus érythémateux, Sclérodermie - Tumeurs, Lymphomes cérébraux - Vaccination	- Traitement précoce par antibiotique - Phase I d'où séropositivité faible - Sensibilité du test trop faible - Présence de complexes immuns

Actuellement des tests rapides de détection d'IgM et IgG par immunochromatographie se développent, ils se réalisent en une étape et en une dizaine de minutes [21]. Ce sont des tests unitaires qualitatifs (la réponse est seulement « positive » ou « négative ») qui sont utilisés par quelques laboratoires privés.

6.1.2.2 Le Western Blot, méthode qualitative

Il permet de tester la réponse immune face à différents antigènes (Ag) de masses moléculaires diverses et préalablement séparés par électrophorèse. On les dépose sur un gel de polyacrilamide. Les Ag migrent sous l'influence d'un courant électrique et sont répartis en fonction de leur masse moléculaire. Ces fractions séparées sont ensuite directement transférées sur un support de cellulose pour établir des réactions immunologiques. Cette préparation reçoit le sérum du patient à tester. Après lavage et un temps d'incubation on obtient plusieurs bandes témoignant de la fixation Ag-Ac. La lecture du Western Blot est délicate, l'annexe 3 l'illustre. Il s'agit d'un exemple d'interprétation de Western Blot Ig G de deux patients du CHU de Grenoble.

Il s'agit du test de confirmation des sérologies positives par ELISA, il a une bonne spécificité (> 95%) qui permet d'exclure les éventuels faux positifs de la sérologie [81].

Aucun consensus réel sur les critères de positivité (nombre de bandes protéiques présentes ou nature des bandes) n'a été établi. Aux USA, le Western Blot détecte spécifiquement 2 des 3 IgM suivantes: bande à 24 kDa (Ac contre Osp C), bande à 39 kDa (Ac contre Bmp A), bande à 41 kDa (Ac contre Fla) et 6 des 10 IgG ci-après: bandes à 18, 24, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66, 93 kDa [68].

En Europe, la tendance serait actuellement d'utiliser comme Ag un mélange de protéines recombinantes issues de trois espèces pathogènes pour faire face à l'hétérogénéité des *Borrelia* [80]. Il existe différents kits commerciaux de Western Blot et ce sont les critères de Hausser, qui utilise la souche PKo comme antigène, qui sont les plus souvent retenus pour l'interprétation : on recherche pour les IgG au moins deux bandes parmi p83/100, p58, p43, p39, p30, Osp C, p21, DbpA, p14 et pour les IgM au moins une bande parmi p39, OspC, DbpA ou une forte bande p41 [80].

Actuellement, il n'existe pas d'immunoblot européen standardisé pour tous les laboratoires, mais les recherches sont en cours car une harmonisation du protocole est souhaitée par l'EUCALB et l'OMS.

Les limites du Western Blot sont donc liées au manque de standardisation des antigènes utilisés et des critères d'interprétation ainsi qu'à la subjectivité du biologiste lors de la détection et l'interprétation des bandes.

6.1.2.3 Formation d'Ac intrathécaux

Les Ac peuvent diffuser passivement du sérum jusqu'au LCR. En cas de neuroborréliose, on a production **d'Ac intrathécaux spécifiques** et la concentration en Ac du LCR sera supérieure à celle du sérum. Il faut alors calculer l'indice d'Ac inthrathécaux en cas d'atteintes neurologiques afin de confirmer ou non le diagnostic.

6.1.2.4 Analyse urinaire

La mise en évidence d'Ag urinaire est une méthode possible. Elle serait peu invasive, et a été envisagée aux USA car 1 seule espèce de *Borrelia burgdorferi* est en cause dans la maladie de Lyme. Cependant cette méthode s'est révélée peu sensible et peu spécifique donc son utilisation est actuellement déconseillée [88] [68].

6.1.2.5 Test de stimulation des lymphocytes

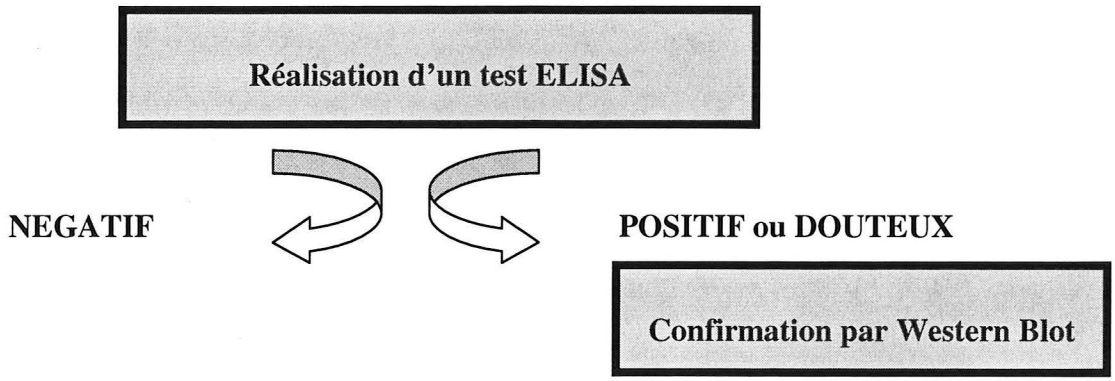
Cette méthode vise à mesurer l'immunité cellulaire vis-à-vis d'un pathogène donné et elle peut débuter avant la séroconversion. On réalise l'incubation de lymphocytes périphériques avec *Borrelia burgdorferi.* Après 4 ou 5 jours, on mesure l'incorporation de la thymidine tritiée dans les lymphocytes stimulés et non stimulés. Cependant les résultats se sont avérés

contradictoires avec de nombreux faux positifs et faux négatifs, ce qui conduit à ne pas recommander ce test pour la maladie de Lyme.

6.1.3 Conclusion

Les méthodes de diagnostic utilisées sont fonction du stade clinique de la maladie. Un schéma résumé des recommandations de la conférence de consensus de 2006 est joint en annexe 4.

En Europe, les souches de *Borrelia* étant diverses les tests doivent avoir une bonne sensibilité et spécificité. C'est pourquoi les deux tests de diagnostic retenus par l'EUCALB et le CDC sont illustrés par le schéma suivant :



Les analyses biologiques ne représentent cependant qu'une aide au diagnostic, les résultats doivent toujours être interprétés en fonction du contexte clinique et épidémiologique.

Il a été défini 3 degrés de certitude pour définir un cas de borréliose de Lyme : la maladie est **certaine** en présence d'EM typique ou si on a des signes cliniques évocateurs associés à une preuve de laboratoire. La maladie est **probable** devant un tableau clinique évocateur mais sans données sérologiques. Enfin elle est **douteuse** en cas de suspicion biologique mais sans confirmation clinique. En effet si on a seulement une sérologie positive mais aucun signe clinique ce peut être le reflet d'une séroprévalence dans une zone endémique (3 à 4% de la population en général), la preuve d'un contact antérieur ou l'infection par une *Borrelia* non pathogène.

Pour finir rappelons que les sérologies ne se négativent pas toujours malgré un traitement adapté, donc le suivi de l'évolution de la maladie sera fonction de la clinique et ne nécessitera pas de suivi sérologique. Enfin il faut souligner que la borréliose de Lyme ne confère pas d'immunité protectrice car il y a trop de souches de *Borrelia* différentes et donc tous les patients même après un traitement efficace et bien conduit peuvent se réinfecter.

7 Traitement

7.1 Indication

Le traitement antibiotique dans la maladie de Lyme est instauré afin d'éradiquer le pathogène et d'éviter sa dissémination dans l'organisme. De la précocité du traitement dépend son efficacité. Il faut le plus possible prévenir les complications de la maladie et éviter l'évolution vers la chronicité. On recherche la guérison clinique et non la négativation des tests sérologiques. Le traitement sera différent selon le stade de la maladie.

Seuls les cas de borréliose de Lyme avérés sont traités. Un arbre décisionnel simplifié se trouve en annexe 6. En effet il n'est pas recommandé de traiter en prophylaxie après une piqûre de tique, le risque de transmission de la maladie étant faible. Mais il est conseillé dans les semaines qui suivent de guetter l'apparition d'un éventuel ECM ou de tout autre signe clinique. Cependant en zone d'endémie de la maladie une antibioprophylaxie peut être envisagée au cas par cas, notamment dans trois situations: la femme enceinte, le jeune enfant et l'immunodéprimé.

7.2 Les molécules à notre disposition

D'après des tests *in vitro* les *Borrelia* sont sensibles *in vitro* aux macrolides, tétracyclines, pénicillines hémi-synthétiques, aux céphalosporines de seconde et troisième générations (C2G et C3G) et semblent résistantes aux aminosides, aux rifamycines et aux quinolones [68].

Le choix thérapeutique devra se porter sur des molécules qui ont une bonne diffusion dans les tissus cibles (peau, SNC, articulations), une forte activité bactéricide ou bactériostatique et surtout une bonne tolérance. En pratique clinique sont utilisées dans la borréliose de Lyme des molécules appartenant à trois classes d'antibiotiques : les béta-lactamines, les cyclines et les macrolides.

7.2.1 Les béta-lactamines

Elles bloquent la synthèse du peptidoglycane et possèdent un fort pouvoir bactéricide. La diffusion cutanée et osseuse est bonne, celle dans le LCR est correcte pour les C3G mais moyenne pour l'amoxicilline (le passage de la barrière hémato-méningée nécessite de fortes doses). Leur utilisation est possible chez l'adulte, l'enfant et la femme enceinte et à tous les

stades de la maladie et elles sont relativement bien tolérées. Rappelons que le médecin doit toujours s'assurer que les patients ne sont pas allergiques aux pénicillines avant d'instaurer un traitement sachant que dans 5 à 10 % des cas il y a une réaction croisée avec les céphalosporines.

7.2.1.1 Pénicillines

L'**Amoxicilline** (exemples : Clamoxyl ®, Amodex ®, Agram Gé ®) fait partie du groupe des Amino-pénicillines. Elle est la plus utilisée du fait de son faible coût, de son efficacité, de sa bonne tolérance, et de sa bonne biodisponibilité orale.
La **Benzylpénicilline** (exemple Penicilline G ®) est rarement utilisée pour cette maladie et uniquement en milieu hospitalier. Etant inactive *per os,* car instable en milieu acide, seul un usage parentéral est possible.

7.2.1.2 Céphalosporines

Les premières générations, comme la cefadroxyl ou la cefalexine, ne sont pas efficaces pour cette pathologie [42]. En revanche, les secondes et les troisièmes générations sont utilisées pour traiter la borréliose de Lyme. Les C3G par voie injectable (car elles n'ont pas de résorption digestive) malgré leur coût assez élevé sont les molécules de choix pour les symptômes neurologiques des stades tardifs, car aux doses usuelles elles ont une très bonne diffusion méningée.

Le **Céfuroxime-Axétil** (exemple Zinnat ®) une C2G, la **Ceftriaxone** (exemple Rocéphine®) une C3G peuvent être utilisés, et le **Cefotaxime** (exemple Claforan ®) une C3G réservée à l'usage hospitalier est peu utilisée.

<u>Réaction de Jarisch-Herxheimer, effets indésirables des béta-lactamines :</u>

Elle caractérise les manifestations indésirables pouvant survenir lors de l'instauration d'un traitement antibiotique dans certaines maladies telles que la maladie de Lyme, la syphilis les fièvres récurrentes à poux ou à tiques.

La réaction si elle a lieu débute dans les 2 heures suivant l'instauration du traitement. On assiste alors à une exacerbation de la maladie avec fièvre, frisson, tachycardie, tachypnée, hypertension artérielle et leucopénie. Après quelques heures la tension artérielle chute

accompagnée de sueurs pouvant conduire à une insuffisance cardiaque voire le décès du patient.

Le mécanisme de cette réaction est mal connu. Pour l'instant le plus probable semble être la sécrétion de cytokines (TNF, IL 6, IL8) en réponse aux Ag issus de la lyse bacterienne.

7.2.2 Les cyclines

La **Doxycycline** (exemples : Vibramycine N ®, Doxy ®) fait partie de la famille des tétracyclines. C'est une cycline de seconde génération. Elle agit au niveau de la sous unité 30 S du ribosome et bloque la synthèse protéique, son action est bactériostatique. La diffusion cutanée, articulaire et intra-cellulaire est bonne alors que celle dans le LCR est faible. Du fait de cette faible diffusion méningée, cette classe ne sera pas utilisée pour les formes neurologiques de la borréliose. C'est une molécule qui est active sur de nombreux pathogènes mais comme son utilisation est à proscrire au dessous de 8 ans (à cause du risque de coloration irréversible des dents) et chez la femme enceinte ou allaitante, elle n'est pas toujours proposée en première ligne. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs. Il faudra veiller à toujours informer le patient du risque éventuel de photosensibilisation en cas d'exposition au soleil.

7.2.3 Les macrolides

Ce sont des molécules à pouvoir bactériostatique, qui bloquent la synthèse protéique bactérienne en agissant sur la sous unité 50S ribosomale et en inhibant la translocation peptidique. Elles ont une excellente diffusion tissulaire et intra cellulaire sauf dans le LCR. Elles ne constituent pas un traitement de référence, mais une alternative en cas d'allergie vraie aux pénicillines et apparentés ou chez un enfant de moins de 8 ans.

L'**azythromycine** (exemple Zithromax ®) fait partie de la classe des Azolides. Son utilisation au cours de la grossesse n'est envisageable qu'à partir du 2 ^{ème} trimestre. Les macrolides étant des inhibiteurs enzymatiques du cytochrome P450, les interactions médicamenteuses sont nombreuses en cas de traitement de patients poly-médicamentés.

L'**érythromycine** est très rarement utilisée dans cette pathologie.

En annexe 5 se trouve un récapitulatif des caractéristiques principales des molécules utilisées dans la borréliose de Lyme [85].

7.3 Traitement adapté aux manifestations cliniques [86][103][67][58]

7.3.1 Phase primaire

Des études randomisées ont montré que la doxycycline, l'amoxicilline et le cefuroxime axetil sont les traitements efficaces de l'érythème migrant. Les effets indésirables sont peu fréquents pour tous. La durée du traitement est en général de 14 jours à la phase primaire mais peut être de 21 jours en cas de symptômes généraux associés à l'érythème migrant [65]. La plupart des patients traités précocement ont un bon pronostic pour cette maladie. Un rapport publié dans le New England a montré qu'en l'absence d'amélioration trois mois après le traitement, une co-infections est généralement présente, et la plus fréquente dans cette étude était la babésiose puisque le pathogène incriminé était *Babesia sp* [30]. L'avantage de la doxycycline est son spectre large. Le choix de cette molécule en priorité semble donc avantageux pour agir sur une éventuelle co-infection rickettsienne et nottament sur l'anaplasmose granulocytaire humaine, une fréquente co-infection [58]. La doxycycline est donc l'antibiotique à privilégier en première intention [21].

Le tableau IX résume les recommandations thérapeutiques de la conférence de consensus de 2006 pour la prise en charge du stade I de la maladie de Lyme.

Tableau IX : Prise en charge du stade primaire de la maladie de Lyme [86]

Type de patients	Choix de l'antibiotique		
	1 ère intention	Alternative	Dernière alternative allergie ou CI aux précédentes
Adulte	Amoxicilline 1g 3 fois/j ou Doxycycline 100 mg 2 fois/j 14 à 21 jours	Céfuroxime-Axétil 500 mg 2fois/j 14 à 21 jours	Azythromycine 500 mg 1 fois/j 10 jours
Enfant	<u>Avant 8 ans</u> Amoxicilline 50 mg /kg/j en 3 prises 14 à 21 jours	Céfuroxime-Axétil 30 mg/kg/j en 1 prise max 500 mg/prise 14 à 21 jours	Azythromycine 20 mg/kg/j en 1 prise max 500 mg/prise 14 à 21 jours
	<u>Après 8 ans</u> Amoxicilline 50 mg /kg/j en 3 prises ou Doxycycline 4mg/kg/j en 2 fois Max 100 mg/prise 14 à 21 jours		
Grossesse Allaitement	Amoxicilline 1g 3 fois/j 14 à 21 jours	Céfuroxime-Axétil 500 mg 2fois/j 14 à 21 jours	Azythromycine 500 mg 1 fois/j 10 jours

La ceftriaxone en intra-veineuse (IV) n'est pas plus efficace que le traitement *per os* par doxycycline au stade d'érythème migrant. Etant plus coûteuse et comportant plus de risques son utilisation n'est donc pas recommandée [13].

7.3.2 Phases secondaire et tertiaire

Le tableau X résume les choix thérapeutiques présentés à la conférence de consensus en 2006 afin d'harmoniser la prise en charge de la maladie.

Tableau X: Prise en charge des stades secondaire et tertiaire de la maladie de Lyme [86]

Manifestations cliniques	Traitement		Durée
Lymphocytome cutané borrélien	Doxycycline per os	200 mg/j	14 à 21 jours
Neuroborréliose dont méningite	Ceftriaxone en IV	2g /j	21 à 28 jours
	Alternative :		
	Penicilline G en IV	18-24 MUI/j	
	Doxycycline per os	200 mg/j	
Paralysie faciale isolée	Doxycycline per os	200 mg/j	14 à 21 jours
	Alternative :		
	Amoxicilline per os	3g/j	
	Ceftriaxone en IV ou IM	2g /j	
Arthrite aigue	Doxycycline per os	200 mg/j	21 à 28 jours
	Alternative :		
	Amoxicilline per os	3g/j	
Atteintes cardiaques	Ceftriaxone en IV	2g /j	21 à 28 jours
ACA	Doxycycline per os	200 mg/j	28 jours
	Alternative :		
	Ceftriaxone en IV ou IM	2g /j	14 jours

Chez l'enfant le choix de la molécule se fera également en fonction du stade clinique. On se préoccupera de son âge et le dosage sera adapté à son poids.

Autres thérapeutiques pour les formes chroniques d'arthrite

D'après la conférence de consensus de 2006 on recommande l'utilisation de doxycycline *per os* à raison de 200 mg/j pendant 30 à 90 jours ou éventuellement de ceftriaxone par voie IV ou IM à 2g/j pendant 14 à 21 jours dans les épisodes d'arthrite récidivante.

Cependant quand les symptômes articulaires deviennent récurrents, le bénéfice de cures répétées d'antibiotiques peut être mis en doute. En effet cela peut induire des résistances et des effets indésirables au long cours (complications biliaires de la ceftriaxone [17] risques septiques liés à la voie injectable...). A. Steere recommande au maximum un traitement de 2 mois par antibiotiques dans l'arthrite chronique [103]. Dans la littérature on propose en relais, en cas de négativation de la PCR du liquide synovial, l'utilisation d'anti-inflammatoires, d'antirhumatismaux et une synevectomie peut également être proposée [52]. Les experts étant réservés sur l'utilisation des corticoïdes, ces derniers ne sont pas à préconiser. Il semble cependant avoir démontré leur utilité dans le cadre d'arthrite chronique par voie intra-rachidienne en post antibiothérapie, dans le traitement des cardites (BAV et troubles de la repolarisation) et en usage local en cas d'atteintes oculaires de type conjonctivite, uvéite et sclérite [86].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) quant à eux ont été recommandés par l' Infectious Diseases Society of America (IDSA) dans le cadre d'arthrite persistante même si aucune étude n'a été réalisée.

Voici donc les grands axes de traitement de la maladie de Lyme, plus le traitement est entrepris tôt, plus l'efficacité est importante. C'est pour cela que les patients traités au stade I ou II ont souvent une issue favorable alors que les antibiotiques donnés au stade III ont une efficacité inconstante. Il faut souligner que malgré l'efficacité du traitement la symptomatologie clinique peut persister quelques temps avant de régresser [103]. C'est au médecin de s'assurer de la régression des signes cliniques. Le pharmacien lors de la délivrance du traitement a un également un rôle important. De par ses connaissances, ses conseils, sa proximité, il optimise l'efficacité du traitement. Seul un patient observant, aura les meilleures chances d'être guéri. Cela inclut de respecter les posologies mais aussi les durées de traitement, d'être informé du but du traitement, des effets indésirables, des conseils de prises, des éventuelles interactions pour pouvoir les gérer au quotidien. Les conseils du pharmacien sont utiles dans l'adhésion du patient à son traitement. Nous reviendrons dans la dernière partie de cette thèse sur le rôle du pharmacien d'officine dans cette pathologie.

PARTIE 3 :

PROPHYLAXIE

La maladie de Lyme a une répartition vaste dans le monde. Elle est actuellement endémique dans certaines régions de l'Amérique du Nord, de l'Europe et de l'Asie et semble en extension car son incidence ne cesse d'augmenter chaque année. Devenue une pathologie fréquente en France, elle est classée parmi les zoonoses non alimentaire prioritaires [10]. La phase primaire de la maladie ne correspond qu'à des troubles cutanés et des symptômes pseudo-grippaux mais les stades secondaire et tertiaire décrivent des atteintes sévères d'ordre neurologique, rhumatologique, cardiaque, ou autres pouvant altérer considérablement la qualité de vie du patient atteint. Il est vrai que le contrôle de l'évolution de la maladie se fait relativement bien grâce aux antibiotiques mais plus le diagnostic est tardif moins le traitement sera efficace et on a également souligné auparavant dans cette thèse l'existence de cas d'évolution chronique. Toutes ces raisons soulignent l'importance de la prophylaxie dans cette maladie. Cette dernière s'articule en deux axes, d'une part **la prévention primaire** dont le but sera d'empêcher le contact avec la tique, vecteur de la borréliose, d'autre part la **prévention secondaire** détaillant les conseils après exposition à la maladie.

1 La prévention primaire

Elle consiste à éviter le contact entre l'homme et la tique. Comme pour toutes maladies infectieuses transmises par un vecteur, les stratégies sont nombreuses et illustrées par le « Ross-Macdonald Model » (Figure 35). La prévention primaire peut donc cibler le vecteur, le pathogène, le réservoir et l'homme.

Dans cette thèse nous détaillerons dans un premier temps les différentes stratégies de la lutte anti-vecteur ayant pour cible la diminution du nombre de tiques. Puis nous verrons les différentes propositions pour réduire la quantité d'hôtes présents. Cela permet de limiter le cycle de vie de la tique en rendant plus difficile sa capacité à se nourrir et en restreignant la population réservoir de *Borrelia burgdorferi sl.* Ensuite nous évoquerons les différentes mesures de protection personnelle recommandées aux individus et la nécessité d'informer le public sur cette maladie. Enfin pour finir nous aborderons la thématique de la vaccination. En annexe 8 se trouve un schéma résumant les différentes cibles de la prophylaxie primaire.

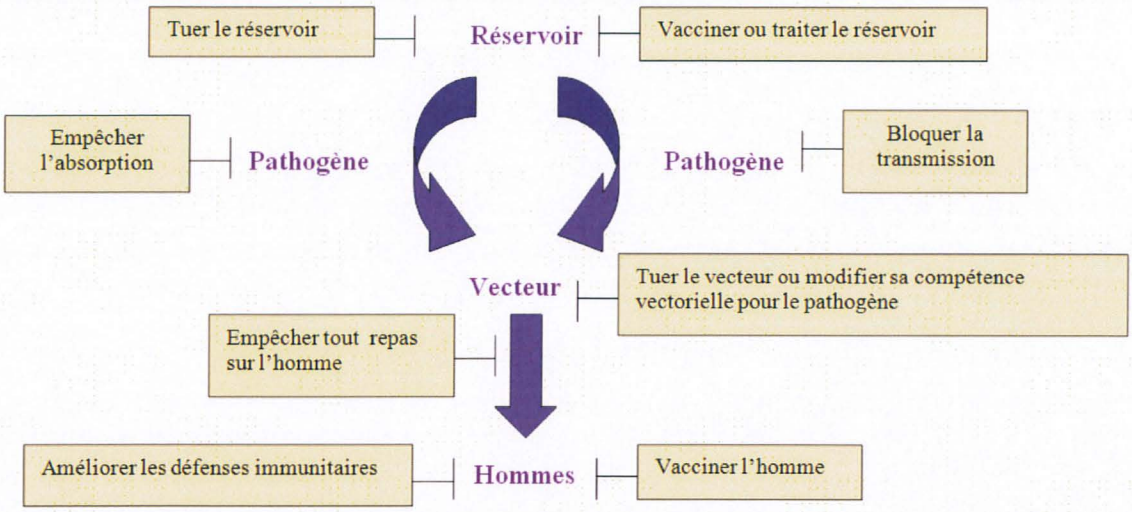


Figure 35 : Prévention des maladies infectieuses, adaptation en français du « Ross-Macdonald Model ». [29]

1.1 La lutte anti-vecteur

1.1.1 Contrôle chimique [79] [77][95][45]

Pour détruire les tiques le recours à l'utilisation d'insecticides (ou acaricides) a été longtemps la seule possibilité. Il s'agit de substances qui tuent les tiques par contact ou ingestion. L'idéal serait de disposer de molécules ayant une toxicité ciblée c'est-à-dire importante vis-à-vis des tiques mais faible pour l'homme, les plantes et les mammifères, ayant une action rapide, une forte rémanence, une grande stabilité dans le temps et un faible coût.

La lutte chimique était utilisée essentiellement pour le bétail puis elle s'est étendue progressivement aux autres animaux. Les acaricides peuvent être utilisés sur les animaux domestiques ou de rente **en prophylaxie** ou **en déparasitage**. Les formulations disponibles sur le marché sont diverses : bombe insecticide, granulé, collier, lotion, spot on, shampoing, poudre à poudrer ou mouillable, émulsion. La protection humaine quant à elle est peu concernée par l'utilisation de ces substances hormis pour la vaporisation vestimentaire que nous aborderons ultérieurement. La destruction à petite échelle dans les habitations est aisée contrairement à la lutte à grande échelle qui est plutôt difficile. En effet cette dernière est onéreuse, requiert d'importants moyens techniques, et peut dégrader l'environnement. Dans le commerce des formules liquides ou des formes granulés actives pendant six à huit semaines sont disponibles. La réalisation d'épandages à l'aide de pulvérisateurs ou de nébuliseurs est

privilégiée. On doit tenir compte de la géographie, de l'écologie et de la biologie des espèces présentes. Les épandages se font en priorité durant la saison chaude où le plus grand nombre de tiques est actif. La plupart des insecticides étant toxiques pour la faune aquatique il faut faire attention à ne pas asperger les cours d'eau. Les applications massives dans l'environnement sont de nos jours assez rares car elles se heurtent à la réticence des populations. Ces dernières redoutent la toxicité des produits utilisés, craignent un potentiel rôle carcinogène pour l'être humain et une contamination de la flore, de la faune.

