

# Prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique : revue de la littérature et exploration des pratiques professionnelles des médecins généralistes et urgentistes

David Jospin, Thibault Saniez

▶ **To cite this version:**

David Jospin, Thibault Saniez. Prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique : revue de la littérature et exploration des pratiques professionnelles des médecins généralistes et urgentistes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01511798

**HAL Id: dumas-01511798**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511798**

Submitted on 21 Apr 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

# Prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique : Revue de la littérature et exploration des pratiques professionnelles des médecins généralistes et urgentistes.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

David JOSPIN, *[Données à caractère personnel]*

Thibault SANIEZ, *[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*
Le 20 avril 2017

Devant le Jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Pr M. MAURIN

Membres du jury : Madame le Pr F. CARPENTIER

Madame le Pr M. CORNET

Monsieur le Pr O. EPAULARD, directeur de thèse

Monsieur le Dr E. FORESTIER

**La Faculté de Médecine 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 Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

## Année 2016-2017

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|---|---|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APTEL Florent