Les molécules insecticides à disposition sont diverses : organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes, ou autres.

Les premières à avoir été utilisées à la fin du 19ème siècle, en Australie et en Afrique du Sud, sont **les dérivés arsenicaux** sous forme de bains pour déparasiter le bétail.

Puis des composés de synthèse ont été abondamment commercialisés : les **organochlorés** comme le DDT (chlorophenotane) et le lindane (isomère γ de l'hexachlorocyclohexane). Ils agissent en perturbant les influx nerveux au niveau des muscles et conduisent à la mort par convulsions ou paralysie. Le DDT a été très utilisé à partir de la seconde guerre mondiale aussi bien militairement que civilement pour la lutte contre les insectes (notamment les moustiques) et en tant qu'insecticide agricole. Puis en 1962, une zoologiste Rachel Carson a publié un livre « silent spring » (Printemps silencieux, Rachel Carson, Plon, Paris, traduction française 1963) relatant les effets dévastateurs du DDT sur la faune (essentiellement poissons et oiseaux), et émettant l'hypothèse d'un potentiel rôle cancérigène. Ce livre a crée une polémique, et de nombreux mouvements écologiques ont suivi. Au cours des années 1970 et 1980 l'usage du DDT pour l'agriculture a donc été interdit dans la majorité des pays développés à cause de sa capacité à s'accumuler dans la chaîne alimentaire. De nos jours il est encore utilisé pour traiter les bâtiments dans les pays tropicaux en développement, afin d'éradiquer les moustiques porteurs du paludisme et du typhus car il reste très efficace et peu onéreux.

Après 1960 on a utilisé des inhibiteurs des cholinestérases: **des organophosphorés** (malathion, fénitrothion, diazinon, chlorpyrifos, fenthion, dichlorvos...), des **carbamates** (propoxur, carbaryl...) pendant une période de temps limité car ils induisaient de nombreuses résistances.

Ensuite les recherches se sont focalisées sur une plante herbacée vivace connue depuis longtemps en chine : **la pyrèthre** (Figure 36). Elle appartient à la famille des Asteraceae (Composées) et est source d'insecticides naturels : les pyréthrines que l'on extrait des fleurs. Utilisées contre les ectoparasites, elles agissent sur le système nerveux des insectes. Elles sont biodégradables, peu persistantes, très peu toxiques pour les oiseaux et les mammifères mais toxiques pour les poissons. Elles sont donc intéressantes pour une utilisation agricole.

Figure 36 : La pyrèthre (*Tanacetum cinerariifolium*) [118]

Ont ensuite été crées des analogues structuraux plus stables et plus efficaces : **les pyréthrinoïdes de synthèse**. La première génération était instable à la lumière, les secondes et troisièmes sont plus stables, plus puissantes, et ont une meilleure rémanence. On distingue deux groupes, celui du type fenvalerate et celui du type perméthrine. Elles sont encore très utilisées de nos jours.

D'autres molécules sont également utilisées telles qu'**un inhibiteur de croissance** (le fluzaron), **un bloqueur de la monoamine oxydase** (l'amitraz), et **des lactones macrocycliques injectables** (par exemple l'ivermectine).

1.1.2 Contrôle physique [79]

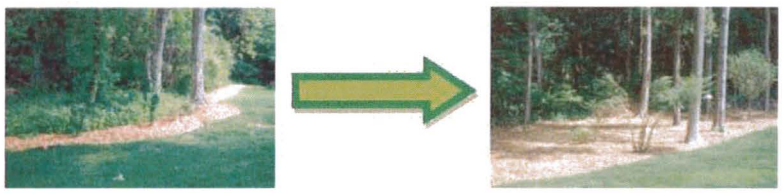
Il est également possible d'adopter des moyens physiques pour lutter contre l'extension des tiques bien qu'ils soient peu nombreux. Un moyen simple de se débarrasser des tiques du genre *Onithodoros* ou *Argas* est d'aspirer et de boucher les crevasses et les interstices dans les planchers et les murs de son domicile. Malheureusement ces derniers ne sont pas incriminés dans la transmission de la borréliose de Lyme. On peut également se servir des méthodes

utilisées lors des collectes de tiques, à condition bien sûr d'avoir un large terrain à déparasiter : traîner un linge en flanelle claire ou utiliser un piège à CO_2 pour simuler la présence d'un hôte. Les tiques récoltées sont ensuite détruites par immersion dans l'eau savonneuse ou sont brûlées.

1.1.3 Modification de l'habitat

Des interventions simples sur l'environnement permettent de diminuer la densité du vecteur en créant des conditions défavorables au développement de son cycle. Ceci à cause des conditions de température et de forte hygrométrie requises par le vecteur *Ixodes* pour sa survie.

Il est conseillé de **débroussailler** régulièrement les terrains, **d'entretenir les parcs et les jardins** (des particuliers et des municipalités) afin d'augmenter l'exposition au soleil de la végétation pour créer des sites moins favorables à la survie des tiques (Figure 37). Il est également souhaitable de **brûler les broussailles et les feuilles mortes** qui constituent des refuges pour les larves. Des **copeaux de bois** peuvent aussi être déposés autour des jardins ou en bordure des forêts afin de créer des barrières sèches [24]. Ce sont des moyens de lutte peu coûteux facilement réalisables, que ce soit dans un cadre privé ou public.



Terrain à risque Terrain moins propice à la survie des tiques

Figure 37: Exemple d'aménagement de l'environnement [97]

1.1.4 Lutte biologique pour l'avenir

La lutte biologique est définie comme une méthode de lutte contre un organisme gênant (animal ou plante) au moyen d'antagonistes naturels. On réduit l'effectif du nuisible en favorisant sa destruction à l'aide de ses prédateurs naturels. Pour cela on peut faire appel à des bactéries, des insectes, des plantes, des champignons, des nématodes, des virus voire des poissons.

Il serait intéressant d'utiliser la lutte biologique contre les tiques car cela s'avère efficace et sans risque pour la flore et la faune environnante. Encore faut-il trouver un moyen efficace de lutte. On a pensé à utiliser des hyménoptères, des fourmis, des oiseaux, des champignons, des guêpes, des vers, des extraits de plantes, des phéromones, et des complexes parasitaires. [24] Actuellement il n'en existe aucun qui ait vraiment fait ses preuves. D'après les données de la littérature, l'utilisation d'hyménoptères sur le terrain n'a pas eu l'effet escompté, et l'utilisation de prédateurs est peu réalisable car même s'ils sont nombreux (insectes, fourmis, oiseaux..) le choix de leur proie est trop peu spécifique. En laboratoire, seuls deux champignons (*Metarhizium anisopliae* et *Beauveria bassiana*) se sont révélés entomopathogènes mais l'effet létal est lent et les conditions de développement particulières d'où un frein à une utilisation dans la pratique courante [79]. En revanche, l'utilisation de phéromones d'agrégation couplées à des pesticides semble intéressante à développer puisqu'elle permet d'augmenter l'attractivité du toxique chimique et donc de tuer plus de tiques.

La lutte biologique, ne présentant pas de toxicité pour l'environnement et n'induisant pas de résistance semble donc une piste à privilégier pour contrer la prolifération du vecteur.

1.2 Le contrôle de la population hôte [12] [36]

Il permet de diminuer indirectement la densité du vecteur, en limitant le nombre d'hôtes potentiels pour chaque repas de la tique. Ainsi la réalisation de son cycle est rendue plus difficile et le contrôle de la maladie est aussi assuré par la diminution des réservoirs potentiels de la bactérie.

Les rongeurs et les cervidés étant les cibles clefs de cette pathologie, intéressons nous aux moyens dont nous disposons pour lutter contre ces deux groupes.

L'éradication des hôtes et du réservoir de *Borrelia* serait la méthode la plus efficace mais elle n'est pas envisageable. Pour les cervidés, les données de la littérature rapportent le cas d'une éradication réussie à Monhegan Island (Maine) sur une période de trois ans du cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*). Cela avait permis de réduire la population d'*Ixodes scapularis* et en 2004 il n'y avait plus de rongeurs infectés par les nymphes de tiques [45]. Cependant d'un point de vue déontologique, écologique, et pour le respect de la faune et de la chaîne alimentaire, l'extinction volontaire d'une espèce dans une zone donnée n'est pas

recommandable. Pour les rongeurs, leur nombre important, leur variété et leur capacité de reproduction, rendent illusoire une éradication.

Il vaut donc mieux réfléchir aux techniques permettant de **réduire leur nombre**.

Pour les cervidés, la possibilité est de réguler la chasse.

Pour les rongeurs, plusieurs possibilités existent. La lutte biologique par des agents infectieux hautement spécifiques (bactéries, virus..) n'est pas réellement envisagée en Europe. Les méthodes qui assurent une augmentation des prédateurs naturels des rongeurs ont été utilisées mais elles ne sont pas aisées. D'une part, l'élevage de prédateurs (carnivores ou rapaces) est onéreux et le transfert de la vie d'élevage à la vie sauvage est difficile. D'autre part, l'introduction d'un prédateur peut modifier l'équilibre écologique, et reste difficilement maîtrisable. Ainsi l'introduction du chat (*Felix catus*) dans les îles subantarctiques pour diminuer le nombre de rongeurs présents a échoué car il a préféré s'attaquer à des oiseaux et cela jusqu'à les menacer d'extinction. De même l'éradication d'une population insulaire de campagnol par l'hermine (*Mustela erminea)* a été une réussite au départ puis ensuite elle s'est attaquée au lapin *(Oryctolagus cuniculus)* ce qui n'était pas souhaité. De plus, tous les exemples de la littérature se déroulent dans des milieux insulaires, donc les résultats sont difficilement transposables au continent. [119]

La réduction des populations hôtes apparaît donc difficile et ces techniques ne sont pas privilégiées dans la lutte contre cette zoonose.

Des méthodes de regroupement et de contrôle des populations de cervidés des zones endémiques vers des régions qui ne le sont pas ont été testées. Ainsi des **barrières et des clôtures électriques** ont été mise en place afin de parquer les animaux dans des zones déterminées. Cependant la création de tel parc est attractive pour les habitants vivant à proximité et il faut veiller à les informer des risques afin d'éviter une augmentation du contact homme-cervidés. [12][45][24].

Comme il est difficile de réguler le nombre des hôtes, une autre solution est de les traiter ou de les vacciner. Intéressons nous donc aux moyens chimiques et pharmacologiques de lutte limitant l'infestation par les tiques.

Nous avons évoqué l'utilisation courante d'**insecticides** pour lutter contre les tiques chez les animaux de rente ou de compagnie. A plus grande échelle, le déploiement massif de

pesticides dans l'environnement permettrait de déparasiter les hôtes et animaux réservoirs. Cependant ce n'est pas souhaitable car on risquerait une intoxication de la faune et de la flore présente et le développement de résistance aux molécules actuellement efficaces. Il est donc préférable **d'agir de manière ciblée en traitant directement les hôtes**.

Aux Etats-Unis il existe une spécialité le **Damminex®** disponible dans les magasins de jardinage [12]. Nous n'avons pas d'équivalent en France. Il s'agit de tubes contenant des boules de coton imprégnées de perméthrine (7.4 %) qui sont à déposer dans l'herbe. Lorsque des rongeurs les trouvent, ils s'empressent de les ramasser et les rapportent dans leur terrier afin d'améliorer le confort de leur nids [36]. Ainsi, les tiques présentes sur les rongeurs ou dans leur habitat sont éliminées grâce à cet insecticide de contact. Bien que la perméthrine soit toxique pour le chat, la faible concentration dans ces balles ne semble pas imposer de recommandation particulière pour les propriétaires de félins.

Pour les cervidés, les Américains ont également mis au point une technique appelée « **4poster method** » (Figure 38). Les daims, chevreuils, biches sont traités lorsqu'ils s'arrêtent dans les stations où ils se nourrissent [97]. Pour manger ils sont obligés de passer la tête entre des rouleaux imprégnés d'insecticides (amitraz ou perméthrine). Cela a permis de réduire massivement la population de nymphes *d'Ixodes scapularis* [45].

Figure 38 : Illustration de la technique "4 poster méthod" [97]

En complément de **la lutte chimique** pour les animaux, on utilise parfois **la lutte zootechnique** (élevage hors sol, rotation de pâturage), **la lutte immunogénétique** (sélection de races résistantes), **la lutte par modification de l'environnement** (plantes répulsives), **la lutte biologique** (combinaison phéromones/pesticides), **et la vaccination** [79].

Enfin il est important d'évoquer la **lutte pharmacologique**. Des **vaccins** contre les tiques utilisables chez les animaux existent. Ils font appel à des antigènes de la paroi intestinale.

Ainsi les animaux de rente développent des anticorps qui sont absorbés par la tique en cas de piqûre. Les Ac lèsent la paroi intestinale, perturbant la digestion de sang et la survie de la tique est affectée. Le Tickgard ®, utilisé en Australie sur le bétail, fait appel à l'Ag Bm86 de la paroi interne de la tique *Boophilus microplus.* Puis il existe aussi la spécialité Gavac ® utilisé à Cuba sur les bovins et également Tickgard plus® version plus complète du premier après addition de nouveaux antigènes (Bm91, Bm95, BMA 7, QU13). Malheureusement ces vaccins ne se limitent qu'à une seule espèce pathogène *(Boophilus microplus)* inféodée aux bovins et ne permettent qu'une diminution de la babésiose bovine. Mais d'autres alternatives aux Ag intestinaux sont envisagées, on s'intéresse aux autres Ag internes des tiques, à la production d'inhibiteurs, d'anticoagulants et d'anti-immuno-dépresseurs développés par la tique [53].La perspective de développer un vaccin permettant de lutter contre toutes les tiques est attrayante. Ce serait un moyen économique d'éliminer théoriquement à long terme tous les pathogènes qu'elles transmettent. Mais la réalisation sera coûteuse et l'efficacité probablement incomplète.

Ainsi, diminuer le nombre de tiques et d'hôtes présents est difficile, les deux axes de prophylaxie primaire qui sont ensuite développés sont plus aisés et simples à appliquer dans la vie quotidienne.

1.3 Information du public et protection individuelle

1.3.1 Protection mécanique individuelle [72] [36] [91] [4] [84]

Dans les zones à risque de piqûres de tiques, on recommande aux personnes le port de **vêtements longs et couvrants**. Les travailleurs en forêts peuvent également se munir de **gants**. Le choix doit s'orienter vers des vêtements de **couleur claire** (afin de mieux repérer les tiques qui s'y fixeraient) ayant une **texture souple** (cela rend leur adhésion plus difficile). Le port de **chaussures fermées** (et au mieux de bottes) est également conseillé. Enfin il faut penser à se munir d'un **chapeau** pour les ballades en forêts, méthode efficace pour protéger les enfants souvent victimes de piqûres au niveau de la tête ou de la nuque.

Il est conseillé de **laver les vêtements dès le retour** des activités en plein air et de penser à poser **un filet protecteur** sur le sol lors de camping dans des zones à risque.

Toutes ces méthodes préventives sont efficaces et peu coûteuses et mériteraient d'être plus répandues. Cependant il faut reconnaître qu'il n'est pas toujours aisé d'être autant vêtu en

période estivale et que toutes ces recommandations sont peu esthétiques. De ce fait on peut malheureusement présager d'une faible adhésion des promeneurs, dans le cadre d'activité de loisirs. C'est pourquoi l'utilisation d'une protection chimique peut être intéressante si la protection mécanique est partielle.

1.3.2 **Protection chimique** [52] [86] [88] [72] [67] [69]

Tous les insectes piqueurs sont attirés par un hôte par sensibilisation à différents signaux physiques ou chimiques. Il peut s'agir de la chaleur corporelle, du CO_2 émis, du rythme cardiaque, de la sueur, de la senteur de la peau ou encore de l'odeur des produits cosmétiques utilisés (gel douche, lotion, savon, shampoing...). Pour assurer une protection individuelle vis-à-vis des arthropodes l'utilisation de répulsifs ou insecticides peut être recommandée en complément des conseils vestimentaires énoncés auparavant.

Les répulsifs, ou repellents ou insectifuges, éloignent les arthropodes sans les tuer. Ils provoquent une altération dans le repérage de l'hôte, détournant l'insecte ou l'acarien de sa cible potentielle. Le plus souvent, il s'agit de substances chimiques (appliquées sur la peau, les vêtements ou tout autre surface) et dans de rares cas d'émetteurs d'ondes sonores. **Les insecticides** quant à eux tuent les insectes entrant en contact avec eux.

Actuellement il n'y a pas de système de pharmacovigilance ou de cosmétovigilance pour ces produits qui n'ont ni le statut de médicament ni celui de cosmétique. La législation européenne les a classés en « biocides » et une procédure d'évaluation « type AMM » (autorisation de mise sur le marché) est prévue pour 2009. En attendant, depuis avril 2006 et l'utilisation massive de ces produits pour faire face aux épidémies de chikungunya et de dengue, des fiches de surveillance des effets indésirables ont été mises en place à la demande de la Direction générale de la santé (DGS) [120] [121].

La majorité des études sur les répulsifs porte uniquement sur les moustiques. De plus il faut garder à l'esprit que les tests effectués ne donnent qu'une idée approximative de la protection réelle [19].

Il existe des répulsifs naturels et des répulsifs de synthèse. Le répulsif naturel le plus répandu est le citriodiol. De nombreuses plantes ont également été testées afin d'évaluer leur potentiel répulsif. Sur le marché, des huiles essentielles (HE) sont parfois présentes dans les répulsifs, comme l'huile essentielle de citronnelle, de cèdre, d'eucalyptus, de géranium, de menthe

B.U. MED. GRENOBLE

poivrée, de lemon-grass, de lavande, de rose mary, de pyrèthre, de l'arbre à thé et enfin de soja [19]. Mais comme ces dernières sont très volatiles, leur action est de courte durée.

Dans le commerce des émetteurs de sons et des bracelets imprégnés (de DEET ou de citronnelle) sont également disponibles. Malheureusement ces systèmes n'ont pas fait l'objet d'études probantes sur leur efficacité et les bracelets ont été sanctionnés « d'inefficaces » dans une étude soulignant leur manque d'action au delà de 4 cm du site d'application [35]. Enfin soulignons que la prise quotidienne de vitamine B1 et d'ail n'est pas une méthode efficace pour prévenir les piqûres d'insectes [70] [69].

Actuellement seul le DEET, l'IR 35/35 et le citriodiol on fait leur preuve auprès de l'Affsaps pour repousser les moustiques et sont également recommandés dans la conférence de consensus contre les tiques [86]. Il est important de déterminer les intérêts respectifs de ces molécules.

1.3.2.1 Les molécules naturelles

Toutes les huiles essentielles, de part leur propriété volatile ont un pouvoir répulsif faible, une courte rémanence et peuvent être à l'origine de sensibilisation allergique ou de photosensibilisation. Seul le **Citriodiol (ou PMD ou P-menthone-3,8-diol)**, dont la substance active est un analogue synthétique d'un extrait de feuilles d'eucalyptus, a une efficacité contre les tiques mais de courte durée (Figure 39). Il est recommandé par l'Afssaps seulement après 30 mois à cause de son analogie de structure avec les terpènes d'où un risque de convulsions. Il n'est plus recommandé chez la femme enceinte par absence d'étude dans cette situation [121] [86].

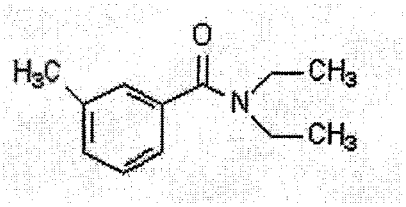
1.3.2.2 Les molécules de synthèse

1.3.2.2.1 DEET ou diethyltoluamide ou diéthylméthylbenzamide [19] [69]

Le répulsif cutané le plus utilisé et le mieux évalué dans le monde semble être le DEET. Il fut découvert et développé par un scientifique du département de l'agriculture des Etats-Unis. Tout d'abord utilisé par l'armée américaine dès 1946 il fut enregistré pour l'utilisation par le public en 1957. Il possède un large spectre d'action puisqu'il protège des moustiques, des mouches, des puces et des tiques [94]. Le mécanisme d'action est essentiellement lié au

blocage de certains récepteurs des insectes utilisés dans la détection de l'hôte. Ainsi le réflexe de piqûre de l'arthropode n'est pas déclenché.

- Formule moléculaire : C12H17NO
- Masse moléculaire : 191.27 g/mol
- Formule chimique :



C'est la référence en répulsif (Figure 39) puisqu'il protège en moyenne durant 4 à 5 heures [86]. L'absorption cutanée du DEET est rapide et de l'ordre de 20 % voire plus. Il a la capacité de pouvoir être stocké dans les tissus gras tels que le tissu adipeux et le SNC [69]. Le DEET peut déclencher des allergies et semble avoir causé, quelquefois et le plus souvent chez des enfants, des troubles cutanés (urticaire, dermite de contact), et des troubles neurologiques (convulsions, ataxie, encéphalopathie) [46].

En France son utilisation est contre indiquée chez l'enfant de moins de 30 mois, chez la femme enceinte et en cas d'antécédents de convulsions [86]. Mais aux USA, le CDC autorise l'utilisation du DEET (concentrations maximum de 30%) dès 2 mois en l'absence d'antécédents de convulsions et dans des conditions normales d'utilisation, les effets indésirables sont rares [120]. Il semble donc non toxique s'il est utilisé de manière appropriée. Les plaintes les plus fréquentes en utilisation courante étant de rares irritations de la peau et des yeux [121]. On conseillera simplement d'éviter l'application de ce répulsif sur le visage ou les mains ainsi que les applications fréquentes et excessives qui pourraient conduire à des complications neurologiques.

La durée de protection est proportionnelle à la concentration du produit en DEET mais elle est maximale pour une concentration de 50% [7]. Donc, il n'est pas nécessaire de commercialiser des produits en contenant plus et les concentrations les plus élevées sont à réserver aux zones à haut risque de piqûres ou aux circonstances environnementales défavorables. Ce répulsif est exclusivement réservé à l'être humain. Il a malheureusement quelques inconvénients : une odeur désagréable, une consistance huileuse et il colle légèrement à la peau. Enfin il faut savoir qu'il ne doit pas être vaporisé sur des vêtements en fibres synthétiques, du cuir, sur le plastique des montres ou les lunettes car il est susceptible de les détériorer [69].

1.3.2.2.2 IR 3535 ou N-butyl, N-acétyl-3ethylaminopropionate ou EBAAP

Depuis les années 1970, il est utilisé en Europe mais il a été approuvé seulement en 1999 aux USA. L'IR 3535 (Figure 39) est un répulsif synthétique, classé dans les biopesticides pour sa ressemblance structurale avec un acide aminé : l'alanine [19]. Il protège durant 4 heures [86] et son efficacité est proche de celle du DEET. Son utilisation est également contre-indiquée chez les nourrissons [86] mais l'IR3535 est le seul utilisable en France chez la femme enceinte. Son innocuité serait plus importante que celle des autres répulsifs [121] et il devrait être conseillé dans ce contexte. Aux USA, en Grande Bretagne et au Canada, le DEET est aussi proposé à la femme enceinte [69].

1.3.2.2.3 KBR 3232 (dérivé de la pypéridine, ou picaridine, ou icaridine ou Bayrepel)

Il est utilisé comme répulsif depuis les années 1990 en Europe (Figure 39). Très peu de données sont disponibles pour ce répulsif, sa tolérance est mal connue. L'OMS l'avait autorisé il y a quelques années au dessus de 12 ans mais actuellement cette molécule n'apparaît pas dans les recommandations de l'Affsaps car le dossier est incomplet, et en cours de réévaluation [121]. La prudence est de rigueur en l'absence de données scientifiques validées.

Citriodiol	DEET	IR 35 35	KBR 32
Mosiguard stick ®	Insect écran adulte spray ® Mouskito tropic spray ® Repel insect spray adulte ®	Cinq sur cinq ®, Moustifluid ®	Insect écran spécial tropique ®

Figure 39 : Exemple de spécialités pour les répulsifs cutanés

1.3.2.3 Conseils généraux pour les répulsifs cutanés

Les répulsifs cutanés doivent être appliqués sur toutes les parties découvertes du corps ou pouvant l'être lors de mouvements. A cause de leur toxicité en cas d'ingestion il faut éviter de les appliquer sur les muqueuses buccales ou oculaires.

La durée de protection d'un répulsif est fonction de la concentration du produit, des conditions climatiques (température extérieure, pluie, vent...), des activités (plage, sport, transpiration ...), elle peut varier de 6 à 12 heures. En général on applique au maximum trois fois par jour le produit [19] avec un renouvellement plus fréquent en cas de bain ou douche. Si une crème solaire est utilisée de manière concomitante, il faut attendre vingt minutes pour apposer le répulsif sinon l'efficacité de l'un et l'autre est diminuée [121] [86].

Il faut être prudent chez les personnes fragiles : nourrisson, femme enceinte, personne allergique en utilisant ce type de produit, la molécule choisie doit avoir la meilleure tolérance et les conditions d'utilisation doivent impérativement être respectées. Aucun répulsif en France n'est recommandé chez les enfants de moins de 30 mois car leur barrière hémato-encéphalique et leur système enzymatique sont encore immatures. Cependant le Haut conseil de santé publique (HCSP) demande d'évaluer la balance bénéfice-risque de chaque situation au regard de l'utilisation des répulsifs aux Etats-Unis.

1.3.2.4 Les répulsifs vestimentaires

Les arthropodes ne se limitent pas aux zones de peau découvertes et 1 piqûre sur 5 se fait à travers les vêtements [122]. Il peut donc être intéressant d'avoir également recours à des répulsifs vestimentaires. Ces produits ont une rémanence importante lorsqu'ils sont absorbés dans les fibres du tissu et s'évaporent lentement. Le coût est moindre, l'emploi plus sécuritaire puisque le contact avec la peau est réduit [120]. Cependant l'imprégnation des vêtements est une technique plutôt réservée aux personnes exposées de manière répétée avec les mêmes vêtements comme les travailleurs en forêts ou lors de séjours prolongés dans des zones à haut risque.

Dans la majorité des cas ce sont des insecticides de la famille des pyrethrinoïdes ou analogues qui sont utilisés. L'OMS en propose sept : la perméthrine, la deltaméthrine, la bifenthrine, la cyfluthrine, la cyperméthrine, l'etofenprox, et la phénothrine [69]. Le dérivé synthétique le plus utilisé étant la perméthrine, c'est le seul que nous détaillerons dans cette thèse.

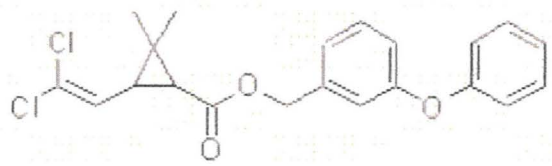
La Perméthrine

Il s'agit d'un pesticide dont la cible est le système nerveux des insectes. Il a un très large spectre d'action puisqu'il est actif contre les mouches, les moustiques, les poux, les puces, les tiques, les araignées, les scorpions, le sarcopte... On le trouve dans de nombreuses spécialités

sous forme de liquide ou spray inodore à vaporiser sur ses vêtements (Figure 40), sur des moustiquaires imprégnées, dans des produits vétérinaires ou de droguerie. Il peut également être utilisé pour les épandages autour des maisons contre les termites ou vaporisé par les pompiers pour détruire les nids de guêpes.

La conférence de consensus sur la maladie de Lyme recommande son utilisation pour lutter contre les tiques. Il s'agit d'un insecticide de contact puisque les tiques qui entrent au contact de la molécule se pelotonnent, tombent et meurent [52]. Une application est efficace plusieurs semaines et résiste à plusieurs lavages.

- Formule moleculaire : C21H20Cl2O3
- Masse moléculaire : 391.3 g/mol
- Odeur : proche de celle du ricin
- Formule chimique :



Il est possible d'utiliser cette molécule chez la femme enceinte. Ce produit n'est pas toxique pour l'homme dans des conditions normales d'utilisation mais étant potentiellement cancérigène il faut toujours rappeler aux utilisateurs qu'il ne doit jamais être appliqué sur la peau [46]. Il est biodégradable et non toxique pour l'environnement. Cependant il faut souligner qu'il est très mal toléré par le chat, chez qui il provoque des convulsions et qu'il est toxique pour les animaux à sang froid. Il faut donc proscrire son utilisation aux côtés de son félin ou de son aquarium.

Figure 40 : Exemple de spécialités contenant de la perméthrine

Insect écran spray répulsif vêtements ® et Moustifluid lotion tissus et vêtements ®

Toutes ces molécules n'étant pas dénuées de toxicité, le respect des conseils d'utilisation est important pour limiter la toxicité et l'acquisition de résistance vis-à-vis de ces produits. Il est donc important que le consommateur lise les étiquettes et que ces produits soient vendus par des professionnels qualifiés (Annexe 7).

1.3.3 Limiter le contact

La meilleure prévention pour cette maladie est d'éviter toute exposition à une piqûre de tique durant la saison à risque que ce soit dans ses activités personnelles / professionnelles ou dans sa vie quotidienne.

L'évitement des zones à risque durant le pic d'activité des nymphes c'est-à-dire **de mai à août** [36] serait une bonne méthode. Cela consisterait à éviter les promenades, les excursions en forêts et les ballades dans les parcs ce qui semble difficile. Donc le mieux est de recommander aux promeneurs **d'emprunter les sentiers de randonnées, de rester au milieu des chemins** (ne pas s'aventurer dans les bosquets ou les broussailles) [84].

Autour des habitations il est également important d'adopter diverses précautions pour limiter le contact avec le vecteur.

Tondre la pelouse régulièrement, éliminer les feuilles mortes, combler les crevasses et les interstices des murs et planchers, ce qui permet d'éviter de créer des habitats potentiels pour les tiques.

Il faut également limiter le contact avec des animaux pouvant être infectés par des tiques. Pour cela il est important de **limiter la nidification des petits rongeurs** aux abords des maisons en clôturant la propriété, en entretenant le jardin, en évitant de nourrir un animal sauvage et penser **à éloigner les mangeoires des oiseaux** de la maison [36].

Avoir des plantes odorantes comme la sauge, le romarin ou la lavande pourrait aider à repousser les tiques puisque cela fonctionne sur d'autres acariens : les aoûtats [79].

Enfin il est indispensable de prendre soin de ses animaux domestiques en les protégeant et en les examinant régulièrement. Il faut savoir que seul le chien, le bovin, le cheval et la chèvre peuvent être affectés par la maladie de Lyme. Actuellement il n'y a pas de cas connu dans la littérature de transmission d'animal à l'homme. Le traitement de l'animal domestique permet d'éviter qu'il ne rapporte des tiques au domicile. Il existe des répulsifs à tiques disponibles

chez les vétérinaires ou dans les officines, nous y reviendrons dans la dernière partie de cette thèse.

1.3.4 L'information du public

Elle est essentielle pour sensibiliser et convaincre de l'importance d'adopter un comportement prophylactique.

Il est primordial que toute personne sache reconnaître une tique. Ensuite une idée du changement morphologique au cours du gorgement permettrait aux personnes piquées d'évaluer le délai d'attachement de la tique selon sa grosseur (Figure 41).

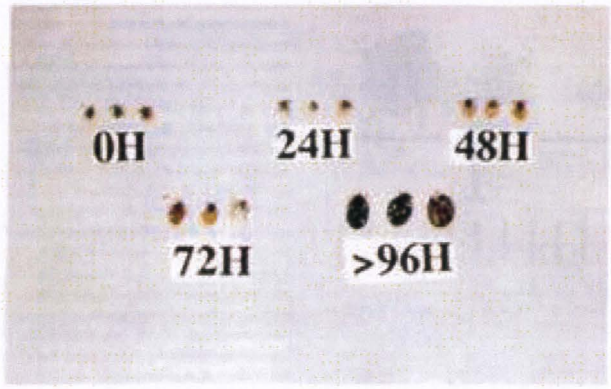


Figure 41 : Changement de morphologie des nymphes *Ixodes scapularis* au cours du gorgement [67]

Il est utile de connaître la période de l'année la plus à risque (avril à octobre), si la région est endémique ou non à la maladie de Lyme (Alsace, Lorraine, Bretagne, Centre, Franche comté), éventuellement le délai d'attachement nécessaire à la transmission des *Borrelia* (24 à 48 heures) et le délai d'incubation (premiers symptômes apparaissent en général 1 à 2 semaines après la piqûre voire quelques jours à 1 mois après l'exposition) [12].

Une brève connaissance de la maladie facilite grandement sa prise en charge par le public. Une éducation bien conduite permettrait d'accroître le nombre de gens ayant un comportement préventif. Une étude effectuée durant l'été 1997, dans une zone près de New York à haut risque de maladie de Lyme, avait pour but d'évaluer le comportement préventif du public. Dans cette zone endémique, quatre paramètres apparaissaient comme accroissant le comportement prophylactique des gens : un contact antérieur avec une piqûre de tique, des antécédents personnels de maladie de Lyme, des amis ou un membre de la famille souffrant de cette pathologie, et l'âge plus élevé. De ce fait la population jeune sans antécédent

personnel ou familial a été proposée comme cible de choix pour de futures campagnes de sensibilisation [36].

Ainsi **identifier une tique, son index de gorgement**, connaître **le taux d'infection dans la zone de contamination, évaluer la durée d'attachement** sont des éléments auxquels le public doit être sensibilisé afin de bien réagir après une piqûre. Et le rôle des professionnels de santé dans cette démarche est indiscutable.

1.4 Un vaccin pour l'homme ?

1.4.1 Rôle d'un vaccin

La vaccination constitue un des contrôles préventifs d'une maladie. De nombreux vaccins commercialisés apportent une immunisation contre des maladies potentiellement mortelles. Plus le risque de contracter la pathologie est fort et plus les symptômes sont sévères, plus l'investissement sera grand pour l'élaboration d'un vaccin. L'acceptation par le public en sera d'autant plus importante. La maladie de Lyme ne remplit pas ces critères. En effet même si sa répartition est cosmopolite, les risques élevés de la contracter sont limités à certaines zones, elle n'est pas fatale, et se traite par antibiothérapie. La transmission interhumaine est négligeable. Le fait que la vaccination d'une personne ne réduit pas le risque pour les autres pourrait être le frein essentiel au premier abord pour l'élaboration d'un vaccin. C'est pour cela qu'il semble important de souligner que cette maladie est bien contrôlée seulement si elle est diagnostiquée et traitée rapidement. Les séquelles potentielles sont non létales mais le confort de vie des patients aux stades chroniques est fortement affecté. C'est pour ces raisons que la vaccination pourrait être un bon moyen prophylactique dans cette pathologie.

1.4.2 Tests : recherche des antigènes candidats les plus efficaces pour la vaccination

Il existe une grande diversité d'espèces de *Borrelia* à laquelle va s'ajouter une variabilité antigénique au sein de chaque espèce.

Les réponses anticorps aux nombreuses protéines de la membrane externe et à la flagelline ont donc été étudiées. Le rôle protecteur des Ac anti-*Borrelia burgdorferi sl* vis-à-vis des antigènes de surface a été exploré sur des modèles animaux. On a comparé des vaccins recombinants de protéines de surface purifiées de type A, B, C. Ils ont induit une réponse

protectrice et le recombinant à base de l'antigène A s'est révélé le plus efficace [64]. Ensuite des études cliniques ont été menées chez l'homme. En 1990, Friedrich *et al.* (USA) et Schaibe (Allemagne) ont montré qu'un titre élevé d'Ac contre l'Ag de surface A protégeait de l'infection à *Borrelia burgdorferi sl* [46]. Le mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Les tiques commencent leur gorgement avant de transmettre les microorganismes puisque la transmission des *Borrelia* requiert un temps d'attachement de 24 heures au minimum aux Etats-Unis. Les Ac dirigés contre l'antigène A, après avoir été ingérés par la tique, semblent pouvoir neutraliser le passage des *Borrelia* de l'intestin vers les glandes salivaires bloquant ainsi l'entrée du spirochète dans l'hôte ce qui évite l'infection [52]. L'Ag A a donc été choisi pour l'élaboration d'un vaccin pour ses propriétés immunogènes, mais cette protéine présente une très grande variabilité inter espèce. La protéine de surface A choisi pour le vaccin étant très proche de celle de la seule espèce présente aux USA (*Borrelia burgdorferi* sensu stricto), le vaccin sera seulement efficace aux Etats-Unis. En Europe trois espèces pathogènes sont présentes (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii, B. afzelli*), l'hétérogénéité des protéines de surface est donc très importante ce qui rend l'élaboration d'un vaccin efficace plus délicate.

1.4.3 Etude clinique

Deux laboratoires se sont intéressés au développement d'un tel vaccin à base de Osp A, il s'agit du laboratoire SmithKline avec le Lymerix® et Pasteur Mérieux avec l'Imulyme®. Les deux ont démontré leur efficacité sur des modèles animaux, leur innocuité sur des volontaires humains et l'intérêt du vaccin en essais cliniques. Le premier a être approuvé fut le Lymerix®. En phase III, après une étude randomisée démontrant son efficacité et sa sécurité, il a été accepté par la Food and Drug Administration (US FDA) le 21 décembre 1998. L'Imulyme® qui était également en phase III n'a pas été présenté pour obtenir la licence pour des raisons de concurrence directe sans avantage particulier [40].

1.4.4 Indication du vaccin aux USA

La maladie de Lyme représente aux USA, 95 % des maladies transmises par les tiques [46]. En 1998 la FDA a licencé le Lymerix ® avec 30 µg d'Ag de surface A recombiné pour **prévenir cette maladie chez les patients de 15 à 70 ans** [46].

Le schéma vaccinal était le suivant : administration intra-musculaire de trois doses de 0.5 ml (soit 30 µg), la deuxième était injectée 1 mois après la première et la troisième 11 mois après la seconde. Il était conseillé de faire la dernière injection quelques semaines avant le début de

la saison à risque (avril) pour que le patient ait un taux suffisant d'Ac contre l'Ag A durant l'été [58].

Ce vaccin n'est pas recommandé en cas de risque faible, ou en cas d'absence de risque d'exposition [96]. Il entre dans le cadre d'une stratégie de prévention uniquement dans les zones endémiques. The Advisory Comitte on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention conseille la vaccination pour les personnes de 15-70 ans, vivant ou visitant, pendant la période estivale, une zone à haut risque ou ayant fréquemment ou de manière prolongée (par leur activité professionnelle ou leurs loisirs) une exposition aux tiques du genre *Ixodes*. Son bénéfice est faible dans les zones à faible risque mais son intérêt est incontestable pour les professionnels exposés ou les sujets vivants dans les zones hyperendémiques.

1.4.5 Efficacité et tolérance

Deux grandes études ont été menées [57] [51] et nous renseignent sur l'efficacité préventive du Lymerix ® et sur sa bonne tolérance.

Elles ont toutes les deux été réalisées sur un échantillon de plus de 10 300 sujets et se situaient dans des zones endémiques de la maladie de Lyme aux USA. Le schéma vaccinal était de trois injections respectivement à 0.1.12 mois de 30 µg d'Osp A purifié *versus* un placebo. La première étude a révélée une efficacité de 49 % la première année et de 76 % la seconde année [57]. Concernant la seconde étude [51] l'efficacité du vaccin a été estimée à 68 % la première année (après 2 doses) et à 92 % la seconde année (après la 3ème injection). Dans les deux études, les effets indésirables retrouvés étaient similaires à tout vaccin, certains locaux de type douleurs et rougeur au point d'injection, d'autres plus généraux comme des myalgies, de la fièvre, survenant dans la semaine suivant la vaccination et s'estompant en quelques jours. La première étude a envisagée la probable efficacité du vaccin sur les infections asymptomatiques à *Borrelia burgdorferi* qui pourrait permettre d'éviter les symptômes tardifs dus à une infection passée inaperçue [57]. Après un recul de 4 ans dans la seconde étude, 60% des sujets n'avaient toujours pas de signes cliniques. Le vaccin s'est donc avéré efficace pour la prévention des manifestations précoces mais il est nécessaire d'effectuer un suivi sur une période supérieure à 4 ans pour s'assurer de l'absence de développement des stades tardifs chez les patients vaccinés [51].

Pour assurer une protection vaccinale sur une période plus importante, il semble nécessaire d'effectuer des rappels dont la périodicité n'est pas encore parfaitement définie. Des rappels tous les 1 à 3 ans en fonction de la croissance des titres d'anticorps de chaque individu [58] pourraient être nécessaires. La dose de rappel devrait être injectée un mois avant le début de la saison des tiques afin de protéger pendant la saison à risque. Malheureusement aucune recommandation officielle n'a été établie sur ces deux points.

La vaccination étant effectuée sur des jeunes adultes et sur des adultes, des études complémentaires chez les enfants seraient souhaitables pour établir l'efficacité et l'innocuité du vaccin dans ce groupe pour trois raisons principales. La première est une incidence assez élevée de la maladie chez les 5-14 ans [43]. La seconde est le fait que seulement la moitié des enfants piqués développent un érythème migrant (souvent piqué à la tête ou au cou, la détection est plus difficile et le premier stade passe inaperçu). La troisième concerne la possibilité de traitement plus restreinte dans ce groupe puisque les tétracyclines sont contre indiquées. Quelques données ont estimées que le Lymerix® était plus immunogène chez l'enfant, avec des titres d'Ac plus élevés et 91 % de séroconversion après deux doses et 100% après trois doses respectivement chez les 4-14 ans et chez les 4-18 ans, ce qui a conduit la FDA a proposer une évaluation du vaccin chez l'enfant [46].

1.4.6 Remise en cause du Lymerix ®

La faible protection vaccinale, l'absence de données chez l'enfant, la difficulté d'assurer un consensus sur la périodicité des rappels, la baisse du comportement préventif augmentant le risque d'infections à d'autres pathologies à tiques, et quelques cas d'arthrites auto-immunes très médiatisées ont contribué à l'image négative du vaccin. De plus le coût est plus élevé que celui d'un traitement par antibiothérapie [40] [59] [51] [46] [37].Le seul critère du maintien de cette pratique vaccinale serait de prouver l'absence de formes tardives de la maladie de Lyme sur une longue période d'observation. Ainsi la vaccination ne reste réservée qu'aux sujets vivants, ou fréquentant de manière prolongée ou répétée dans leurs activités, les zones à haut risque.

Consécutivement à une importante médiatisation d'arthrite auto-immune chez des sujets vaccinés, la FDA a confié au VAERS, qui est chargé depuis sa création en 1990 de surveiller les vaccins, le soin de mener une étude supplémentaire sur le Lymerix ® [40]. En 2001, il a évalué à 1.4 millions le nombre de vaccinés avec 905 cas de réactions limitées à la

vaccination et 59 cas d'arthrites [33] mais l'incidence du nombre d'arthrite est la même que pour les non vaccinés. L'hypothèse d'une éventuelle susceptibilité génétique aux antigènes du vaccin a été faite. Ainsi il a été observé que les personnes possédant un système HLA type DR4 + (génotype HLA-DRB1*0401) avant l'infection par *Borrelia burgdorferi* ont une prédisposition à développer une arthrite chronique résistante aux antibiotiques [46].

En effet un motif de neuf acides aminés est commun à la protéine de membrane externe (OspA) et à un peptide HLFA-1 présent dans les leucocytes humains associés à l'allèle DRB1*0401. Ainsi les Ac produits contre Osp A sont considérés comme des auto-Ac et conduisent à des lésions articulaires [80]. Ces patients produisent un haut taux d'auto-anticorps dans leur liquide synovial [41]. La réaction auto-immune pourrait éventuellement impliquer des lymphocytes T [46].

Le lien de cause à effet est très difficile à démontrer car peu d'individus sont concernés. Cependant, cette nouvelle donnée, implique de ne vacciner que les non porteurs HLA type DR4+. Actuellement cette attitude a été jugée trop couteuse [40].

1.4.7 Retrait du Lymerix ®

Le 31 janvier 2001 la FDA organise une réunion pour parler de l'avenir du vaccin face à la situation de crise (réclamations du public, pression des médias, procès intentés à la firme). Sont présents des conseillers scientifiques de la FDA, des personnes du laboratoire SmithKline, des experts indépendants, des cliniciens, des victimes et des avocats. Le VAERS n'a pas mis en évidence de relation de cause à effet entre vaccination et arthrite, le laboratoire assure qu'il accentue la surveillance de la phase IV, les cliniciens valorisent la baisse du nombre de cas de maladie de Lyme dans la pratique quotidienne, les scientifiques rapportent le rôle de la susceptibilité génétique. En conclusion l'utilisation du vaccin n'est nullement remise en question car le bénéfice s'avère supérieur au risque.

Mais l'effondrement des ventes au cours de l'année 2001 conduit le laboratoire Glaxosmithkline à le retirer du marché le 26 février 2002 uniquement pour des raisons économiques.

Les médias n'ont souligné que les effets néfastes pouvant survenir chez un faible nombre de personnes sans insister sur les bénéfices de la vaccination pour éviter les formes chroniques sévères de la maladie. Tout cela est arrivé dans un contexte où la confiance du public envers

les vaccins était entachée par la remise en question du ROR face à des recrudescences d'autisme et par le retrait du Rotaschield ® (vaccin contre un rotavirus) 14 mois après sa licence pour des risques d'invaginations intestinales.

1.4.8 Avenir

En l'absence de vaccin, l'incidence de la maladie va augmenter. Les médecins traitent les patients avec des antibiotiques, avec un risque d'éventuel développement de résistances.

Bien que la majorité des études ait eu comme cible immunologique l'Ag de surface A, d'autres lipoprotéines sont également testées en tant que candidates potentielles. C'est le cas de deux adhésines : DbpA et BBK32 et de la protéine de surface responsable de la migration du spirochète du tube digestif à la salive de la tique : Osp C. Les combiner toutes les trois dans un même vaccin pourrait être plus efficace que de les utiliser seules ou que les associations de vaccin combinés DpbA/OspC ou OspA/OspC [5]. Cependant à ce jour aucun vaccin contre la maladie de Lyme n'est sur le marché.

Aux Etats –Unis, se repose la question de l'intérêt économique et médical des investissements pour un nouveau vaccin. Glasko Smithkline et Baxter Vaccines semblent convaincus de la possibilité d'un marché avec un investissement important et des essais cliniques en cours[71] [21]. La raison principale étant l'extension de la maladie. Afin d'améliorer la tolérance le nouveau vaccin serait exempt de la partie de molécule déclenchant la réaction auto-immune. Le contrôle de la maladie repose désormais sur l'éducation du public, du personnel de santé, sur l'application des mesures de prévention personnelle, sur la détection rapide des symptômes de la maladie et sur la mise en place d'un traitement antibiotique approprié.

2 La prévention secondaire

Elle repose essentiellement sur la capacité de l'homme à détecter les tiques par un examen minutieux et à les retirer correctement et rapidement. Nous terminerons par la question de l'antibioprophylaxie et du comportement à adapter après une piqûre de tique.

2.1 Auto-inspection [86] [91][88][36][90]

Une grande partie des piqûres de tiques passe inaperçue et 70 % des gens qui développent la maladie de Lyme ne se rappellent pas avoir été piqués [46]. Les tiques se nourrissent de manière indolore en relarguant des substances anesthésiantes et anti-inflammatoires. A cela

s'ajoute le fait qu'elles privilégient les zones où la peau est fine et l'accès difficile et qu'elles sont de petite taille (les nymphes qui sont les plus fréquemment retrouvées sur l'homme mesurent de 1 à 3 mm) ce qui rend leur repérage plus délicat. Il est donc recommandé aux personnes ayant fréquenté une zone à risque **de s'inspecter minutieusement le corps et le cuir chevelu** en rentrant à leur domicile. La **connaissance des sites d'attachement** les plus fréquents permet un examen plus précis. Il s'agit de zones où la peau est fine : aisselle, aine, creux du genou, ceinture, nombril, plis, tête et nuque. Il faut être attentif, savoir à quoi ressemble une tique afin de ne pas croire à une nouvelle tache de rousseur ou à un grain de beauté. Eventuellement, un réexamen le lendemain serait utile. Cette étape d'auto-inspection au retour du travail ou après une promenade est très importante, elle devrait devenir un réflexe pour les gens vivant ou fréquentant de manière répétée les zones à risque. La détection précoce permet un retrait rapide de la tique et évite la transmission de la maladie. Cette méthode peu coûteuse et à la portée de tous s'avère réellement efficace [125].

2.2 Modalités de retrait

Le **retrait d'une tique doit se faire au plus tôt** si possible dans les 24 à 48 h suivant la piqûre [4]. Plus la durée de fixation est longue et plus le risque de transmission du spirochète augmente. La transmission des *Borrelia* nécessite un contact d'au minimum 24 heures aux USA et après 72 heures d'attachement la probabilité d'infection est maximale. Des études ont montré que plus de 96 % des gens qui ont découvert et arraché *Ixodes scapularis* à temps (dans les 72 heures) sont restés indemnes de la maladie de Lyme dans les régions de fortes endémies [67]. Or en Europe on retrouve plus fréquemment *B. afzelli* que *B. burgdorferi* sensu stricto et il semblerait que la transmission de la première soit plus rapide que la seconde d'où un risque de transmission encore plus précoce [86].

Pour retirer une tique **il ne faut pas « l'endormir » au préalable**, contrairement à la pensée populaire, **en appliquant des substances chimiques** telles que de l'éther, de l'alcool, de la vaseline, du vernis à ongles ou tout autre produit. Leur application risque de faire régurgiter la tique et d'accélérer le passage des agents pathogènes [90]. Il ne faut pas non plus utiliser une allumette ou une cigarette, d'une part il existe un risque de brûlure et d'autre part la chaleur n'a aucun effet destructeur et pourrait là encore accélérer le phénomène de régurgitation. Enfin il ne faut jamais percer une tique avec une aiguille ou anesthésier au préalable avec de la lidocaïne la zone de piqûre [4]. Le retrait d'une tique n'est pas douloureux.

Il est recommandé de se **munir de gants**. Les manipulations à mains nues présentent un risque car les liquides de la tique peuvent être porteurs d'agents infectieux qui peuvent pénétrer dans d'éventuelles lésions cutanées du manipulateur [72].

Actuellement l'outil le plus adapté est le **crochet « tire tique »** (Figure 42) qui permet une préhension du corps sans compression et un retrait aisé par rotation de la totalité de la tique en quelques secondes. Il s'agit d'un crochet en matière plastique (polyoxyméthylène), réutilisable indéfiniment après simple désinfection à l'alcool à 90°. Deux tailles sont disponibles afin de permettre au manipulateur de choisir la plus adaptée au stade de la tique en cause. En France ils sont disponibles dans les cliniques et cabinets vétérinaires [123] sous le nom de crochet O'TOM®, dans les officines sous l'appellation TIRE-TIC®, et éventuellement dans des animaleries ou chez les toiletteurs en tant que crochet O'TOM ®, ou TICK-TWISTER ®.

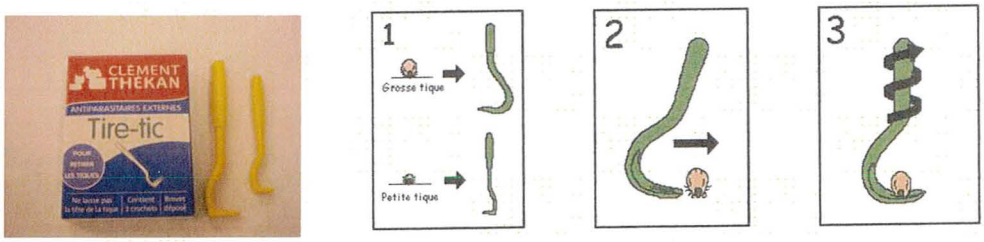


Figure 42 : (gauche) Tire-tic® disponible à l'officine, (droite) illustration de la technique d'utilisation

On peut également utiliser **une pince à épiler** ou une **pince à bout arrondi** en tirant d'un mouvement constant vers le haut, sans secousses. Mais cette technique comporte plus de risque de contamination. En effet avec une pince à épiler on comprime le tube digestif de la tique et il y a reflux salivaire lors du retrait et transmission possible de *Borrelia*. De plus le rostre de la tique qui est solidement ancré dans la peau casse souvent si on enlève la tique (avec la pince à épiler) alors qu'il s'extrait plus facilement par rotation (avec le tire tique).

Il est important d'enlever l'intégralité de la tique. Si une partie des pièces buccales reste, dans le meilleur des cas une élimination spontanée peut avoir lieu mais la présence de ce corps étranger peut générer des irritations et peut être à l'origine d'un granulome inflammatoire.

Après le retrait **le manipulateur doit se laver les mains** à l'eau et au savon et **désinfecter la zone de piqûre**. La **tique retirée** pourra être conservée dans un pot empli d'eau alcoolisée ou

savonneuse au vu d'une identification ultérieure. Mais il est cependant rare que les victimes des morsures pensent à conserver les tiques pour une identification.

En annexe 9 se trouve un résumé illustré sous forme de fiche explicative du retrait d'une tique.

Il est important que la personne **consigne dans son agenda la date de la piqûre** afin d'orienter le diagnostic du médecin si un jour des symptômes évoquant la maladie apparaissent.

3 Conduite à tenir après une piqûre. Place de l'antibioprophylaxie

Il n'est pas recommandé de donner un traitement prophylactique après une morsure de tique. En revanche, il faut que **les personnes piquées restent vigilantes les semaines qui suivent** et pensent à **consulter rapidement un médecin** en cas d'apparition d'une **auréole rouge extensive** ou d'un **état pseudo grippal**.

3.1 Cas particuliers

En zone d'endémie à haut risque de contamination (infestation massive, fort taux d'infestation ...) l'antibioprophylaxie peut être discutée notamment dans les trois groupes à risque suivant : la femme enceinte, l'immunodéprimé, le jeune enfant [86].

3.1.1 La femme enceinte [86]

Du fait du risque théorique de passage trans-placentaire des *Borrelia*, même en l'absence de toute atteinte fœtale caractérisée d'origine infectieuse ou immunitaire, une antibioprophylaxie peut être proposée en cas de piqûre pendant la grossesse. La décision se fait au cas par cas, car le risque est faible et souvent le traitement n'est proposé que dans les zones endémiques, en cas de piqûres multiples, ou d'attachement supérieur à 48 heures. Le traitement préventif envisageable est le suivant : Amoxicilline 750 mg à 3 g par jour pendant 10 à 14 jours.

3.1.2 Le jeune enfant [86]

Une antibioprophylaxie peut être décidée par précaution dans certains cas et comme on ne peut pas utiliser de cyclines chez l'enfant de moins de 8 ans, le traitement par amoxicilline *per os* est entrepris à raison de 50 mg/kg/j pendant 10 jours.

3.1.3 L'immunodéprimé [86]

En cas de piqûre d'un sujet immunodéprimé (greffe, patient atteint du VIH), il y a un risque en théorie plus important de dissémination des *Borrelia* en cas d'infestation. Ces sujets seront suivis plus attentivement (examen clinique, interrogatoire complet) et si une antibioprophylaxie est décidée, deux antibiotiques peuvent être préconisés soit la doxycycline *per os* en monodose à 200 mg soit l'amoxicilline *pers os* à raison de 3g par jour pendant 10 à 21 jours selon l'état immunitaire du patient.

3.2 Antibioprophylaxie

Aux USA, une antibiothérapie précoce est parfois donnée en dehors des groupes à risque. Elle peut faire appel à un traitement par antibiotiques (pénicilline, amoxicilline, doxycycline) de courte durée ou à une monodose de doxycycline. Le traitement curatif précoce n'a pas montré de réel bénéfice [86] contrairement à l'utilisation d'une dose unique *per os* de doxycycline de 200 mg administrée dans les 72 heures suivant une piqûre. En 2001, l'intérêt de cette seconde pratique a été démontré dans une étude en double aveugle versus placebo après piqûres *d'Ixodes scapularis* [38] alors que d'autres études portant sur un nombre plus restreint de patients n'avaient pas conclu jusque là à une efficacité thérapeutique. La surveillance bien que complète était malheureusement de courte durée (3 à 6 semaines) et se basait sur l'interrogatoire des patients, un examen clinique, une sérologie et des mises en culture. Le critère clinique principal était l'apparition ou non d'un érythème migrant et l'efficacité a été estimée au mieux à 87 %. Le seul inconvénient du traitement était l'apparition fréquente de nausées et vomissements qui peuvent être réduits en ingérant la cycline au cours du repas. Cette étude jugée peu convaincante n'a pas conduit à des modifications des conduites thérapeutiques aux USA. Tout d'abord parce que l'étude s'est déroulée en zone hyperendémique, qu'elle excluait les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes. Ensuite, les modifications des pratiques ne peuvent s'envisager qu'après une étude du coût car en zone hyperendémique il faudrait traiter préventivement quarante personnes pour éviter un cas avéré [38]. Les cliniciens prônent donc toujours aux USA l'éducation du patient, l'observation et la surveillance clinique post piqûre et réservent l'instauration des antibiotiques uniquement en cas de suspicion forte de borréliose de Lyme. Seules les piqûres multiples en zones hyperendémiques avec tique gorgée pourraient éventuellement justifier d'une prophylaxie.

Après 2003 le consensus suivant a été proposé : doxycycline monodose donnée aux adultes vivant dans des zones endémiques, uniquement dans les 72 heures après une piqûre par *Ixodes scapularis*, si elle s'est gorgée entre 36 et 72 heures. Par contre si l'attachement est inférieur à 36 heures, ou si le retrait date de plus de 72 heures ou si le patient est un enfant l'antibioprophylaxie n'est pas proposée [24]. Donc une monodose de doxycycline est une alternative aux USA mais en France, où le vecteur est différent les conduites thérapeutiques ne sont pas superposables. De plus des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le bénéfice sur les signes cliniques neurologiques et articulaires de la phase chronique.

Le choix d'une cycline, antibiotique à large spectre, de faible coût, est une proposition intéressante pour les zones à haut risque de piqûres de tiques dans le cadre d'une antibioprophylaxie. Souvent dans ces régions les co-infections sont observées et en France de nombreuses maladies infectieuses transmises par les tiques sont sensibles aux cyclines : l'anaplasmose granulocytaire humaine, les rickettsioses, la tularémie, et la fièvre Q [103]. De plus un syndrome grippal estival dans des zones boisées humides peut également être dû à des zoonoses liées aux rongeurs (sodoku, leptospirose, streptobacillose) et même si les cyclines ne représentent pas le traitement de premier choix l'instauration de cet antibiotique n'est pas préjudiciable.

Cependant, une antibiothérapie probabiliste perturbe le diagnostic de certitude, risque de ne pas être parfaitement adaptée en terme de durée de traitement et de dosage, peut masquer d'autres pathologies et rend difficile la déclaration de maladie professionnelle. Dans tous les cas, l'antibioprophylaxie même si elle est possible ne doit pas être systématique. Comme le souligne la conférence de consensus sur la maladie de Lyme elle n'est réservée qu'aux cas particuliers. Une discussion est nécessaire pour identifier la zone géographique et donc le risque endémique, le nombre de piqûres et la durée d'attachement de la tique.

La maladie de Lyme devrait être mieux connue du grand public en France. Une meilleure connaissance de la pathologie, des signes cliniques et des risques inciterait à une attitude préventive plus adaptée. La protection vis-à-vis des morsures de tiques dans la maladie de Lyme est aussi efficace pour lutter contre d'autres agents infectieux dont les tiques sont les vecteurs.

La sensibilisation du public passe par la mise en place d'une meilleure communication parfaitement maîtrisée autour de cette maladie (presse, média, affiche d'information mis en place par les municipalités, intervention des professionnels de santé...). La mise en place d'un réseau des différents professionnels impliqués à divers titres dans cette pathologie a abouti en 2006, à une conférence de consensus spécifiant les méthodes du diagnostic, le protocole de traitement et la prise en charge du patient. Le pharmacien de part sa compétence, sa proximité, sa disponibilité, son écoute semble être un relais indispensable pour sensibiliser la population générale à cette maladie.

PARTIE 4 :

IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA STRATEGIE DE COMMUNICATION PREVENTIVE ET DANS L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE LA MALADIE DE LYME OU APRES PIQURE DE TIQUE

Malgré une implantation importante sur notre territoire, la maladie de Lyme reste peu connue. Afin de limiter son extension en France, une meilleure connaissance de cette pathologie est nécessaire pour les professionnels de santé comme pour les particuliers. Les tiques sont présentes sur l'ensemble du territoire français à l'exception de la bordure méditerranéenne mais l'information est inégalement répartie, et concerne généralement les zones les plus exposées du Nord de la France. La sensibilisation de la totalité de la population aux mesures de prévention et leur application permettraient de diminuer la fréquence de la maladie.

1 Importance de l'information

Le corps de santé doit en priorité être informé car c'est lui qui détecte, diagnostique, prend en charge la maladie. Il peut également faire remonter les informations aux autorités sanitaires (DDASS, InVs) et a la capacité d'enseigner les mesures de prévention. La formation de l'ensemble des médecins permet une orientation diagnostique rapide en évitant la confusion avec d'autres pathologies (SEP, lupus, fatigue chronique, fibromyalgie ...) et le choix d'une thérapie adaptée au stade de la maladie. Il ne faut pas seulement impliquer les généralistes, les dermatologues, les rhumatologues, et les neurologues dans cette démarche d'information mais l'ensemble des professionnels de santé et notamment les pharmaciens et les vétérinaires qui sont souvent les premiers contactés pour le retrait d'une tique et l'attitude à adopter après la morsure respectivement sur un homme ou sur un animal. Cette information peut se faire via l'informatique, via des publications d'articles dans la presse écrite professionnelle ou par envoi direct de bulletins épidémiologiques ou de plaquettes informatives des autorités de santé. La conférence de consensus de 2006 a permis d'harmoniser la prise en charge et surtout les modalités de diagnostic et de traitement de la maladie de Lyme.

L'information doit également être dispensée au public. La communication autour de cette maladie peut être assurée par la presse, les médias, les municipalités, les médecins du travail, les entreprises forestières des zones à risque, et les professionnels de santé les plus proches de la population : médecins traitants, pharmaciens et vétérinaires.

2 Le pharmacien, un relais indispensable dans la stratégie de sensibilisation

Le pharmacien d'officine est un professionnel compétent bien placé pour familiariser les patients à cette maladie. Il est facilement accessible, disponible et à l'écoute des patients. C'est souvent le premier contacté pour un conseil devant un érythème suspect ou pour une tique à enlever. Il a également un rôle à jouer dans l'accompagnement du patient atteint de la maladie de Lyme.

Le pharmacien connaît sa clientèle et peut identifier un patient comme appartenant à la catégorie à risque, **son rôle est de le sensibiliser aux risques de maladies vectorielles à tiques, de donner des conseils de prévention, d'expliquer les modalités de retrait d'une tique et de proposer l'achat d'un crochet Tire-tic ®.**

Une autre demande à laquelle le pharmacien se doit d'être attentif est la **constitution d'une trousse de voyage**. Il doit à chaque fois s'enquérir du type de voyageurs, de la destination, de la durée et des conditions de séjour, sans oublier les activités envisagées. Ainsi il peut au besoin proposer une trousse personnalisée contenant un Tire-tic ®, un antiseptique, des gants, un répulsif, aux personnes envisageant une excursion touristique en région boisée, et leur parler des maladies vectorielles à tiques, et éventuellement du seul vaccin protégeant de l'une d'entre elles : le Ticovac® actif contre l'encéphalite à tiques.

A son comptoir, le pharmacien est souvent amené à répondre à des questions du quotidien qui préoccupent ses patients. Celles concernant la maladie de Lyme ne sont abordées qu'après diagnostic médical de la pathologie et mise en place du traitement antibiotique, car c'est une maladie encore peu connue. En revanche, les demandes de conseils portent essentiellement sur le retrait d'une tique, la protection d'un animal familier, ou la connaissance des risques après les piqûres. Le pharmacien peut également être consulté pour un conseil cutané et en cas de demande d'un produit pour aider à faire disparaître une tâche rouge qui grandit et s'éclaircit au centre, il doit toujours avoir à l'esprit la probabilité d'un ECM. Il doit alors questionner le patient et en cas de suspicion de piqûre de tique, l'orienter vers un médecin. Il est donc important que le pharmacien connaisse la maladie de Lyme et les principales généralités sur les tiques.

3 Questions de comptoir

J'ai élaboré un ensemble de **questions de comptoir** pouvant être posées au pharmacien, avec des réponses courtes à donner au patient et une synthèse des connaissances à l'usage de l'officinal.

Le but étant de synthétiser l'essentiel à retenir sur la maladie de Lyme pour la pratique au quotidien de notre métier à partir des recherches effectuées pour cette thèse.

Nous verrons tout d'abord les questions concernant les tiques, puis celles en rapport avec la maladie et enfin celles relatives aux animaux.

QUESTIONS DE COMPTOIR : Généralités sur les tiques

1. Qu'est ce qu'une tique ?

«La tique est un acarien, parasite à tous les stades de son évolution : larve, nymphe, adulte. Un repas sanguin lui permet de passer d'un stade à l'autre et à cette occasion la tique peut transmettre des maladies à l'homme ou à l'animal. »

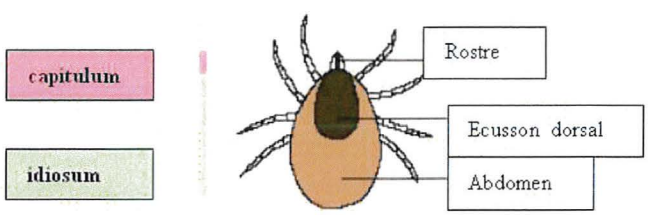
On distingue trois familles de tiques : les *Ixodidae* (tiques dures), les *Argasidae* (tiques molles) et les *Nuttaliellidae* avec 1 seul représentant. Voici un tableau récapitulatif pour rappeler les caractéristiques différenciant les deux principales familles :

Tiques dures	Tiques molles
• Tégument sclérifié • Rostre face dorsale • Acinis • Pattes avec griffe et pulville adhésive • Dimorphisme sexuel • Petite taille • Exophile, mode de vie sauvage • Activité diurne • Repas sanguin long et unique • Repas uniquement si changement de stade • Nombreux hôtes • Trois stades : adulte, nymphe, larve • Une seule ponte pour la femelle 	• Tégument mou • Rostre face ventrale • Glandes coxales • Pattes avec griffe • Pas de dimorphisme sexuel • Grande taille • Endophile, mode de vie casanier • Activité nocturne • Repas sanguins courts et répétés • Nombreux repas au cours de leur vie • Nombre d'hôtes plus restreint • Plusieurs stases nymphales • Plusieurs pontes pour la femelle

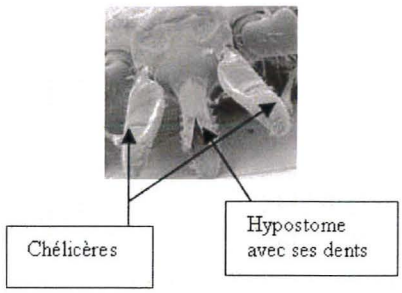
2. A quoi ressemble une tique ?

« Une tique a un corps ovale, applati à jeûn et bombé une fois gorgé de sang. Elle possède en général huit pattes noirâtres, à l'exception des larves qui n'en ont que six. Une tique est difficile à détecter à cause de sa petite taille : la larve mesure environ 1 mm, la nymphe 1 à 2 mm et l'adulte entre 3 et 4 mm. »

Le corps d'une tique se décompose en deux parties : le capitulum et l'idiosome. Les pièces buccales (ou rostre) lui servent à effectuer son repas sur l'hôte, elles se composent des chélicères pour dilacérer la peau et de l'hypostome avec ses dents pour se fixer.



Tique schématisée



Zoom sur le rostre

Exemple de larve, nymphe, adultes mâle et femelle d'*Ixodes ricinus*

3. Quelles sont les espèces de tiques en France responsables des plus fréquentes maladies ?

« En France les tiques les plus fréquemment retrouvées sont chez les tiques molles du genre *Argas* et *Ornithodoros* et chez les tiques dures du genre *Ixodes, Dermacentor* et *Rhipicephalus*.»

Genre *Dermacentor*

Genre *Rhipicephalus* gorgé ou non

Genre *Ixodes* gorgé ou non

Genre *Argas*

Genre *Ornithodoros* gorgé ou non

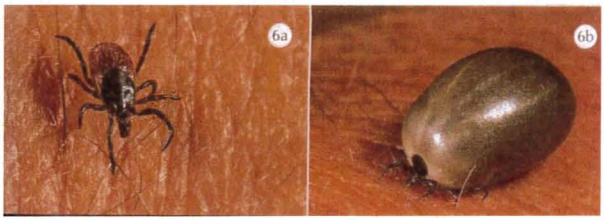
[126] [103] [83]

4. Quelle est l'espèce la plus dangereuse pour l'homme en France?

« En France l'espèce la plus communément retrouvée sur l'homme se nomme Ixodes ricinus. »

Comment la reconnaître ?

« L'adulte a un corps ovale plutôt aplati et il mesure environ 3 à 4 mm. Il possède quatre paires de pattes noirâtres. L'abdomen est brun –roux, il n'est visible que chez la femelle car son écusson dorsal contrairement à celui du mâle ne recouvre qu'une partie de son corps. Lors de son repas sur l'hôte, on observe un changement de couleur. Une fois gorgée de sang, il est teint en gris. »



Changement de couleur de la femelle *Ixodes ricinus* lors de son gorgement

Où la trouve t'on ?

« Ixodes ricinus vit à des températures comprises entre 7 et 25°C. Ses milieux de prédilection sont les terrains boisés et humides, les feuilles mortes et les broussailles. Elle est présente dans de nombreux pays d'Europe et on la trouve sur la quasi-totalité du territoire français, à l'exception des zones méditerranéennes trop sèches et des hautes altitudes. Les régions les plus touchées sont l'Alsace, le Limousin, la Lorraine, la Bretagne, la Sarthe, la Meuse et le Centre. »

Elle a une répartition vaste en Europe comme le montre la carte ci-dessous :

[104]

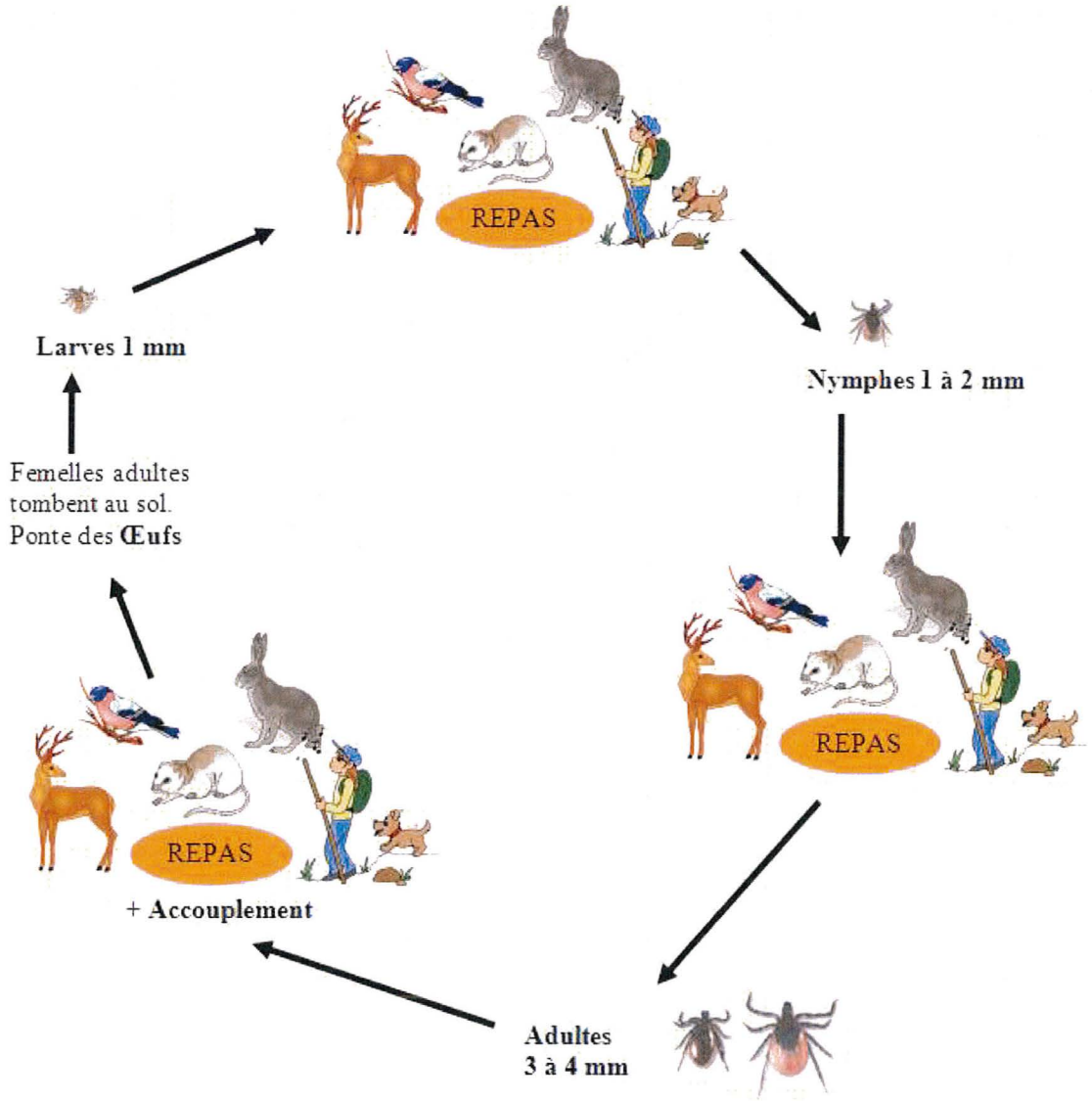
Quelle est la période la plus à risque de morsure ?

« Le risque existe d'avril à octobre, mais il est cependant plus faible durant l'été. »

Les piqûres au printemps sont causées par les nymphes actives alors que les piqûres d'automne sont dues aux adultes femelles.

Rappel de son cycle :

Elle vit de 2 à 6 ans. A chacun des trois stades de son développement, elle prend un unique repas sanguin qui lui permet de passer au stade suivant.



5. Une piqûre de tique est-ce dangereux ?

« Oui, durant son repas sanguin la tique est capable de transmettre de nombreux pathogènes tels que des bactéries, des virus, des protozoaires, ainsi que des toxines. Cet acarien est responsable entre autres de la maladie de Lyme, de l'encéphalite à tique et de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. »

Principales bactérioses	Principales viroses	Les principales Protozooses
▪ La maladie de lyme ▪ La tularémie ▪ Les rickettsioses ➢ HGE ➢ HME ➢ la fièvre Q ➢ la bartonellose ➢ la fièvre boutonneuse méditerranéenne ➢ La fièvre pourpée des Montagnes rocheuses ➢ La fièvre africaine à tique	▪ Encéphalite européenne à tique ▪ Encéphalite vernoestivale russe ▪ Viroses neuropathogène ▪ Encéphalite de Powasan ▪ Fièvre à tique du Colorado	▪ la Babesiose

6. Est-ce que les piqûres des stades immatures (larves et nymphes) sont moins dangereuses?

« Non, tous les stades se nourrissent et une larve ou une nymphe si elle est infectée est autant capable qu'un adulte de transmettre un pathogène. »

7. J'ai trouvé une tique sur moi, que dois je faire ? J'attends qu'elle tombe ou je l'enlève ?

« Il faut retirer la tique le plus tôt possible. Plus la durée de fixation est longue et plus le risque de transmission d'un pathogène est important. Les bactéries sont en général transmises plus vite que les virus. On recommande un retrait de la tique dans les 24 heures. Après 72 heures d'attachement le taux de transmission est de 100% et le risque est maximal. »

8. Une tique tombée toute seule est-ce moins dangereux que celle qui s'accroche ?

« Non bien au contraire, une tique qui tombe toute seule est une tique qui a terminé son gorgement. Au cours de son repas, si elle était infectée, elle a eu tout le temps nécessaire de transmettre le ou les pathogènes qu'elle contenait. »

Il est souhaitable d'avoir une idée du changement morphologique de la tique au cours de son repas, afin de pouvoir, lorsqu'on en découvre une, estimer son degré de réplétion et donc son délai de fixation.

9. Comment enlever la tique ?

« Il ne faut rien appliquer au préalable sur la tique pour l'endormir (éther, vaseline, alcool), vous risqueriez de la faire régurgiter et donc d'accélérer la transmission des éventuels pathogènes présents. Munissez vous de gants si vous en avez et retirez la à l'aide de ce tir-tic®. Prenez le crochet le mieux adapté à sa taille, passez le sur le côté et soulevez légèrement. Puis tourner lentement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre en veillant à ne pas la casser. En quelques secondes (2 ou 3 tours) la tique est retirée. Lavez vous les mains et désinfectez la zone de piqûre à l'aide de cet antiseptique. »

10. <u>Que conseillez vous pour éviter les piqûres de tiques ?</u>

« Une bonne partie de la prévention réside sur des mesures simples de protection personnelle à mettre en œuvre dans votre quotidien auxquelles s'ajoute la protection chimique apportée par des insecticides ou des répulsifs. »

« Dans la mesure du possible il faut éviter les excursions en foret durant les périodes à risque, bien rester sur les chemins tracés des sentiers et ne pas approcher les animaux sauvages. »

« Pour vos excursions le port de vêtements couvrants de couleur claire, de chapeau, et de chaussures fermées (au mieux de bottes) est vivement recommandé afin de laisser le moins possible de zones découvertes sur votre corps. »

« Je vous conseille également l'utilisation de ce répulsif cutané et en cas d'exposition répétées (militaires, travailleurs en foret,…) de ce répulsif vestimentaire. »

« Au retour de vos promenades ou de votre travail dans une zone à risque de piqûres, pensez à inspecter minutieusement votre corps, surtout au niveau des plis, du creux poplité, des aisselles. Renouvelez l'opération le lendemain afin de vous assurer qu'une tique ne vous a pas échappé la veille. »

« Entretenez vos jardins : tondez la pelouse, ramassez les feuilles mortes, et éloignez les mangeoires à oiseaux. Cela permet d'éviter la prolifération de tique à proximité de votre propriété. Inspectez et traiter vos animaux de compagnie afin de leur éviter une maladie et qu'ils ne rapportent des tiques à l'intérieur de votre domicile. »

<u>Voici un moyen mnémotechnique pour retenir les 5 points du comportement prophylactique :</u>

Tenue vestimentaire adaptée
Inspection minutieuse de son corps
Qualité de la prévention pour son animal domestique
Utilisation de répulsif cutanés et / ou vestimentaires
Eviter au maximum les zones à risque
Soigner l'entretien de son jardin

A l'officine le pharmacien dispose d'un grand nombre de répulsifs. Son conseil pour lutter contre les tiques doit suivre les recommandations de la conférence de consensus sur la maladie de Lyme. Pour le répulsif cutané il peut proposer un repelent à base de citriodiol, ou de DEET ou de IR 35/35 et pour le répulsif vestimentaire un produit à base de perméthrine. Son choix est fonction de l'âge et du statut du patient.

Ci-après un tableau récapitulatif des possibilités de répulsifs cutanées en fonction de l'âge.

Pour qui ?	Principe actif	Concentrations recommandées par l'Afssaps
< 30 mois	Aucun n'est recommandé, balance bénéfice-risque à évaluer	
Enfant de 30 Mois à 12 Ans	Citriodiol *	20 à 50 %
	IR 3535	20 à 35 %
	DEET *	20 à 35 %
Enfant de plus de 12 ans et adultes	Citriodiol *	20 à 50 %
	IR 3535	20 à 35 %
	DEET *	20 à 50 %
Femme enceinte	IR 3535	20 à 30 %

* Ne pas utiliser si antécédents de convulsions

Rappel des sites préférentiels des piqûres :
Ce sont en général des régions bien vascularisées où la peau est fine et la fixation discrète.

- zones axillaires
- zones inguinales
- creux poplité
- abdomen et dos
- pied
- tête (pour l'enfant)

Zones de prédilection chez l'homme pour les tiques

11. Doit-on consulter un médecin après une piqûre de tique ?

« Non, il n'est pas nécessaire de consulter un médecin après une piqûre de tique sauf s'il s'agit d'une femme enceinte, d'un jeune enfant, d'un sujet immunodéprimé ou si on est en présence de piqûres multiples. »

« Notez bien la date et le site de la piqûre sur un agenda ».

« Durant le mois suivant surveillez l'éventuelle apparition d'une éruption cutannée rouge extensive ou de symptômes grippaux. S'ils surviennent prenez rendez vous chez le médecin. »

Consulter également le médecin en cas d'apparition même tardive de douleurs musculaires, inflammatoires au niveau des articulations (genou, poignet), de fatigue ou de troubles visuels ou cardiaques.

12. Un traitement prophylactique antibiotique est-il systématique après une piqûre ?

« Non, la mise en place d'un traitement antibiotique n'est pas automatique après une piqûre car toutes les tiques ne sont pas porteuses de pathogènes. C'est en général l'apparition d'une auréole rouge extensive qui oriente vers le diagnostic de maladie de Lyme et engage le traitement antibiotique. »

QUESTIONS DE COMPTOIR : La maladie de Lyme

1. **Mon médecin m'a diagnostiqué la maladie de Lyme. Il m'a dit que cela était consécutif à une piqûre de tique. Pouvez-vous m'expliquer en quelques mots.**

« La maladie de Lyme est une zoonose c'est-à-dire une maladie animale transmise à l'homme par une tique infectée. Cette dernière lorsqu'elle vous a piqué vous a transmis une bactérie pathogène du genre Borrelia responsable du développement de la maladie. »

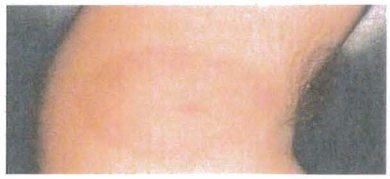
2. **Pourquoi s'appelle-t-elle maladie de Lyme ?**

« Une épidémie d'arthrite juvénile a eu lieu en 1976 à Old Lyme (ville du Connecticut, aux Etats-Unis). Comme se sont les premiers cas qui ont été attribués à cette maladie transmise par les tiques on a donné le nom du comté à la borréliose. »

3. **Le médecin m'a dit que j'avais un érythème chronique migrant (ECM) caractéristique, qu'est ce que c'est ? est ce que ça va disparaître ?**

« Il s'agit d'une éruption rouge, inflammatoire et arrondie qui est centrée sur la piqûre. Elle s'étend progressivement avec son centre qui s'éclaircit. Elle mesure en générale de 5 à 15 cm et peut atteindre 30 cm. Ne vous inquiétez pas elle disparaît spontanément avec ou sans traitement en quelques semaines. Il faut cependant savoir que sa disparition n'est pas synonyme de guérison. »

Exemple d'ECM au niveau de l'aisselle d'un homme:



4. **On m'a parlé de trois stades pour cette maladie, quels sont-ils ?**

« En absence de traitement la maladie évolue en trois phases :
Le stade primaire de la maladie est caractérisé par une rougeur cutanée extensive accompagnée ou non d'un syndrome grippal de type douleur musculaire, fièvre, fatigue et maux de tête.
Le stade secondaire correspond à une dissémination de la bactérie dans votre organisme et se manifeste par des symptômes diverses : cutanés, articulaires, neurologiques voire plus rarement cardiaques ou ophtalmiques.
Le stade tertiaire marque quant à lui une évolution vers la chronicité et on est en présence de symptômes beaucoup plus marqués et graves. »

5. **Pourquoi y a-t-il des différences cliniques selon les pays ?**

« La bactérie responsable de la maladie appartient au groupe Borrelia burgdorferi sl. Il existe dans le monde beaucoup de souches différentes et c'est cette diversité qui explique les symptômes cliniques différents selon les pays. »

En Europe, *B. Burgdorferi* sensu stricto, *B.garinii*, *B.afzelli*, *B. spielmani* sont présentes.

6. Quel est le pronostic de cette maladie ?

« Un diagnostic précose et un traitement adapté assure en général une guérison »

L'évolution vers la chronicité est rare si le diagnostic et la mise en place du traitement ont été fait rapidement. Souvent ce sont les piqûres passées inaperçues avec des symptômes apparus tardivement qui ont un moins bon pronostic. Comme la maladie a été prise à un stade avancé, on s'oriente alors vers un tableau clinique différent (parkinson, arthrite, sclérose en plaque ...). Mais l'issue est rarement mortelle, on assiste plutôt à une altération de la qualité de vie à cause de symptômes invalidants.

7. Questions autour du diagnostic :

- Pourquoi le médecin ne m'a pas prescrit de sérologie alors qu'il suspecte une maladie de Lyme à cause de cette rougeur cutannée sur mon ventre ?

« Cette manifestation est quasi spécifique de la maladie de Lyme. Votre médecin doit mettre rapidement en place le traitement, il n'a pas besoin d'examen biologique complémentaire. »

Un érythème migrant de diamètre supérieur à 5 cm est pathognomique de la maladie de Lyme. En phase primaire, la sérologie est un examen très peu sensible puisqu'elle n'est positive que dans la moitié des cas, le diagnostic repose sur l'anamnèse et la clinique.
L'examen sérologique n'a d'intérêt que dans les phases secondaire et tertiaire en cas de suspicion forte de maladie de Lyme (signes cliniques, contexte évocateur de piqûre, zone d'endémie, activité à risque).

- Que signifie tests sérologiques IgG-IgM ?

« Ce sont des tests qui permettent de détecter les anticorps que votre organisme produit face à une infection. Ils sont le signe que votre système immunitaire se défend contre une maladie. Il faut savoir que les IgM apparaissent avant les IgG. »

En absence de traitement au stade précoce de la maladie on a seulement les IgM qui sont positives, au stade disséminé précoce on retrouve les IgG et les IgM et le stade tardif est caractérisé par des IgG très élevées.

- Quand les sérologies deviennent-elles positives ?

« Elles se positivent au bout de 4 à 6 semaines après une piqûre. Donc en cas de suspicion clinique de la maladie mais devant un test négatif on peut redemander un contrôle un mois après pour voir l'éventuelle séroconversion. »

- Peut-on avoir une sérologie positive sans symptômes ou antécédents de maladie ?

« Oui une sérologie positive peut simplement refléter un contact antérieur avec une Borrelia et pas forcément être le signe d'une infection active. C'est le cas pour de nombreux travailleurs en forêt (gardes forestiers, bûcherons, militaires...) et pratiquants d'activité à risque en loisirs (randonnées, course d'orientation...) dans les zones d'endémie de la maladie. Ils ne seront traités qu'en cas de symptômes. »

- Comment dois-je interpréter les résultats de ma sérologie ?

« Référer vous aux données fournies par votre laboratoire d'analyse sur votre feuille de résultats. »

IMMUNOLOGIE
Sérologie Bactérienne

Borréliose (Borrelia burgdorferi) EI

Anticorps IgG	< 10 KU/l		*Antériorité du 03/05/06* *< 10 KU/l*

- négatif : inf. à 10
- peu significatif : 10 à 25
- positif : sup. à 25

Au stade localisé précoce (érythème migrant), les anticorps IgG sont souvent négatifs mais les IgM peuvent être détectées. Un traitement immédiat et efficace peut empêcher l'apparition des anticorps. Au stade disséminé précose (méningite, arthrite), la réponse sérologique est plus vigoureuse et peut associer les anticorps IgG et IgM. Au stade tardif, les anticorps IgG sont en général détectés à taux élevé.
La présence d'anticorps en cas de clinique atypique ou en l'absence de symptômes doit être interprétée avec précaution :il peut s'agir d'une fausse réactivité IgG et/ou IgM (maladies auto-immunes, tréponématose) ou de la cicatrice sérologique (IgG) d'une borréliose(zone d'endémie, professionnels exposés). En cas de borréliose avérée et traitée, les anticorps peuvent persister durablement et décroître lentement.

Anticorps IgM	Négatif		*Négatif*
Index	0,3	seuil 1,0	*0,8*
Conclusion			

Nous recommandons de tester un nouveau sérum dans 3 à 4 semaines si la symptomatologie évoque une borréliose débutante.

**Réactifs : Enzygnost Borreliosis – Dade Behring
Enzygnost Lyme link VlsE/IgG – Date Behring

Exemple d'une sérologie (Biomnis)

- Est-ce le seul test nécessaire pour confirmer le diagnostic ?

« Non, une sérologie positive doit toujours être confirmée par un ***Western Blot****. Ce test est réalisé à l'initiative du biologiste et non prescrit par votre médecin. Selon le stade de la maladie d'autres examens peuvent également être nécessaires. »*

Le Western Blot permet d'éliminer d'éventuels faux positifs (réaction croisée en cas de syphilis, maladie auto-immune…) de la sérologie.
D'autres tests de diagnostic direct peuvent être demandés par un clinicien mais pas en routine, il s'agit de la **mise en culture** et de **la PCR** à partir d'échantillons biologiques tels qu'une biopsie cutanée, du liquide synoviale ou du LCR.
En cas de suspicion de neuroborréliose (atteinte radiculaire, paralysie faciale…) on effectue en complément de la sérologie une **ponction lombaire** avec recherche **d'anticorps dans le LCR.**

- Les sérologies se négativent-elles toujours sous traitement ?

« Non, elles peuvent rester positives plusieurs années pour les IgM et voire à vie pour les IgG surtout si le traitement a été instauré tardivement. Donc les sérologies positives ne permettent pas de distinguer une infection active d'une infection ancienne. Les résultats biologiques ne sont donc qu'un complément pour le clinicien au regard des manifestations cliniques. »

8. Quel est le traitement de la maladie de Lyme ?

« Le traitement de la maladie de Lyme repose essentiellement sur la prise d'antibiotiques. Ils sont choisis en fonction de la phase de la maladie dans laquelle vous vous trouvez. Il est impératif de prendre votre médicament tous les jours sans oubli, et de suivre la posologie établie par votre médecin. La durée de traitement est assez longue mais respectez la car seul un traitement bien conduit vous assurera la guérison. »

« Si vous rencontrez une quelconque difficulté (effet indésirable, difficulté pour avaler vos comprimé, horaire de prise impossible…), n'hésitez pas à revenir m'en parler pour qu'on trouve une solution. »

Les antibiotiques doivent être choisis par le médecin selon les recommandations établies par la conférence de consensus de 2006. Pour le traitement de la phase primaire on utilise en première intention l'amoxicilline ou la doxycycline, le céfuroxime-axétil et l'azythromycine ne sont que des possibilités de second choix. Pour les phases secondaire ou tertiaire le choix se porte en général sur la ceftriaxone par voie parentérale ou intra-veineuse ou la doxycycline selon le tableau clinique, l'amoxicilline n'est ici qu'une alternative.

La durée de traitement, le choix de la molécule et la posologie donnée sont fonction du stade de la maladie, du patient (adulte, enfant, femme enceinte, statut allergique…), et de son poids

9. Prendre des antibiotiques aussi longtemps me contrarie, j'ai peur que ça me rende malade. Avez-vous des conseils pour les prendre ?

« Il est essentiel pour votre guérison de respecter la durée de traitement. Il est vrai que lors d'une antibiothérapie la flore intestinale est souvent mise à mal. C'est pour cette raison que je vous conseille de la renforcer en prenant en prévention ce probiotique (Ultra-levure ®, Probiolog®) durant tout votre traitement. Mais ne vous inquiétez pas, le respect des modalités de prise suffit souvent à réguler les troubles intestinaux. »

Tableau récapitulatif des conseils de prise des antibiotiques oraux à l'usage du pharmacien :

Amoxiciline	Pendant (meilleure tolérance digestive) ou entre les repas
Doxycycline	Pendant le repas avec un verre d'eau 1 seule prise par jour à réaliser au moins 1h avant le coucher
Céfuroxime-Axétil	Après le repas, espacer les 2 prises de 12h
Azythromycine	Pendant ou en dehors des repas

10. Ce traitement provoque t-il des effets indésirables ? Nécessite t-il des précautions particulières ? Est-il compatible avec mon traitement habituel ?

Le traitement fait appel à des molécules de classes différentes ; il est dans l'ensemble assez bien toléré. Les conseils et les précautions diffèrent selon la classe d'antibiotique choisie par le médecin. Ce tableau résume les principales caractéristiques des molécules utilisées dans cette pathologie et doit aider le pharmacien à répondre à ce type de questions.

Antibiotique	Effets indésirables éventuels	CI absolue à l'utilisation	Interactions médicamenteuses
Amoxiciline Clamoxyl® Agram Gé® Amodex® Bactox® Hiconcil®	-Troubles digestifs -Eruptions cutanées -Manifestations allergiques Surveiller fonction rénale en cas de fonction rénale défaillante Boire beaucoup si les posologies sont élevées pour éviter cristalurie	-Allergie aux pénicillines -Mononucléose infectieuse	Déconseillé avec MTX (toxicité hématologique) et l'Allopurinol (toxicité cutanée)
Céfuroxime-Axétil Zinnat ® Cépazine® Céfuroxime®	- Manifestations allergiques - Troubles digestifs - Elévation transitoire des transaminases - Céphalées - hyper-éosinophilie Signaler toute diarrhée au médecin (rare cas de pseudo colite membraneuse) Surveiller fonction rénale	- Allergie aux céphalosporines et allergie croisée aux pénicillines -Grossesse selon avis médical et allaitement déconseillé si durée du traitement >7j	Précaution d'emploi avec les anti-vitamines K
Ceftriaxone Rocéphine® Triacéfam ®	-Douleurs au point d'injection -Précipitation biliaire, lithiase rénale -Trouble pancréatique - Manifestations allergiques Signaler toute diarrhée au médecin (rare cas de pseudo colite membraneuse) Surveiller fonction rénale		Précaution d'emploi avec les anti-vitamines K Ne pas mélanger avec des solutions contenant du Ca^{2+}
Doxycycline Vibramycine N ® Doxy Gé® Doxylis® Granudoxy® Spanor® Tolexine®	- Photosensibilisation -Troubles digestifs (nausée, diarrhée) - Candidose - Manifestations allergiques - Rares troubles hématologiques Photosensibilisation Prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale	- Allergie - Grossesse - Allaitement - < 8 Ans (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire)	Contre indiqué avec Rétinoïdes (hypertension intra- cranienne) Prendre à distance du Fer, du Mg^{2+}, du Ca^{2+}, du Zn^{2+}, de l'Al^{3+} et des anti-acides Précaution d'emploi avec anti-convulsivants, didanosine, anti-vitamines K
Azythromycine Zithromax® Azadose ®	- Troubles digestifs (nausée, diarrhée, flatulences, gastralgies) - Manifestations allergiques - Troubles cutanés - Hausse des transaminases - Vertige - Vaginite Ce sont des inhibiteurs du cyt P450 Prudence en d'insuffisance hépatique	- Allergie - galactosémie congénitale ou déficit en lactose - IH sévère -Grossesse et allaitement innocuité non établie	Contre indiqué avec dérivés de l'ergot de seigle (ergotisme) , cisapride (torsades de pointes) Association déconseillée avec bromocriptine, cabergoline, pergolide (surdosage) Précaution d'emploi avec ciclosporine et anti-vitamines K

Le nombre de prises et la durée du traitement doivent être respectés pour soigner la maladie. Le pharmacien a pour rôle d'insister sur ces deux points lors de la dispensation de l'ordonnance. D'une part parce qu'on limite ainsi les échecs thérapeutiques et on assure la guérison du patient et d'autre part parce qu'on évite de créer des résistances bactériennes. Il faut que le patient soit conscient qu'un arrêt précoce du traitement peut conduire à une aggravation des symptômes.

11. Est-ce que c'est contagieux pour ma famille ?

« Non, il n'existe pas de contamination interhumaine. Il n'y a pas de risque pour votre famille. »

12. Existe-t-il un vaccin contre cette borréliose?

« Actuellement il n'existe aucun vaccin pour la maladie de Lyme. »

13. Le traitement est-il efficace ?

« Un traitement bien conduit et mis en place rapidement assure en général la guérison. Les évolutions chroniques de la maladie sont souvent dues à des réactions immunologiques et à des traitements tardifs. »

14. Peut-on craindre plusieurs fois la maladie de Lyme ?

« Oui c'est tout à fait possible puisqu'il existe plusieurs espèces de Borrelia, mais cela reste peu fréquent »

QUESTIONS DE COMPTOIR : Les animaux

(Validées par PONCET Martine, Docteur vétérinaire)

La tique *Ixodes ricinus* peut également transmettre *Borrelia burgdorferi* aux animaux sur lesquels elle se nourrit. Le chien, le cheval, les bovins et la chèvre peuvent contracter la maladie de Lyme et développer des anticorps anti-*Borrelia.*

Les symptômes sont en général peu spécifiques et la maladie passe souvent inaperçue sauf chez le chien où elle cause des troubles plus caractéristiques qui peuvent être généraux (par exemple de la fièvre, une perte d'appétit, de la léthargie), des troubles locomoteurs consécutifs à des arthrites (claudication, raideur des articulations), et plus rarement oculaires, cardiaques, neurologiques voir rénaux.

La maladie de Lyme semble être un motif peu fréquent de consultation en cabinet vétérinaire dans notre région, contrairement à la région alsacienne. Mais l'impact réel est sûrement sous estimé car il faut savoir que le diagnostic est rarement posé de manière affirmative car peu de sérologie sont réalisées par les vétérinaires dans la pratique quotidienne. Le coût de l'analyse est souvent la cause du refus par le propriétaire du chien et en cas de suspicion de pathologies à tiques le vétérinaire traite par une molécule antibiotique à spectre large permettant de traiter plusieurs pathologies.

Illustration d'un chien porteur de tiques : [92]

Pour les animaux de rente les gens consultent en général leur vétérinaire, mais pour les animaux de compagnie ils demandent conseil plus volontiers au pharmacien d'officine.

Intéressons nous donc à quelques questions de comptoir concernant les tiques.

1. **Nous sommes rentrés hier de notre promenade en forêt et j'ai trouvé deux tiques sur mon chien. Que dois-je faire ?**

« La première chose à faire est d'enlever les tiques le plus rapidement possible car elles peuvent transmettre des maladies graves si elle sont contaminées. Mais ne vous affolez pas car elles ne sont pas toutes porteuses de pathogènes. Voici un crochet tire-tique qui vous permettra un retrait aisé sans les comprimer ni les casser. »

« Contrairement aux idées reçues il est préférable de ne pas utiliser d'alcool, d'éther ou de substances huileuses au préalable pour les endormir car cela risquerait de leur faire régurgiter de la salive potentiellement infectieuse. Munissez-vous si vous en avez de gants en latex. Prenez le crochet le plus adapté à la taille, passez le sous le corps de la tique, soulevez très légèrement puis tournez dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. En quelques secondes vous les aurez retirées dans leur intégralité. »

« Après le retrait, désinfecter la zone de piqûre avec cet antiseptique et lavez vous les mains. »

Dans le commerce on trouve 4 dispositifs permettant le retrait d'une tique. Voici un tableau simplifié récapitulatif :

Dénomination	Composition	Mode d'utilisation	Informations
Tire-tic ®	Crochet 2 tailles	- Placer le crochet sous la tique - Soulever légèrement et tourner dans le sens inverse des aiguilles d'une montre - Détachement en quelques secondes	Pour tous les animaux et l'homme
Cypertic ®	Feutre imprégné de cyperméthrine	- Amorcer mèche sur un support - Appliquer sur la tique de 5à 15 secondes - Détachement de quelques minutes à 2 heures	- Pour les chiens - Permet de tuer 300 tiques - Stocker le feutre tête en bas pour éviter son dessèchement
Kit tick away ®	Feutre à base d'HE (Neem est répulsive, Lavandula et Pelargonium sont insectifuges) + pince	- Appliquer le feutre 5 à 15 secondes sur la tique - Puis retirer la tique à l'aide de la pince fournie en tournant à droite et à gauche	Pour chiens et chats
KO Tick ®	Action par effet piezo-électrique (électrocution de la tique)	- Placer la tique à l'intérieur des deux ½ sphères en pressant le bouton rouge - Déclencher par légère pression sur le stylo l'effet piezo-electrique dans la sphère -Effectuer un léger mouvement circulaire dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour décrocher la tique	Pour tous les animaux et l'homme

Tire-tic ®

Cypertic ®

Kit tick away ®

KO Tick ®

Le crochet tire-tique étant très facile d'utilisation, indolore, inusable, exempt de substances chimiques, il est à privilégier. La pince à épiler est à éviter car on risque d'effectuer une pression sur le corps de la tique qui entraînerait un relargage d'agents infectieux par régurgitation réflexe.

Le pharmacien doit toujours devant l'annonce d'une piqûre par tique s'enquérir du statut vaccinal du chien envers la piroplasmose, du nombre de tiques trouvées, du temps de fixation des tiques, et de l'absence de dégradation de l'état général de l'animal.

A retenir :

Si la fixation de la tique est supérieure à 48 heures, le risque de transmission étant maximal il est conseillé par prudence d'orienter vers une consultation chez le vétérinaire devant tout signe de modification du comportement chez le chien

2. **J'inspecte mon chien à chaque sortie mais je ne sais pas où regarder, est ce que les tiques ont des sites de piqûre préférentiels ?**

« Au retour de chaque sortie il est impératif d'examiner attentivement votre chien dans son intégralité. Le premier geste à réaliser est le peignage pour vous débarrasser des éventuelles poussières et feuilles gênant l'inspection. Après il faut regarder l'ensemble du pelage et plus particulièrement les zones où la peau est fine : pavillon de l'oreille, nuque, queue, intérieur des cuisses, ventre, anus… car ce sont les sites de prédilection des tiques. »

Il faut souligner que la tonte des animaux à poils longs facilitera les inspections du pelage.

3. **A quoi ressemblent les tiques qui piquent les chiens ou les chats ? Est-ce que ces tiques peuvent piquer l'homme?**

« On retrouve préférentiellement trois espèces de tiques parasitant le chien en France. »

« Oui, les tiques que vous trouvez sur votre chien peuvent parasiter l'homme et lui transmettre des maladies, à l'exception d'une espèce du Sud de la France qui ne s'attaque pas à l'homme en général. »

Il s'agit de ***Rhipicephalus sanguineus***, ***Dermacentor reticulatus*** et ***Ixodes ricinus***. La première inféodée au chien est retrouvée essentiellement dans le Sud de la France car elle suit la répartition de l'olivier. Les deux autres sont réparties sur le reste du territoire avec une prédilection pour les champs et les terrains vagues pour la seconde et pour les zones boisées pour la troisième.

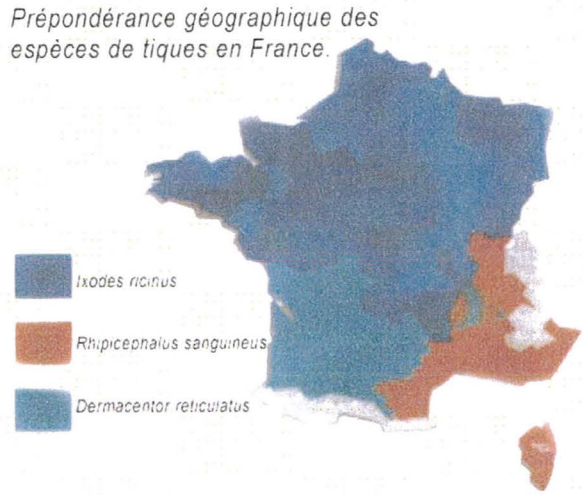
Les 3 espèces parasitant le chien : [92]

Ixodes ricinus

Rhipicephalus sanguineus

Dermacentor reticulatus

Carte rappelant leur répartition géographique en France [110]:



Ixodes ricinus peut transmettre de nombreuses maladies à l'homme dont la borréliose de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), la babésiose (*Babesia microti),* des rickettsioses (*Anaplasma phagocytophilum)*, et des virus (VET, Eyach). *Dermacentor reticulatus* peut être responsable de la transmission de la bactérie *Francisella tularensis*, de *Rickettsia slovatica* et peut être du virus Erve. *Rhipicephalus sanguineus* ne s'attaque pas en général à l'homme mais si elle le fait elle peut transmettre *Rickettsia conori* responsable de la fièvre boutonneuse méditérranéenne.

4. Quelles sont les maladies transmises par les tiques aux animaux de compagnie?

« Les tiques sont responsables de graves maladies chez les animaux domestiques puisqu'elles sont capables de transmettre de nombreux pathogènes (protozoaire, rickettsie et spirochète). La maladie la plus connue est la piroplasmose du chien mais une piqûre de tique peut également conduire à une hépatozoonose, une ehrlichiose, une maladie de Lyme ou une hémobartonellose. »

Le chien est le plus fréquemment la cible de ces pathologies, seules l'ehrlichiose et l'hémobartonellose sont fréquemment retrouvées chez le chat.

Voici un résumé succinct de ces pathologies à l'intention du pharmacien pour sa pratique quotidienne :

- **Maladies à protozoaires : piroplasmose et hépatozoonose**

La piroplasmose (ou babésiose) est la plus dangereuse des maladies transmises par les tiques. Elle touche essentiellement le chien. Deux espèces sont responsables de la transmission du protozoaire : *Rhipicephalus sanguineus et Dermacentor reticulatus*. La transmission de ***Babesia canis*** nécessite une fixation de 48 heures, il va parasiter les hématies du chien. (le frottis sanguin après coloration met en évidence le parasite dans les globules rouges) Les quatre symptômes dominants dans cette maladie sont l'**hyperthermie**, **l'hémoglobinurie, l'anémie hémolytique et l'ictère avec coloration foncée des urines**. Souvent l'animal est anorexique, abattu, présente une fièvre ectique accompagnée ou non d'une splénomégalie et d'une hépato-néphrite. C'est la précocité du traitement qui conditionne la guérison et l'absence de séquelles. Cette maladie est mortelle si elle est non soignée rapidement par le vétérinaire.

Rhipicephalus sanguineus peut transmettre ***hepatozoon canis***, agent de l'**hépatozoonose** aux chiens. L'infestation passe souvent inaperçue sauf quant elle est massive. Il s'agit d'un parasite des globules blancs. Les signes cliniques sont variés : **hyperthermie, abattement, anorexie, boitement, douleurs, anémie, amaigrissement et adénopathies**. Les animaux deviennent **immunodéprimés** et l'évolution peut être fatale surtout chez les jeunes chiens.

- **Maladies à Rickettsies : Ehrlichiose et hémobartonellose**

Ehrlichia, bactérie gram négatif, est un parasite des cellules mononuclées et phagocytaires du foie et de la rate. L'**ehrlichiose** se caractérise par les symptômes suivants : **fièvre, baisse d'appétit, abattement, écoulements nasaux +/- hémorragiques, trouble de la coagulation (anémie et chute de plaquettes).** Les chiens et les chats atteints et non traités deviennent en général porteurs sains ou bien souffrent d'hémorragies généralisées et de fièvre.

Une autre bactérie gram négatif peut être transmise : ***l'haemobartonella***. Le chien et le chat peuvent être touchés. En phase aiguë d'**hémobartonellose** on assiste à des **successions de cycles avec fièvre, abattement, anorexie, subictère, anémie.** Un tiers des animaux atteints meurt. En phase chronique on a **dégradation progressive de l'état général**.

- **Maladie à spirochètes : la maladie de Lyme**

Ixodes ricinus peut transmettre ***Borrelia burgdorferi*** au chien, agent responsable de la **maladie de Lyme.** L'infestation est souvent silencieuse et les signes cliniques apparaissent plus tard : **fièvre, perte d'appétit, asthénie, claudication aiguë intermittente, raideur de la tête, uvéite chronique.** En phase chronique on assiste à des **troubles neurologiques, cardiaques, arthritiques, voire rénaux**. Seul un diagnostic rapide gage de l'efficacité du traitement.

A retenir au vu de l'ensemble de ces données :

Le pharmacien a pour rôle de rappeler à son patient de surveiller son animal et de consulter un vétérinaire si deux ou trois jours après une piqûre de tique, il constate une détérioration de son état général ou que l'un de ces signes apparaît :

-Fièvre (température normale chez le chien de 38.5 °C)
-Coloration des urines en orange puis marron (ictère)
-Claudication
-Perte d'appétit
-Muqueuse blanchâtre (anémie)
-Léthargie, dépression
-Douleur brutale
-Arthrite ou gonflement des articulations

5. Comment se traite ces pathologies ?

« Le traitement fait appel à un antiparasitaire (Imidocarbe) pour la piroplasmose. Pour la maladie de Lyme, l'ehrlichiose et l'haemobartonellose, on utilise un antibiotique (doxycycline). Le traitement de l'hépatozoonose combine les deux. »

Le traitement spécifique de la piroplasmose fait appel à l'imidocarbe, un anti-parasitaire à raison de 3 à 4 mg/kg par voie sous cutanée ou en intra-musculaire. En accompagnement selon la gravité des symptômes on peut avoir recours à des transfusions, des perfusions, à l'utilisation d'hépatoprotecteurs ou de diurétiques doux.
Le traitement de l'hépatozoonose repose également sur l'imidocarbe, 5 à 6 mg/kg tous les 14 jours jusqu'à disparition des gamontes et de la doxycycline à 10/mg/kg/j pendant 21 jours.
Pour la maladie de Lyme, l'ehrlichiose et l'haemobartonellose, on utilise un antibiotique de la classe des cyclines : la doxycycline, en général à une posologie de 10 mg/kg/j pendant un mois.
Pour la maladie de Lyme, on donne 10 mg/kg une ou deux fois par jour selon la clinique, le type de chien atteint, la tolérance de l'animal, pendant au minimum 30 jours. Les jeunes chiots, de moins de 7 mois sont traités par de l'amoxicilline.

6. **Existe-t-il un vaccin pour lutter contre ces maladies chez le chien?**

« Un vaccin existe pour prévenir la piroplasmose : Pirodog ®. Il est conseillé de vacciner le chiot à partir de cinq mois. La primovaccination s'effectue en deux injections réalisées à un mois d'intervalle. Puis on effectue un rappel annuel. »

« Un vaccin contre la maladie de Lyme existe, il s'agit de Merilym®. La première injection est possible dès la douzième semaine d'âge et la seconde s'effectue 3 à 5 semaines plus tard. Puis le rappel annuel doit se faire avant la saison à risque, il peut éventuellement être couplé à celui de la piroplasmose »

7. **Que conseillez vous de plus efficace en préventif pour les animaux ?**

« Chez les animaux la prévention ne peut pas se faire à l'aide de moyens mécaniques (manteau), on s'oriente donc vers l'utilisation de produits chimiques en complément bien entendu d'une inspection régulière et attentive de son pelage. »

« Je vous conseille déjà de vacciner votre chien chaque année contre la piroplasmose. »

« Il faut traiter régulièrement votre chien si vous le promenez ou s'il chasse et votre chat du moment qu'il sort dehors. Je vous rappelle que les tiques étant très actives au printemps et à l'automne, il faut d'autant plus protéger vos animaux et être vigilant durant ces périodes. »

« Dans le commerce vous avez à votre disposition de nombreuses formulations pour lutter contre les tiques : des sprays, des pipettes spot-on, des colliers, des poudres, des shampoings, des mousses, des lotions. Elles font appel à différentes classes d'insecticides. La plupart sont actives contre les tiques mais également les puces. Il convient de toujours respecter les consignes de chaque notice pour garantir l'efficacité et la sécurité d'utilisation. »

« Les plus efficaces actuellement en préventif sont ces spot-on à effet de surface. Il s'agit de pipettes contenant un liquide insecticide à déposer en un point ou sur la ligne dorsale de votre animal selon les spécialités. La molécule active est disséminée sur toute la surface du pelage et protège en général durant 1 mois votre chien et 15 jours votre chat. Le dosage sera adapté en fonction du poids. C'est une méthode de protection efficace, sans danger pour l'animal, simple et facile à appliquer pour vous. »

« Si votre chien fréquente souvent des zones à risque de piqûre, par exemple s'il s'agit d'un chien de chasse, je vous recommande l'utilisation concomitante d'un produit insecticide à appliquer avant et au retour de la sortie. Par exemple vaporiser à l'aide d'un aérosol les zones à risques : oreilles, tête, aisselles et pattes ».

Toutes les formulations présentent des avantages et des inconvénients et ont des modes d'utilisation qui diffèrent. Le tableau suivant présente les caractéristiques principales des différentes présentations commerciales [130] [93]. Actuellement les vétérinaires conseillent les spot-on de surface, les sprays ou les colliers comme moyens efficaces de prévention. Le choix est fonction des préférences du propriétaire du chien.

Présentation	Conseils d'utilisation	Avantages	Inconvénients	Quelques exemples
Spray	▪ Pulvériser l'animal et le caresser à rebrousse poil afin de le mouiller uniformément ▪ Frictionner animal ▪ Nombre de pulvérisations fonction du poids	▪Facile d'emploi ▪Efficacité immédiate (utilisation en curatif possible) ▪Peut s'utiliser en préventif car rémanence correcte (1mois)	▪Port de gants conseillé ▪Eviter les yeux ▪Bruyant ▪Locaux aérés ▪Loin des personnes asthmatiques ▪Loin d'une source de chaleur tant que l'animal est mouillé ▪Coût élevé (gaspillage important) ▪Pollution de l'environnement	Pustix duo spray à perméthrine et au pyriproxyphène ® Frontline spray ® (fipronil)
Lotion		▪Traite tout le corps	▪Faible rémanence ▪Tonte des poils nécessaire ▪Application difficile	
Shampoing	▪Sur pelage humide, appliquer une noisette de shampoing ▪Frotter ▪Laisser agir ▪Rincer ▪Renouveler les opérations une fois ▪Sécher	▪Bonne tolérance	▪Pas de rémanence ▪Temps d'attente avant rinçage ▪CI si lésions cutanées ▪Eviter contact yeux et conduit auditif ▪Difficulté d'application (bain)	Shampoing antiparasitaire pour chien et chat à la tétraméthrine®
Mousse	▪Mousse à déposer sur un gant humide ▪Répartir sur le pelage en frictionnant ▪Sécher avec un linge ▪Brosser	▪Application facile ▪Pas de rinçage	▪Pas de rémanence Complément des colliers bien pour avant et après la chasse sur chien à pelage dense et imperméable	Shampoing mousse insecticide pour chien et chat à la bioallethrine®
Spot-on	▪ Ecarter poils ▪ Placer embout de la pipette sur la peau ▪ Application en un point ou le long de la ligne dorsale ▪ Nombre de pipette fonction du poids	▪Simple d'emploi ▪Bonne rémanence en général 1 mois pour les chiens et 15 jours pour les chats	▪Choisir un produit adapté au poids ▪Pas de shampoing 24 heures avant ni 24 heures après	Pustix duo spot ® (perméthrine, pyriproxyphène, buthylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène) Frontline ® (fipronil)
Collier	▪Attacher le collier autour du cou sans serrer , la protection sera effective après 6 à 7 jours	▪Application facile ▪Rémanence longue d'environ quatre mois ▪Libération progressive du principe actif	▪Préventif ▪Résistance à l'eau variable ▪Toxique en cas d'ingestion ▪Efficacité modifiée par température et ancienneté ▪Plus efficace pour les animaux dormant en rond comme le chat ▪Non recommandé pour chien à poils épais	Biocani-tique® (amitraz) Collier insecticide chien et chat ® (propoxur) Scalibor ® (deltaméthrine) Kiltix ® (fluméthrine + propoxur)
Poudre	▪Poudrer directement le pelage ▪Frictionner à rebrousse poils	▪Facile à appliquer ▪Faible coût	▪Augmente sécheresse cutanée ▪Intoxication possible par léchage ▪Rémanence faible, renouveler une ou deux fois par semaine	Poudre anti-parasitaire chien et poudre anti-parasitaire chat à la tétraméthrine®
Aérosol	▪Pulvériser à 20 cm de l'animal à rebrousse poils ▪Appliquer avant et après chaque sortie sur les zones à risque	▪Pas de rémanence ▪Protection brève pour compléter action d'un collier	▪Eviter les yeux et les muqueuses ▪Application difficile sur chats et chiens hypernerveux	Pulvo-insectol à la bioalléthrine®

4 Propositions personnelles de supports dédiés à la communication autour de la maladie de Lyme.

Une meilleure connaissance de la maladie de Lyme et de ses symptômes, inciterait les gens à mettre en œuvre une protection et donc à adopter un comportement prophylactique. Ayant conscience des conséquences potentielles d'une simple piqûre de tique, ils seront plus disposés à mettre en pratique les conseils donnés. Dans ce but j'ai élaboré **une plaquette d'informations** (maquette page suivante) pouvant être distribuée dans les officines ou dans les cabinets médicaux aux patients. Elle présente brièvement le vecteur, la maladie de Lyme, les conditions de piqûres, et surtout sensibilise aux modalités de retrait d'une tique et aux techniques de prévention.

Pour améliorer l'information du public on pourrait également envisager un effort de la part des municipalités à l'image de ce qui se fait dans d'autres pays (Etats-Unis, Canada, Sibérie…) avec la mise en place de panneaux d'informations en forêts ou dans les parcs pour sensibiliser la population à se protéger (Annexe 10, partie 1). A l'image de nos panneaux français de signalisation de danger indiquant le passage potentiel d'animaux domestiques ou sauvages, de ceux présents près des forêts suédoises pour annoncer la présence d'élans, ou de ceux indiquant le passage de dromadaires en Tunisie (Annexe 10, partie 2) on pourrait imaginer la création d'un panneau attirant notre attention sur le risque de piqûres par tiques. Il existe déjà dans certains départements en France des panneaux signalétiques d'une faune particulière (Annexe 10, partie 3). On pourrait en placer sur les sentiers de randonnées, aux abords des parcs naturels, à l'entrée des parcs animaliers.

Panneau indiquant un danger : la présence abondante de tiques. (Proposition personnelle)

Une autre proposition consiste à utiliser un symbole de précaution, incitant à la prudence vis-à-vis des piqûres de tiques sur les dépliants touristiques distribués par les maisons du tourisme, les maisons des forêts, les associations de sports montagnards, les brochures touristiques de voyages sportifs en zones forestières, …

Symbole de précaution (Proposition personnelle)

Comment retirer une tique ?

La tique doit être retirée le plus rapidement possible car le risque de transmission de maladie augmente avec la durée de fixation. Il faut veiller à l'enlever dans sa totalité.

Le port de gants pour le manipulateur est conseillé.

Il ne faut rien appliquer (ni alcool, ni éther, ni vaseline) sur la tique au préalable. Cela pourrait la faire régurgiter et accroître le risque de transmission de pathogènes.

Munissez vous d'un **crochet Tire-Tique** pour la retirer. Passez le sous la tique en l'abordant par le côté et soulevez légèrement. Tournez lentement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. En quelques secondes (2 ou 3 tours) la tique est enlevée.

Désinfectez la zone de retrait à l'aide d'un antiseptique, à défaut à l'eau et au savon.
Lavez vous les mains.

Pensez à noter la date et le site de piqûre sur un agenda.

En cas d'apparition d'une rougeur cutanée suspecte qui s'étend ou de symptômes de type grippaux durant le mois suivant la piqûre, consultez votre médecin.

Comment éviter les piqûres ?

Eviter au maximum les zones à risque : limiter les excursions en fôrets, rester sur les chemins balisés (au centre des sentiers) et ne pas approcher les animaux sauvages.

Avoir une tenue vestimentaire adaptée: des vêtements clairs et couvrants, un chapeau, des chaussures fermées. Penser à s'attacher les cheveux.

Utiliser des répulsifs cutanés voire vestimentaires en cas d'expositions répétées.

Effectuer une inspection minutieuse de son corps et de son cuir chevelu au retour de chaque excursion et le lendemain.

Protéger son animal de compagnie : le traiter préventivement et l'examiner régulièrement .

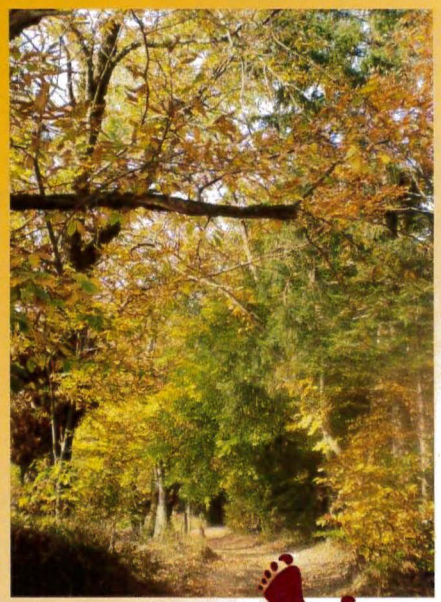
Entretenir son jardin : tondre la pelouse, ramasser les feuilles mortes, éloigner les mangeoires à oiseaux.

Adoptez la bonne tactique !

Pour plus d'informations, demandez conseil à votre pharmacien ou à votre médecin.

PEYRATOUT Coralie
Thèse de Doctorat en Pharmacie
Décembre 2008, UFR Pharmacie Grenoble.

La Maladie de Lyme



Attention aux piqûres de tiques

La tique

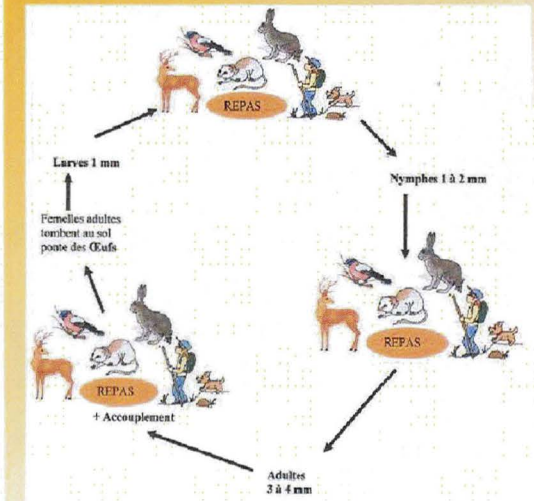
Qu'est ce qu'une tique ?
Il s'agit d'un **acarien,** parasite à tous les stades de son évolution : **larve, nymphe et adulte.** Un repas sanguin est nécessaire pour lui permettre de passer d'un stade à l'autre et à cette occasion la tique peut transmettre des maladies à l'homme ou à l'animal.

Quelle est l'espèce le plus souvent retrouvée sur l'homme en France?
Il s'agit ***d'Ixodes ricinus***, une tique dure, pouvant se nourrir sur de nombreux hôtes : des mammifères, des oiseaux, des reptiles et l'homme.

EUCALB

Larve, nymphe, adulte mâle et femelle d'*Ixodes ricinus*

Son cycle :



La piqûre

Où trouve t-on cette tique?
Les terrains boisés, ombragés et humides, les zones giboyeuses, les feuilles mortes et les broussailles sont ses milieux de prédilection.

Elle est présente dans toutes les zones tempérées et froides de l'hémisphère nord. On la trouve partout en France à l'exception du midi et les régions les plus touchées sont l'Alsace, la Lorraine, la Bretagne, la Franche Comté et le Centre.

Quand doit-on craindre d'être piqué ?
On recommande d'être prudent d'avril à octobre.

Qui est concerné par les piqûres ?
Les travailleurs en forêt, les militaires, les agriculteurs, les pratiquants de randonnées ou de courses d'orientation, les personnes aimant les promenades en forêt, la chasse ou la cueillette des champignons.

Où pique t-elle ?
La tique se fixe dans une zone discrète où la peau est fine :comme le creux du genou, l'aine, le nombril, les aisselles, le cou, la tête... Les morsures sont en général indolores et passent inaperçues.

Quel est le risque ?
Durant son repas sanguin, une tique infectée peut transmettre des agents pathogènes. Les micro-organismes se multiplient et disséminent dans le corps de l'hôte ce qui provoque des maladies. En France la maladie de Lyme est la plus fréquemment transmise mais ce n'est pas la seule.

La maladie

Définition
Il s'agit d'une maladie bactérienne transmise à l'homme par une tique infectée. La bactérie responsable appartient au complexe ***Borrelia burgdorferi* sl.**

CDC

Manifestations cliniques

Le premier signe caractéristique de la maladie est l'apparition d'une éruption cutanée rouge de plus de 5 cm qui s'étend lentement et dont le centre s'éclaircit. Cette lésion porte le nom d'**érythème chronique migrant**. Elle est accompagnée ou non d'un syndrôme grippal (fièvre, maux de tête, fatigue, douleurs musculaires...)

Dr V. Sikand

En l'absence de traitement, la bactérie dissémine et on assiste à l'apparition de manifestations diverses : **articulaires, neurologiques, cutanées,** voir **cardiaques et ophtalmiques.** Elles peuvent évoluer vers la chronicité et altérer considérablement la qualité de vie.

Traitement et pronostic
Le traitement repose sur la prise d'antibiotiques. Un diagnostic précoce et un traitement adapté assurent une guérison.

Actuellement aucun vaccin pour l'homme n'est disponible contre cette maladie.
La meilleure protection est d'adopter un comportement préventif pour éviter les piqûres de tiques

Limiter les piqûres de tiques permettrait de lutter contre la maladie de Lyme mais également contre l'ensemble des maladies infectieuses qu'elles peuvent transmettre. Ces dernières sont *a priori* sous estimées par manque d'études de terrain. Malgré les projets nationaux proposés entre autres par le CNR, et l'institut Pasteur, aucun inventaire n'a été réalisé à ce jour. Il pourrait permettre de quantifier le nombre de tiques présentes en France, d'identifier l'ensemble des espèces, et d'évaluer les taux d'infestation aux différents pathogènes. Seules quelques structures en France s'intéressent ou se sont intéressées à la maladie de Lyme : la médecine du travail, les CIREI, le réseau sentinelle, quelques groupes de formation médicale continue associés au GROG, l'unité d'écologie des systèmes vectoriels ainsi que l'unité de bactériologie moléculaire et médicale de l'Institut Pasteur de Paris en association avec l'InVs [103]. Au vu du classement des zoonoses non alimentaires en France de juillet 2006 qui avait identifié la maladie de Lyme comme prioritaire, l'encéphalite à tique comme importante et la babésiose comme peu importante [10] et du risque de co-infections post piqûres, la mise en place d'un réseau de surveillance pour l'ensemble des maladies vectorielles à tiques serait intéressante. Il pourrait demander la participation de l'ensemble des professionnels de santé.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : PEYRATOUT Coralie

TITRE : LE POINT SUR UNE ZOONOSE EMERGENTE : LA MALADIE DE LYME ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA STRATEGIE DE COMMUNICATION PREVENTIVE

CONCLUSION

En France, la maladie de Lyme est due à des bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmises par une tique dure : *Ixodes ricinus*. Le diagnostic de la maladie de Lyme repose sur la clinique, le contexte épidémiologique et les résultats de laboratoire. La phase primaire de la borréliose n'est constituée que de troubles cutanés et de symptômes pseudo grippaux mais les stades secondaires et tertiaires décrivent des atteintes plus sévères d'ordre neurologique, rhumatologique, cutané, cardiaque, ophtalmique qui peuvent évoluer vers la chronicité et altérer considérablement la qualité de vie du patient. Les antibiotiques constituent le traitement de référence de la maladie car aucun vaccin n'est actuellement disponible, mais de la précocité du traitement dépend son efficacité. La prophylaxie tient donc une place importante dans la lutte contre cette borréliose. L'éradication du vecteur et le contrôle des populations hôtes sont des mesures qui semblent illusoires, seule la prophylaxie individuelle apparaît efficace et facile à mettre en oeuvre.

La maladie de Lyme n'est pas la seule maladie transmise par les tiques et avec les progrès des techniques de diagnostic, le réchauffement climatique et la hausse du contact homme-vecteur, l'émergence de nouvelles maladies vectorielles à tiques est plus que probable dans un futur proche. Actuellement en France, il n'y a pas de recensement total des différentes espèces de tiques présentes dans notre pays, de leur taux d'infection aux différents pathogènes et d'évaluation de l'ensemble des maladies vectorielles à tiques. Il serait intéressant d'évaluer précisément la présence de ces zoonoses sur le territoire français afin d'appréhender plus parfaitement le risque pour chaque zone et de consolider les stratégies de communication prophylactique.

Nous avons élaboré une plaquette d'informations permettant une connaissance de la maladie de Lyme, des moyens de prévention et de l'attitude la plus efficace à adopter après piqûre de tiques. Pilier clef dans la stratégie thérapeutique, le pharmacien d'officine pourrait la distribuer. En effet, il a une place de choix dans la stratégie préventive de cette maladie. Il se

doit de connaître les populations à risque de piqûres, d'enseigner les conseils de protection vestimentaire, d'aider au choix de répulsifs les plus adaptés, de pousser à l'auto-inspection au retour de chaque promenade, et d'expliquer les modalités de retrait d'une tique et l'importance de le faire au plus tôt. Il doit être apte à répondre aux questions de comptoirs les plus fréquentes sur les tiques, la maladie de Lyme et la prévention chez les animaux de compagnie. Il doit également savoir orienter vers une consultation médicale si nécessaire.

Nous soulignons aussi le rôle primordial de l'ensemble des professionnels de santé (médecins, pharmaciens et vétérinaires) dans la stratégie d'information et de prévention de cette zoonose.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 27 Novembre 2008

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE 1 U.F.R. DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DE LA THESE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE
Delphine ALDEBERT
FACULTÉ DE PHARMACIE
Laboratoire de Parasitologie
Domaine de la Merci
38706 - La TRONCHE CEDEX
Tél.-Fax : 04 76 63 74 73

ANNEXES

Annexe 1 : **Morphologie des *Ixodides* et des *Argasides***
(Adaptation et illustration de la planche page 234 de [76])

Annexe 2 : **Les espèces du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato** [131]

Annexe 3 : **Exemple de Western Blot IgG de deux patients du CHU de Grenoble, effectué pour confirmer ou infirmer la présence d'Ig en ELISA**

Annexe 4 : **Recommandations pour le diagnostic biologique selon la forme clinique d'après la conférence de consensus de 2006**

Annexe 5 : **Récapitulatif des caractéristiques principales des molécules utilisées dans la maladie de Lyme** [85]

Annexe 6 : **Arbre décisionnel simplifié pour initier ou non un traitement**

Annexe 7 : **Tableau des produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable de l'Afssaps avec exemples de spécialités.**

Annexe 8 : **Schéma résumant les possibilités prophylactiques primaires**

Annexe 9 : **Fiche explicative pour le retrait d'une tique**

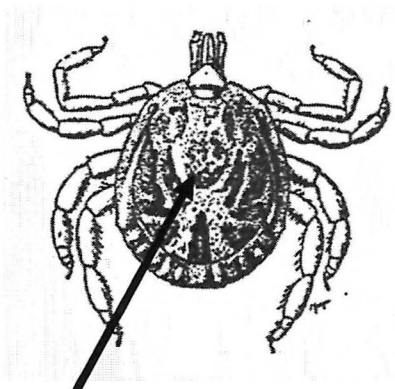
Annexe 10 : **Panneaux d'informations** [129]

Annexe 1 : Morphologie des *Ixodides* et des *Argasides*

FAMILLE DES *IXODIDES*

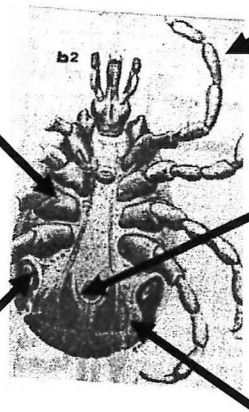
Le Mâle

Face dorsale



L'écusson dorsal couvre la totalité de la face dorsale

Face ventrale



Patte à 6 articles

Coxae 3

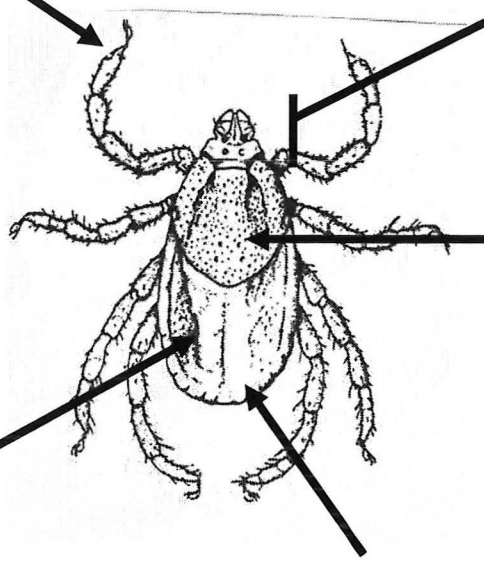
Orifice anal

Stigmate

Des écussons ventraux sont présents

La femelle

Face dorsale



Organe de Häller

Capitulum sur face dorsale

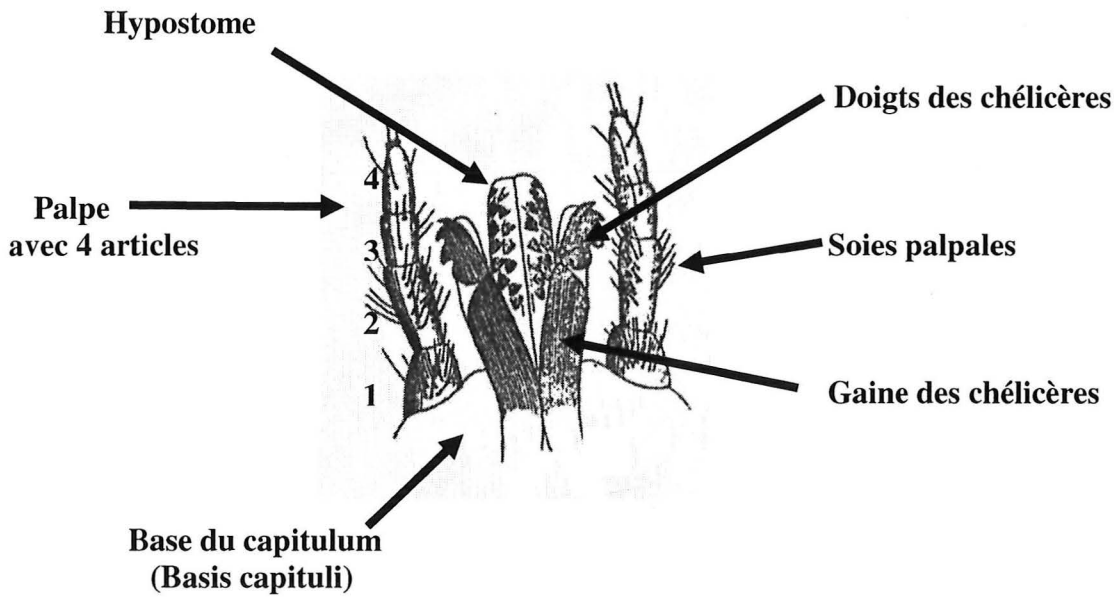
Idiosome

Scutum (écusson dorsal couvrant seulement la partie antérieure de la phase dorsale)

Alloscutum

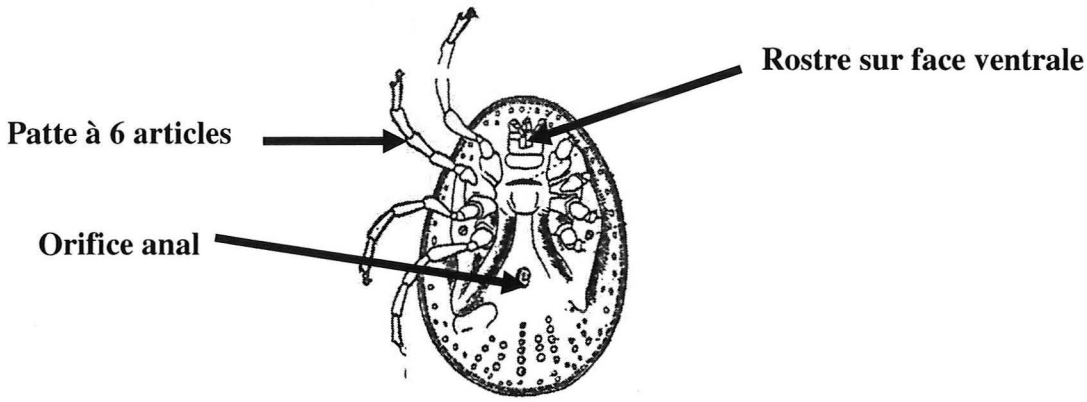
Festons

Rostre d'un *Ixodides*



FAMILLE DES *ARGASIDES*

Face ventrale



Annexe 2 : Les espèces du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato

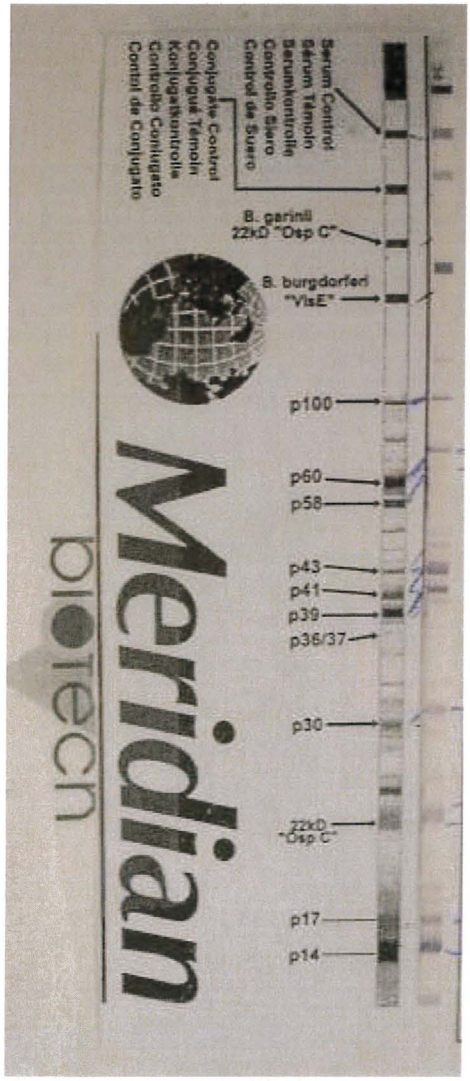
	Répartition géographique	Principaux arthropodes vecteurs	Pouvoir pathogène
Borrelia afzelii	Europe, Asie.	*Ixodes persulcatus* (Asie), *Ixodes ricinus* (Europe).	Borreliose de Lyme. *Borrelia afzelii* est l'espèce quasi exclusivement responsable des lésions cutanées tardives de l'acrodermatite chronique atrophiante.
« *Borrelia andersonii* »	Amérique du Nord.	*Ixodes dentatus*.	Non pathogène.
« *Borrelia bissetti* »	Amérique du Nord.	*Ixodes pacificus*, *Ixodes scapularis**, *Ixodes spinipalpis***,	Non pathogène.
Borrelia burgdorferi	Europe, U.S.A.	*Ixodes pacificus* (U.S.A.), *Ixodes ricinus* (Europe), *Ixodes scapularis* (U.S.A.), *Ixodes uriae* (Suède).	Borreliose de Lyme. *Borrelia burgdorferi* est principalement, mais non exclusivement, responsable d'arthrites.
Borrelia garinii	Europe, Asie.	*Ixodes persulcatus* (Asie), *Ixodes ricinus* (Europe).	Borreliose de Lyme. *Borrelia garinii* est préférentiellement retrouvée à l'origine des manifestations neurologiques. Cette espèce est la plus fréquente en Europe, où la borreliose de Lyme a surtout une traduction neurologique.
Borrelia japonica	Japon.	*Ixodes ovatus*.	Non pathogène.
Borrelia lusitaniae	Europe, Afrique du Nord.	*Ixodes ricinus*.	Pouvoir pathogène non prouvé (une souche a cependant été isolée d'un patient atteint d'une infection chronique de la peau).
Borrelia sinica	Chine.	*Ixodes ovatus*.	Non pathogène.
Borrelia spielmanii	Europe	*Ixodes ricinus*	Borreliose de Lyme (infections cutanées).
Borrelia tanukii	Japon.	*Ixodes tanuki*.	Non pathogène.
Borrelia turdi	Japon.	*Ixodes turdi*.	Non pathogène.
Borrelia valaisiana	Europe, Chine, Corée, Taiwan, Japon.	*Ixodes columnae* (Asie), *Ixodes nipponensis* (Asie), *Ixodes ricinus* (Europe).	Pouvoir pathogène non prouvé.

- : *Ixodes scapularis* était préalablement appelé *Ixodes dammini*.

** : *Ixodes spinipalpis* était préalablement appelé *Ixodes neotomae*.

Annexe 3 : Exemple de Western Blot IgG de deux patients du CHU de Grenoble, effectué pour confirmer ou infirmer la présence d'Ig en ELISA

Kit commercial : Méridian



A B T

A : Patient 1 B : Patient 2 T : témoin positif faible (regarder p41)

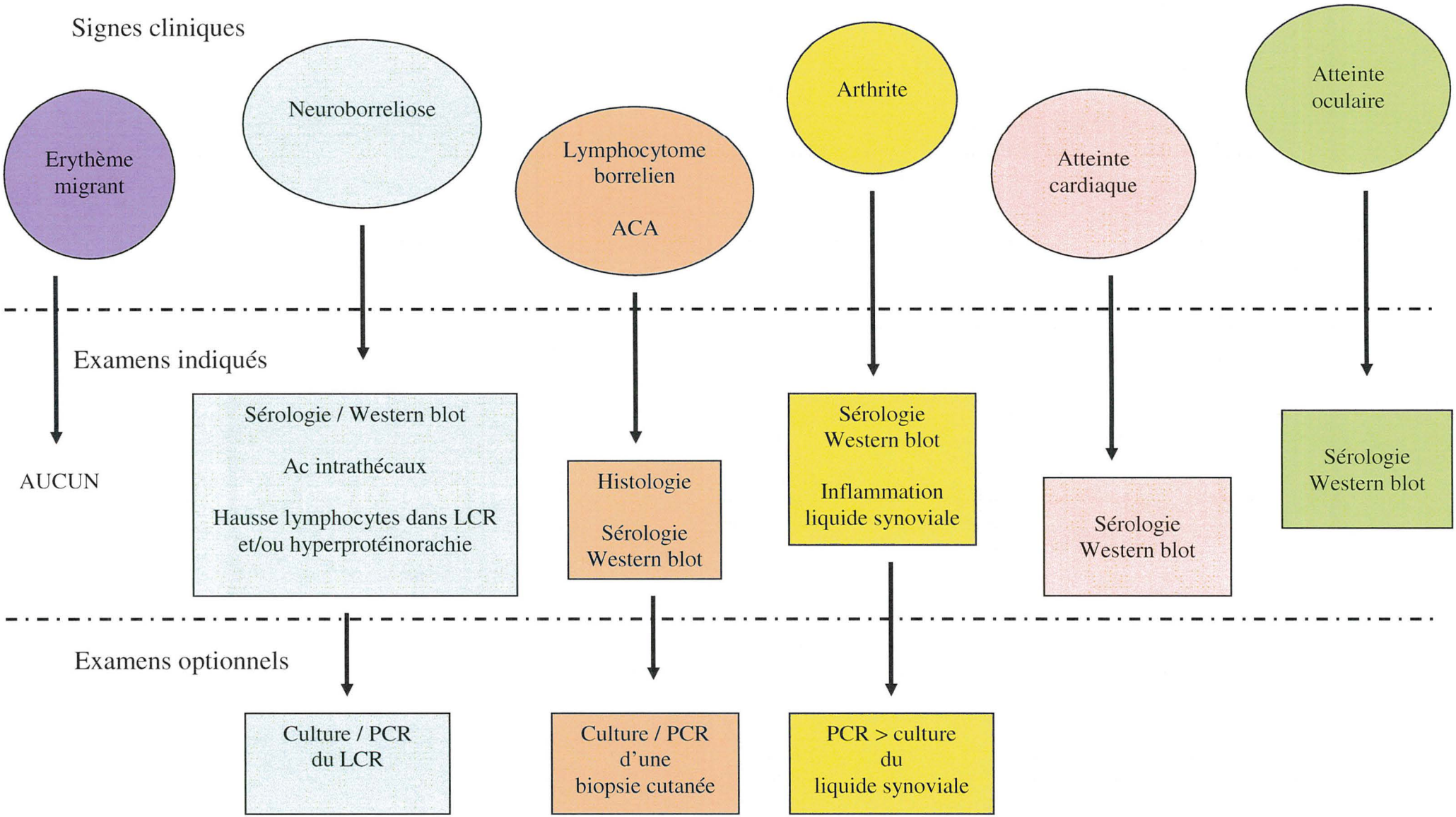
Interprétation :

	Patient 1	Patient 2
P GAG	+	+ / -
P VLS	+	+
P 100	+	-
P 58	-	+
P 43	+	+
P 39	+	-
P 30	+	+
P 22	+ / -	-
P 17	+	-
P 14	+	+
Score	8.5 bandes	5.5 bandes

On regarde le nombre de bandes positives pour chaque patient parmi les 10 bandes suivantes : P GAG, P VLS, P 100, P 58, P 43, P 39, P 30, P22, P 17, P 14.

Pour que le western blot soit rendu positif, il faut un score supérieur à 5. (On compte 1 pour une bande forte, et 0.5 pour une bande faible)

Ici les deux patients ont un western blot qui a été rendu positif, mais celui du patient 1 l'est beaucoup plus.

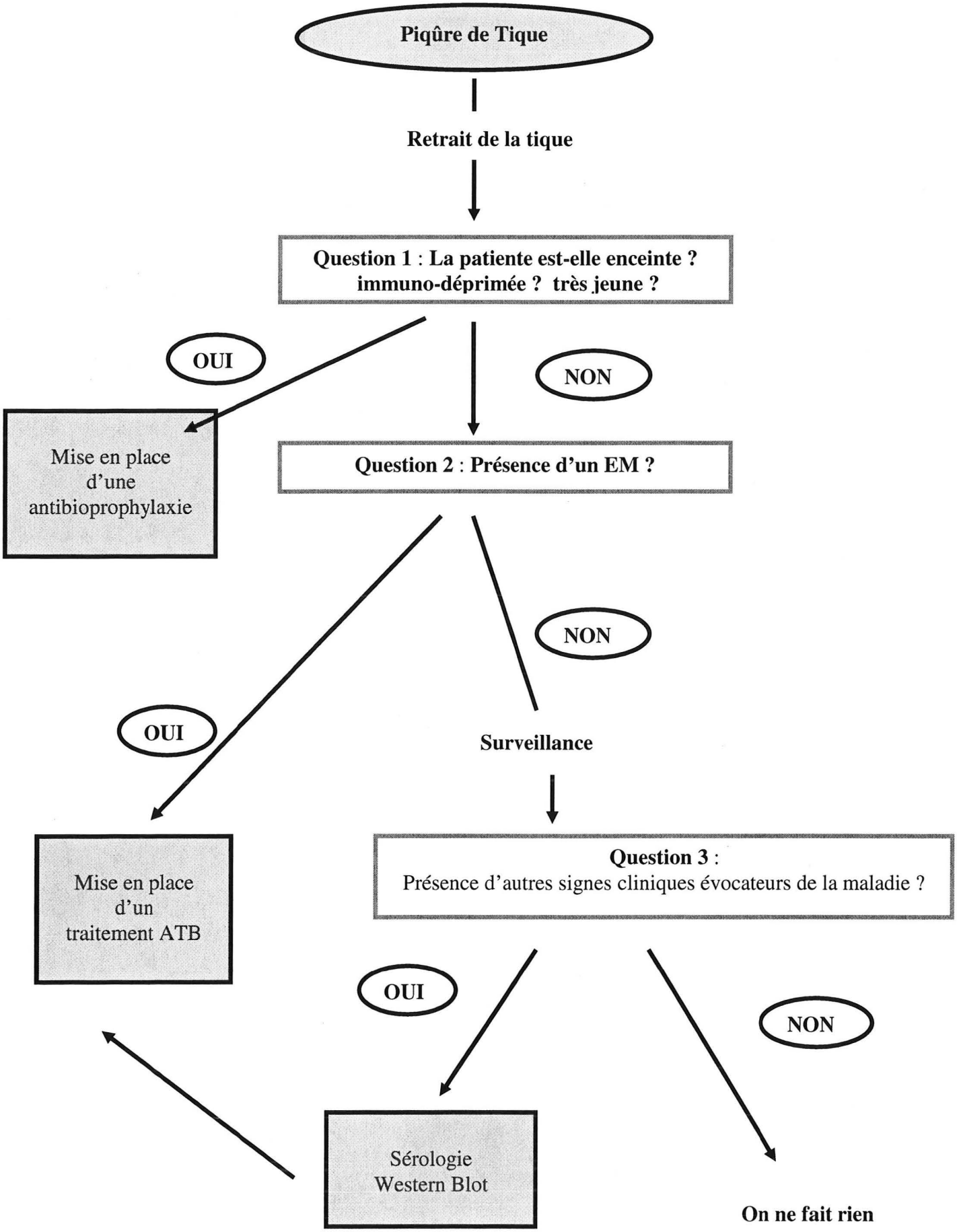


Annexe 4 : Recommandations pour le diagnostic biologique selon la forme clinique

Antibiotiques	Plan de prise	Effets indésirables	Contre -indications	Interactions médicamenteuses	Remarques
Beta-lactamines					
Pénicilline A : ***Amoxiciline***	Pendant (meilleure tolérance digestive) ou entre les repas	-Troubles digestifs -Eruptions cutanées -Réactions de Jarisch Herxheimer - Manifestations allergiques	-Allergie aux pénicillines -Mononucléose infectieuse	-MTX (hausse de sa toxicité hématologique) -Allopurinol (toxicité cutanée)	- Surveiller fonction rénale en cas de fonction rénale défaillante - boire beaucoup si les posologies sont élevées pour éviter cristalurie
Benzylpenicilline ***Pénicilline G***	IV Réservé usage hospitalier	- Douleurs au point d'injection - Manifestations allergiques - Encéphalopathie, hallucinations, convulsions à forte dose	-Allergie aux pénicillines	-MTX	
Céfuroxime-Axétil	Après le repas 2 prises espacées de 12h	- Manifestations allergiques - Troubles digestifs - Elévations transitoire des transaminases - Céphalées	- Allergie CS et allergie croisée aux pénicillines		- Signaler toute diarrhée au médecin (rare cas de pseudo colite membraneuse) -Grossesse selon avis médical et allaitement déconseillé si >7j - Surveiller fonction rénale
Ceftriaxone	IV ou IM Instauré à l'hôpital puis poursuivi en ville	-Douleurs au point d'injection -Précipitation biliaire, lithiase rénale -Trouble pancréatique - Manifestations allergiques		-Ne pas mélanger avec des médicaments/ solutions contenant du Ca	
Tétracyclines					
Doxycycline	Pendant le repas avec un verre d'eau 1prise par jour Au moins 1h avant le coucher	-photosensibilisation -troubles digestifs (nausée, diarrhée, candidose) - Manifestations allergiques - Rare troubles hématologiques	- Allergie - Grossesse - Allaitement - < 8 Ans (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire)	-Rétinoides (hypertension intra- cranienne) -Prendre à distance du Fer, du Mg, du Ca, du Zn, de l'Al et des anti-acides (2 heures) - prudence avec anticonvulsivant, didanosine, AVK	-Eviter le soleil - Prudence en d'insuffisance hépatique ou rénale
Macrolides					
Azythromycine	Pendant ou en dehors des repas	- Troubles digestifs (Nausée, diarrhée, flatulences, gastralgies) - Manifestations allergiques - Troubles cutannés - Hausse des transaminases - Vertige - Vaginite	- Allergie - galactosémie congénitale ou déficit en lactose - IH sévère - Grossesse/Allaitement inocuité non etablie	CI : dérivés de l'ergot de seigle (ergotisme) , cisapride (torsades de pointes), AD :bromocriptine, cabergoline, pergolide (surdosage) PE : ciclosporine, AVK	Ce sont des inhibiteurs du cyt P450 - Prudence en d'insuffisance hépatique

Annexe 5 : Récapitulatif des caractéristiques principales des molécules utilisées dans la maladie de Lyme

Annexe 6 : Arbre décisionnel simplifié pour initier ou non un traitement



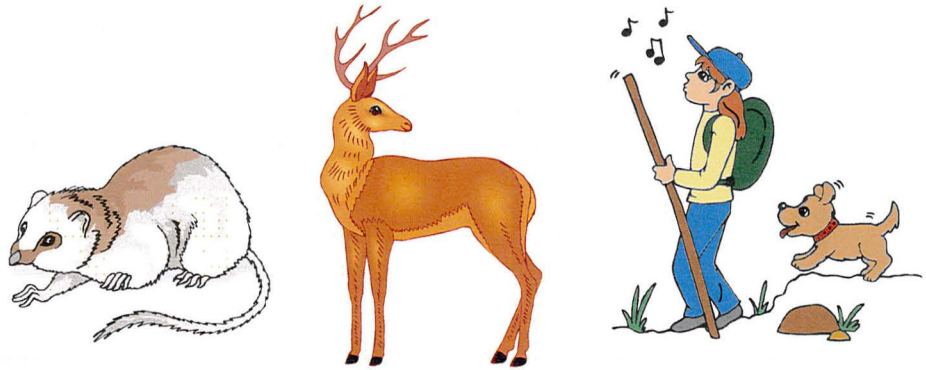
Annexe 7 : Tableau des produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable de l'Afssaps avec exemples de spécialités.

Age	Principe actif	Concentration recommandée par l'Afssaps	Exemples et mentions des laboratoires
30 Mois à 12 Ans	Citriodiol Sauf si antécédents de convulsions	20 à 50 %	Mosiguard® spray ou stick
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic® lotion avec HE de citronelle (dès 36 mois) Cinq sur cinq tropic® lotion spray (dès 36 mois) Mosquito® spray (dès 36 mois) Prebutix®crème adoucissante enfant-bébé(dès 12 mois) Prebutix® zone tropicales gel, lait, roll-on(dès 30 mois) Repel insect® gel ou spray à 6% (dès 6 mois) Repel insect capillaire avec HE menthe (dès 12 mois)
	DEET Sauf si antécédents de convulsions	20 à 35 %	Mouskito tropic® spray ou roller 30 %(dès 5 ans) Insect ecran® spray ou gel peau adulte 50 %(dès 10 ans)
	KBR 3023 Maximum 1 mois d'utilisation	20 à 30 %	Insect écran® peau enfant (dès 24 mois)
Plus de 12 Ans et adultes	Citriodiol Sauf si antécédents de convulsions	20 à 50 %	Mosiguard ® spray
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic® lotion adulte Cinq sur cinq tropic® lotion spray Mosquito® adulte spray ou roller Prebutix zone tropicales® gel, lait, roll-on Repel insect® capillaire avec HE menthe
	DEET Sauf si antécédents de convulsions	20 à 50 %	Mouskito tropic® spray Insect écran® peau adulte spray ou gel corporel Repel insect ®adultes spray
	KBR 3023 Maximum 1 mois d'utilisation	20 à 30 %	Insect écran special tropic®
Femme enceinte	IR 3535	20 à 30 %	Cinq sur cinq tropic® lotion spray Mouskito® adulte spray ou roller Prebutix zones tropicales® gel ou lotion

Tableau des produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps, inspiré du BEH numéro 24 /2007 : recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007

Action sur l'hôte

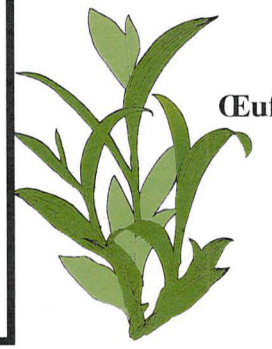
- Réduction des populations de rongeurs ou cervidés
- Traitement des hôtes par des méthodes chimiques
- Vaccination des hôtes
- Information des humains
- Mesures de protection individuelle
- Utilisation de répulsifs cutanée ou vestimentaire
- Vaccination



Repas sur un hôte

Action sur le vecteur

- Lutte chimique
- Modificaton de l'habitat, déforestation
- Contrôle physique
- Lutte biologique



Œufs → **Larves** → **Nymphes** → **Adultes**

Copulation Mâle et femelle

Influences de l'environnement : Saison, température, hygrométrie

Annexe 8 : Schéma résumant les possibilités prophylactiques primaires

Annexe 9 : Fiche explicative pour le retrait d'une tique

• PREAMBULE :

Il ne faut rien appliquer avant le retrait pour encourager la tique à se détacher.
L'utilisation au préalable de substances de type éther, vaseline, alcool ou l'application de chaleur irrite la tique et cela stimule la régurgitation de la salive.
Ainsi on augmente le risque de transmission de pathogènes ce qui n'est pas souhaitable.
Le port de gant pour le manipulateur est conseillé

• TECHNIQUE DE RETRAIT :

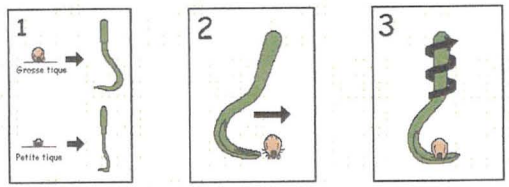
▪ A l'aide d'une pince à épiler (si on n'a pas de crochet tir tique à notre disposition) :

Attraper la tique au plus près de la surface de la peau
Tirer très lentement dans l'axe.
Il faut éviter tout mouvement de pression, de rotation, de torsion et les secousses qui risqueraient de casser une partie des pièces buccales dans la peau.

[128]

▪ A l'aide d'un tir-tique : (technique à privilégier)

Il s'agit de la méthode à recommander.
Ce crochet permet de retirer une tique sans casser le rostre et évite de comprimer son abdomen donc on minimise le risque de transmission de pathogènes.
Il peut s'utiliser aussi bien sur l'homme que sur l'animal.
Il existe deux tailles, le plus petit est réservé aux larves et nymphes, le plus grand aux adultes.
On passe le crochet sous la tique en l'abordant par le côté.
Puis on le soulève légèrement et on tourne lentement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre sans tirer jusqu'à ce que la tique se décroche. Il ne faut pas plus de 2 ou 3 tours.



[123]

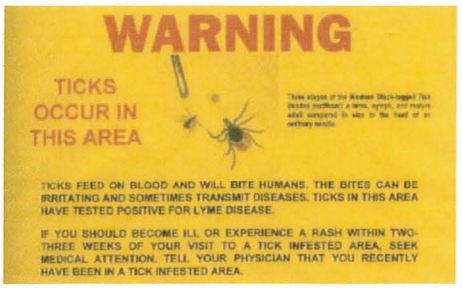
• FINALISATION :

Il ne faut pas écraser ou toucher à mains nues le corps de la tique qui contient des fluides éventuellement porteurs d'agents infectieux comme sa salive, son hémolymphe, son contenu intestinal.
L'arthropode retiré ne doit jamais être déposé sur la paume de main du manipulateur.
On conseille de noyer la tique dans de l'eau savonneuse pour la détruire ou de la brûler.

Après le retrait il faut désinfecter le site de piqûre à l'aide d'un antiseptique (par exemple Biseptine® , Dermaspraid ®, Mercryl® …)
Puis on se lave les mains à l'eau et au savon.

Annexe 10 : Panneaux informations

Panneaux étrangers soulignant la présence de tiques et recommandant la prudence



I

Dans un état de l'Ouest des Etats-Unis (l'Utah) on peut trouver la présence de ce panneau sous entendant un risque de piqûres par tiques. La maladie de Lyme n'est pas présente là-bas mais les pathologies redoutées sont la fièvre des montagnes rocheuses et la tularémie.

Panneaux de sécurité routière :

Panneaux de la sécurité routière indiquant un danger, les deux premiers indiquent le passage d'animaux domestiques, le dernier celui d'animaux sauvages. On peut les trouver sur l'ensemble du territoire français.

Exemples de panneaux étrangers : le premier tunisien signale le passage de dromadaire, le second suédois la présence d'élan.

En Savoie panneaux signalant respectivement la présence de marmottes et de chamois.

Bibliographie

- **Articles**

[1] ALLAN BF, KEESING F, OSTFELD RS., Effect of forest fragmentation on Lyme Disease risk, Conserv Biol., 2003, **17** : 267-272

[2] BARBOUR AG, Plasmids analysis of *Borrelia burgdorferi,* the Lyme Disease agent, J Clin Microbiol., 1988, **26** : 475-478

[3] BENACH JL, COLEMAN JL, SKINNER RA, BOSLER EM, Adult *Ixodes dammini* on rabbits : a hypothesis for the development and transmission of *Borrelia burgdorferi*, J Infect Dis.,1987, **155** :1300-1306

[4] BRATTON RL, COREY R., Tick-borne Diseases, Am Fam Physician., 2005, **71** : 2323-2330

[5] BROWN EL, KIM JH, REISENBICHLER ES, HÖÖK M, Multicomponent Lyme vaccine : Three is not a crowd, Vaccine, 2005, **23** : 3687-3696

[6] BROUQUI P, BACELLAR F, BARANTON G, *et al.,* Guidelines for the diagnostic of tick borne bacterial disease in Europe , Clin Microbiol Infect., 2004, **10** : 1108-1132

[7] BUESCHER MD, RUTLEDGE LC, WIRTZ RA, NELSON JH The dose-persistence relationship of DEET against *Aedes aegypti,* Mosq News 1983, **43** : 364-366.

[8] BURGDORFER W, BARBOUR AG, HAYES SF, BENACH JL, GRUNWALDT E, DAVIS JP, Lyme disease-a tick borne spirochetosis? Science, 1982, **216** : 1317-1319

[9] BURGDORFER W, HAYES SF, CORWIN D, Pathophysiology of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in ixodid ticks, Rev Infect Dis.,1989, **11** suppl.IV : S1442-1450

[10] CAPEK I, VAILLANT V, MAILLES A, DE VALK H, Définition des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2000-2005, InVs, p 196-198, Les zoonoses en France, BEH numéro thématique n°27-28 /2006 du 4 juillet 2006

[11] COBURN J, FISCHER JR, LEONG JM, Solving a sticky problem: new genetic approaches to host cell adhesion by the Lyme diseaese spirochete, Mol Microbiol., 2005, **57** : 1182-1195

[12] CORAPI KM, WHITE MI, PHILLIPS CB, DALTROY LH, SHADICK NA, LIANG MH. Strategies for primary and secondary prevention of Lyme disease, Nat Clin Pract Rheumatol., 2007, **3** : 20-25

[13] DATTWYLER RJ, LUFT BJ, KUNKEL M, *et al.,* Ceftriaxone compared with doxycycline for the traitment of accute disseminated Lyme disease, N Engl J Med 1997; **337**: 289-294

[14] DE MEEÛS T, BEATI L, DELAYE C, AESCHLIMANN A, RENAUD F, Sex-biased genetic structure in the vector of Lyme disease : *Ixodes ricinus*, Evolution., 2002, **56** : 1802-1807

[15] DE SILVA AM, FIKRIG E , Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ticks during blood feeding, Am J Trop Med Hyg., 1995, **53** : 397-404

[16] EPSTEIN PR, Climate change and human health, N Engl J Med., 2005, **353** : 1433-1436

[17] ETTESTAD PJ, CAMPBELL GL, WELBEL SF, *et al.,* Biliary complications in the traitment of unsubstantiated Lyme disease, J Infect Dis., 1995, **171** : 356-61

[18] FEDER HM Jr, JOHNSON BJ, O'CONNEL S, SHAPIRO ED, STEERE AC, WORMSER GP and the Ad Hoc International Lyme Disease group, A critical appraisal of « chronic Lyme disease », N Engl J Med., 2007, **357** : 1422-1430

[19] FRADIN MS, DAY JF, Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites, N Engl J Med., 2002, **347** : 13-18

[20] FRASER CM *et al.,* Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi,* Nature., 1997, **390** : 580-586

[21] GEORGES JC, CHATEL C, Les syndrômes grippaux estivaux et infections transmises par la tique *Ixodes ricinus*, Spectra biologica, 2004, **142** : 30-37

[22] GLÖCKNER G et al., Comparative analysis of the *Borrelia garinii* genome. Nucleic Acids Res., 2004, **32** : 6038 - 6046

[23] GOODMAN L, DENNIS DT, SONENSHINE DE , Tick Borne Diseases of Humans, N Engl J Med., 2006, **354** : 652-653

[24] HAYES EB, PIESMAN J, How can we prevent Lyme disease? N Engl J Med., 2003, **348** : 2424-2430

[25] HENGGE UR, TANNAPFEL A, TYRING SK, ERBEL R, ARENDT G, RUZICKA T, Lyme borreliosis, Lancet Infect Dis., 2003, **3** : 489-500

[26] HOVIUS JW, VAN DAM AP, FIKRIG E, Tick-host-pathogen interractions in Lyme borreliosis, Trends Parasitol., 2007, **23** : 434-438

[27] JUNTTILA J, PELTOMAA M, SOINI H, MARJAMÄKI M, VILJANEN MK, Prévalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* Ticks in Urban Recreational Areas of Helsinki, J Clin Microbiol., 1999, **37** : 1361-1365

[28] KAUFMAN WR, Tick-host interactions: a synthetis of current concepts, Parasitol Today, 1989, **5** : 47-55

[29] KLEMPNER MS, UNNASCH TR, HU LT, Taking a bite out of vector-transmitted infectious diseases , N Engl J Med., 2007, **356** : 2567-2569

[30] KRAUSE PJ., TELFORD SR, SPIELMAN A *et al*, Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness, JAMA 1996; **275** : 1657-1660

[31] KRUPP LB, HYMAN LG, GRIMSON R, *et al.,* Study and traitment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial., Neurology, 2003, **60** :1923-1930

[32] KRUSE H, KIRKEMO AM, HANDELAND K, Wildlife as source of zoonotic Infections, Emerg Infect Dis., 2004, **10** : 2067-2072

[33] LATHROP SL *et al.*, Adverse event reports following vaccination for Lyme disease : december 1998-July 2000, Vaccine 2002, **20** :1603-1608

[34] LOGIGIAN EL , KAPLAN RF, STEERE AC, Chronic neurologic manifestations of Lyme disease, N Engl J Med., 1990, **323** : 1438- 1444

[35] MAIBACH HI, AKERS WA, JOHNSON HL, KHAN AA, SKINNER WA., Insects: topical insect repellents, Clin pharmacol Ther 1974, **16** : 970-3

[36] McKENNA D, FAUSTINI Y, NOWAKOWSKI J, WORMSER GP, Factors influencing the utilization of Lyme disease-prevention behaviors in a high-risk population, J Am Acad Nurse Pract., 2004, **16** : 24-30

[37] MELTZER MI, DENNIS DT, ORLOSKI KA, The cost effectiveness of vaccinating against Lyme disease, Emerg Infect Dis., 1999, **5** : 321-328

[38] NADELMAN RB, NOWAKOWSKI J, FISH D, *et al.,* Prophylaxis with single dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite, N Engl J Med 2001, **345** : 79-84

[39] NAHIMANA I, GERN L, PÉTER O, PRAZ G, MOOSMANN Y, FRANCIOLI P., Epidemiology of Lyme borreliosis in French speaking switzerland, Schweiz Med Wochenschr. 2000; **130**: 1456-61

[40] NIGROVIC LE, THOMPSON KM, The Lyme vaccine: a cautionary tale, Epidemiol Infect., 2007, **135** :1-8

[41] NOCTON JJ et al., Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis, 1994, N Engl J Med., **330** : 229-234

[42] NOWAKOWSKI J, MCKENNA D, NADELMAN RB *et al,* Failure of treatment with cephalexin for Lyme disease, Arch Fam Med 2000; **9** : 563-567

[43] ORLOSKI KA, HAYES EB, CAMPBELL GL, DENNIS DT , Surveillance for lyme disease, united states, 1992-1998, MMWR CDC Surveill Summ. 2000, **49** :1-11

[44] PIESMAN J, MATHER TN, SINSKI RJ, SPIELMAN A, Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission, J Clin Microbiol, 1987, **25** : 557-558

[45] PIESMAN J, Strategies for reducing the risk of Lyme borreliosis in North America, Inter J Med Microbol., 2006, **296**, suppl 40 : 17-22

[46] POLAND GA, JACOBSON RM, The prevention of Lyme disease with vaccine, 2001, Vaccine, **19** : 2303-2308

[47] POSTIC D, BARANTON G, Prévalence de l'infection des tiques *Ixodes ricinus* par *Borrelia burgdorferi* sl en Alsace, corrélation avec l'incidence de la maladie, BEH n° 27-28 /2006 p 201-202

[48] RIBEIRO JM, MATHER TN, PIESMAN J, SPIELMAN A, Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector ticks, J Med Entomol 1987 ; **24** : 201-205

[49] SCHWAN TG, PIESMAN J, Temporal changes in outer surface proteins A and C of the lyme disease-associated spirochete, *Borrelia burgdorferi,* during the chain of infection in ticks and mice., J Clin Microbiol., 2000, **38** : 382 - 388

[50] SCHWAN TG, PIESMAN J, Vector interactions and Molecular Adaptations of Lyme Disease and Relapsing Fever Spirochetes Associated with Transmission by Ticks, Emerg Infect Dis., 2002, **8** : 115-121

[51] SIGAL LH, ZARHADNIK JM, LAVIN P, *et al.,* A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer-Surface Protein a to prevent Lyme disease, N Eng J Med. , 1998, **339** : 216-222 (et les corrections N Engl J Med, 1998, 339 :1637 et N Engl J Med 1998, 339 :571)

[52] SING SK, GIRSCHICK HJ, Lyme borreliosis : from infection to autoimmunity, Clin Microbiol Infect., 2004, **10** : 598-614

[53] SPARAGANO O, Nouvelle approche dans la vaccination contre les maladies liées aux tiques : un vaccin contre les tiques utilisant des Antigènes internes, Epidemiol. et santé anim., 2002, **42** : 95-98

[54] STANEK G, Lyme diseaese and related disorders, 1985, Microbiol Sci. , **2** : 231-234

[55] STANEK G., KLEIN J, BITTNER R, GLOGAR D, Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathie, N Engl J Med.,1990, **322:** 249-252

[56] STEERE AC, Lyme disease, N Engl J Med., 1989, **321** : 586-596

[57] STEERE AC, SIKAND VK, MEURICE F *et al,* Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. N Engl J Med,1998, **339** : 209-215

[58] STEERE AC. Lyme disease, N Engl J Med., 2001, **345** :115-125

[59] STEERE AC, COBURN J, GLICKSTEIN L, The emergence of Lyme disease, J Clin Invest, 2004, **113** : 1093-1101

[60] STEVENSON B *et al,* Differential binding of host complement inhibitor factor H by *Borrelia burgdorferi* Erp surface proteins : a possible mechanism underlying the expansive host range of Lyme disease spirochetes, Infect Immun., 2002, **70** : 491-497

[61] SWANSON SJ, NEITZEL D, REED KD, BELONGIA EA, Coinfections acquired from Ixodes Ticks, Clin Microbiol Rev., 2006, **19** : 708-727

[62] WARSAM, le report of WHO workshop on Lyme Borreliosis diagnosis and Surveillance, Poland, 20-22 june, 1995, WHO/CDC/VPH/95 (1996) 141-1

[63] WISE R *et al.,* Emerging infections – a coordinated european approach , Clin Microbiol Infect., 2001, **7** : 1-2

[64] WORMSER GP, Prospects for a vaccine to prevent Lyme disease in humans, Clin Infect Dis.,1995, **21**:1267-1274

[65] WORMSER GP, NADELMAN RB, DATTWILLER RJ *et al,* Practice guidelines for the treatment of Lyme disease.The Infectious Diseases Society of America.,Clin Infect Dis., 2000, **31**, suppl I : 1-14

[66] WORMSER GP, BITTKER S, COOPER D, NOWAKOWSKI J, NADELMAN RB, PAVIA C, Comparison of the yields of blood cultures using serum or plasma from patients with early Lyme disease, J Clin Microbiol 2000, **38** : 1648-1650

[67] WORMSER JP, Early lyme disease, N Engl J Med., 2006, **354** : 2794-2801

[68] YANAGIHARA Y, MASUZAWA T, Lyme disease (Lyme borreliosis), FEMS Immunol Med Microbiol, 1997, **18** : 249-261

[69] ANONYME, Stratégies : mieux se protéger des infections liées aux moustiques, synthèse de la revue Prescrire, 2008, **28** : p 436-445

[70] ANONYME, Vitamine B1 par voie orale : inefficace en prévention des piqûres de moustiques », la revue Prescrire 2003, **23** :255

[71] ANONYME, When a vaccine is safe, Nature, 2006, **439** : 509

[72] ANONYME, An advisory Comitee Statement, Comittee to Advise on Tropical Medicine and travel , statement on tick borne encephalitis, Can Commun Disp Rep. RMTC, 2006, **32** (ACS-3) : 1-18

- **Ouvrages**

[73] AVRIL JEAN-LOUP, Nouveau dictionnaire de Bactériologie Clinique, Nouvelle édition, Ellipses, Paris, 1997

[74] ASSOUS M., Borréliose de Lyme, Formation biologie médicale, BIOFORMA, EGOPRIM, Paris, 2005

[75] DUQUET M., Inventaire de la faune de France, vertébrés et principaux invertébrés, Nathan et Muséum national d'histoire naturelle, Paris, 2005

[76] EUZEBY J., Parasitoses humaines d'origine animale. Caractères épidémiologiques, Flammarion, Paris, 1984

[77] GOLVAN YJ., Eléments de Parasitologie Médicale, Flammarion medecine science, Paris, 1983

[78] O'FELL ANN, Parasitologie, Mycologie / Association française des enseignants de Parasitologie, Nouvelle édition 96-97, Format Utile, Saint Maur, 1995

[79] PEREZ-EID C., Les tiques, Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire, Ed.Tec & Doc, Paris, Ed. Médicales internationales, Cachan, 2007

[80] POSTIC D., BARANTON G, *Borrelia,*
In : J.FRENEY, F.RENAUD, R.LECLERCQ, *et al.,* Précis de Bactériologie clinique, 2ème édition, ESKA, Paris, 2007, p1521-1530

[81] SFM. *Borrelia burgdorferi* sensu lato
In Remic : Vivactis Plus Ed, 2007, p 173-176

[82] SINGLETON P, Bactériologie, pour la médecine, la biologie, et les biotechnologies : cours, 6ème édition, Donod, Paris, 2005

[83] VERLAG, Insectes guide nature, Hachette, Munich, 2000

[84] VILLENEUVE A., Les zoonoses parasitaires : l'infection chez les animaux et chez les hommes, Les presses de l'Université de Montréal, Montréal, 2003

[85] ANONYME, Dictionnaire Vidal, 84ème édition, Vidal, Paris, 2008

- **Conférence consensus :**

[86] 16 ème conférence de consensus de la SPILF, « Borréliose de Lyme : démarche diagnostiques, thérapeutiques et préventives », Med Mal Infect, 2007, 37 : 187-193
Site web : http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf

- **Revue de synthèse / Fiche laboratoire**

[87] EVISON J, AEBI C, FRANCIOLI C, et al., Borreliose de Lyme. Première partie: épidémiologie et diagnostic, Rev Med Suisse, 2006, **2** : p 919-924

[88] EVISON J, AEBI C, FRANCIOLI C, et al., Borréliose de Lyme 3ème partie: prévention, grossesse, états d'immunodéfiscience, syndrôme post borréliose de Lyme, Rev Med Suisse, 2006, **2** :935-940

[89] RAGON B, Maladie de Lyme en France : 5 500 nouveaux cas par an diagnostiqué en médecine générale, le quotidien des médecins, 2000, N° 6792.

[90] SATGER, MANICOT, La maladie de Lyme, Porphyre Juillet/ août 2008, 444 : 22-26

[91] ANONYME, La maladie de Lyme, Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, cahier conseil II du n°2493 du 7 juin 2003, numéro 93

[92] Fiche du laboratoire Mérial « Symptomatologie et traitement des maladies transmises par les tiques »

[93] Dr CROUSSE-LEBARD, vétérinaire, Livret conseil Biocanina, distributeur Noreva Pharma

- **Recommandations / Rapports / Bulletins :**

[94] Office of pesticides and toxic substances, special pesticide review division, N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) pesticide registration standard. Waschington, D.C : Environmental Protection Agency, 1980 (EPA 540/RS-81-004)

[95] Maladies virales transmises par les arthropodes et les rongeurs, Série de rapports techniques, n°179, OMS, Genève, 1985, 128 pages

[96] Recommandations for the use of lyme disease vaccine: recommendations of the advisory comitee on immunization practices (ACIP), MMWR. Recomm Rep. 1999 ; **48** (RR-7) : 1-17, 21-25

[97] KIRBY C.,Tick management handbook, An integrated guide for homeowners, pest control operators, and public health officials for the prevention of tick-associated disease, the connecticut agricultural Experiment station, bulletin No.1010

[98] LAUZEILLE D, SCHAPMAN L, VERRIER A, CHUBILEAU C, Surveillance de la maladie de Lyme : Réseau Limousin. Bulletin Numéro 2, Avril 2004-Mars 2006. CIRE Centre ouest

[99] ENCRENAZ N, MOREL, SCHMITT M, Surveillance de la maladie de Lyme : départements Ain, Loire, Haute Savoie. Bulletin d'informations n°1. Période du 1er Avril au 31 Aout 2006, CIRE Rhône Alpes.

- **Sites internet**

[100] Photo de la graine de ricin, web site : http://isaisons.free.fr/ricin.htm - janvier 2008

[101] Web site « Tiques et maladies transmises » rédigé par l' IFR 48 (Institut fédératif de recherche 48) participant à l'approche des maladies infectieuses à Marseille : http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Tiques_et_maladies_transmises.html - nov 2007

[102] Web site sur les acarioses : http://www.inf-faune.com/articles-parasitologie.php - octobre 2007

[103] Web site sur les maladies à tiques en France : http://www.maladies-a-tiques.com/Preface.htm - octobre 2008

[104] Nymphéas (Association française pour la maladie de Lyme, 1901) web site : http://www.lesnympheas.org/index.htm - mars 2008

[105] Web site Baxter, photo accouplement des tiques : http://www.tiques.fr/htdocs/vie_tiques.html - décembre 2007

[106] EUCALB (European Union Concerted Action on lyme Borreliosis) web site : http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?lang=en - septembre 2008
Pour les images web site : http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/images/ - avril 2008

[107] SNOF (Syndicat National des Ophtalmologistes de France) sur la maladie de lyme, web site : http://www.snof.org/maladies/lyme.html - janvier 2008

[108] Illustrations, Medical ecology, Web site : http://www.medicalecology.org/diseases/lyme/lyme_disease.html - mars 2008

[109] Image de Ixodes persulcatus, site web: http://zooex.baikal.ru/arthropoda/acari.htm -avril 2008

[110] Web site vétérinaire : http://www.mon-veterinaire.com - décembre 2007

[111] Institut pasteur, CNR des *Borrelia, w*eb site *:* http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/borrelia-index.html - avril 2008

[112] Image *B. bugdorferi*, Immunoblots and Lyme disease : a review , web site : http://www.novatec-id.com/blot/infection_mechanisms_en.htm - mai 2008

[113] Image *B. bugdorferi*, Wadsworth Center (New York State Department of Health) : http://www.wadsworth.org/databank/borreli.htm - mars 2008

[114] CDC, web site : http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/Lyme/ - juin 2008

[115] Illustration épidémiologie USA : Visité en mars 2008 http://edisan.timone.univ-mrs.fr/edisan/lettre/Textes/LED20-carteLyme.htm

[116] Maladie de Lyme, Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace. Mars 2001 Février 2003 du 23 mars 2005, web site : http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2005/lyme_alsace - avril 2008

[117] Web site de dermatologie issu de Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion © 2001 : http://www.therapeutique-dermatologique.org/print.php?article_id=37&paragraphe_id=10783 - mai 2008

[118] Planche de la pyrèthre : http://fr.wikipedia.org/wiki/Pyr%C3%A8thre - août 2008

[119] Le Courrier de l'environnement n°19, mai 1993, « Perspectives de lutte biologique contre les Rongeurs champêtres » par Michel Pascal, INRA, laboratoire de la Faune sauvage de Rennes, web site : http://www.inra.fr/dpenv/pascac19.htm - juillet 2008

[120] En pratique comment se protéger des piqûres d'insectes et autres arthropodes ? BEH n°25-26 – 24 juin 2008, web site : http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/12z_annexe1.htm - septembre 2008

[121] Web site sur les réflexions de l'AFSSAPS sur les répulsifs : http://www.smi-voyage-sante.com/reflexions-AFFSPAS-sur-les-Repulsifs_a291.html - juillet 2008

[122] Médecine tropicale sur les répulsifs au sujet du choix d'un répulsifs dans la prévention d'une infection par le Chikungunya à La Réunion, web site : http://medecine.tropicale.free.fr/spe/girard.htm - août 2008

[123] Web site commercial sur les « tire-tique » : http://www.tick-twister.com/accueil.htm - septembre 2008

[124] La maladie de Lyme , données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace ; Mars 2001-Février 2003 : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/lyme_alsace/index.htm - juin 2008

[125] American College of Physicians : lyme disease initiative, site Web : http://www.acponline.org/lyme/patient/prévention.htm - avril 2008

[126] Images de tiques : http://flickr.com/photos/28088928@N07/2679415433/ http://www.nhc.ed.ac.uk/index.php?page=24.25.117

[127] Inrs site web, la maladie de lyme est au tableau 19 du régime générale(décret du 26 juillet 1999) et au tableau 5 bis du régime agricole (décret du 19 mars 1999) : http://inrs.dev.optimedia.fr/mp3/ - mars 2008

[128] Image du retrait de la tique avec pince à épiler : une pince à épiler http://wwwlawestvector..org/lymeDisease.htm - Juillet 2008

[129] Illustrations de l'annexe sur les panneaux d'information, site web : - Octobre 2008 http://www.ilstu.edu/~jrcarter/Siberia/tick-warning.gif http://www.jacksoncountyvectorcontrol.org/images/ticksign.jpg http://www.bio.umass.edu/biology/kunkel/butterfly_walk/2006/bfwScar048sig.JPG http://www.sltrib.com/outdoors/ci_9692799 http://www1.securiteroutiere.gouv.fr/signaux/famille.asp?sFamille=1&sSFamille=0 http://den.her.free.fr/route/panneaux.html

[130] Site web Mérial, gamme Frontline : - Octobre 2008 http://frontline.fr.merial.com/

[131] Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire, site web: http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/index.html ou http://www.bacdico.net – février 2008

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

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

PEYRATOUT Coralie

Titre de la thèse :

LE POINT SUR UNE ZOONOSE EMERGENTE : LA MALADIE DE LYME ET IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA STRATEGIE DE COMMUNICATION PREVENTIVE

Résumé :

Les tiques sont des ectoparasites hématophages potentiellement porteurs de nombreux pathogènes qu'elles peuvent transmettre à l'homme ou aux animaux lors d'un repas sanguin. Le réchauffement climatique, les phénomènes de reforestation, concourent à accroître leur distribution géographique et à assurer l'émergence de nouvelles zoonoses. La maladie de Lyme, dont l'incidence ne cesse d'augmenter est actuellement classée en France dans les zoonoses non alimentaires prioritaires par l'InVs. Elle est due à une bactérie du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato, transmise par une tique *Ixodes ricinus*. Le premier symptôme de la maladie est l'apparition d'un érythème chronique migrant associé ou non à des symptômes grippaux. En l'absence de traitement, peuvent se développer des formes tardives, chroniques, souvent sévères avec atteinte neurologique, rhumatologique, cutanée, voire cardiaque et plus rarement ophtalmique. La connaissance de cette pathologie permet un diagnostic rapide, un traitement adapté et une sensibilisation des populations les plus à risque. Aucun vaccin n'est actuellement disponible d'où l'importance de la prophylaxie. Le pharmacien d'officine a toute sa place dans la stratégie de communication autour de cette maladie. Au sein de son officine, il peut être consulté pour des conseils pour retirer une tique, pour protéger un animal de compagnie, il peut aider un patient atteint de la maladie de Lyme à être observant à son traitement, sensibiliser la population au risque des piqûres par tiques et proposer des méthodes de prévention, ou encore savoir orienter vers le médecin en cas de suspicion d'un érythème chronique migrant.

Ce travail permettra d'approfondir dans un premier temps nos connaissances sur les tiques et dans un second temps de faire le point sur la maladie de Lyme : ses caractéristiques, son diagnostic et les modalités de prise en charge. Puis nous détaillerons les différents axes de prophylaxie envisageables. Enfin pour finir nous soulignerons le rôle du pharmacien d'officine et nous réaliserons une synthèse des données afin de l'aider à répondre à différentes questions de comptoir et nous proposerons des outils de communication pouvant servir à améliorer l'information au sujet de cette maladie.

Mots clefs : Tique, Maladie de Lyme, *Borrelia*, Erythème chronique migrant, Zoonose émergente, Prophylaxie, Pharmacien d'officine

Jury :

Président du jury : **Mme ALDEBERT Delphine,** Maître de conférences
Directeur de thèse : **Mme PINEL Claudine,** Maître de conférences
Membres : **Mme GERMI Raphaële,** Maître de conférences
Mr CHAMPON Bernard, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 37 Allée François Villon – 73 290 La Motte-Servolex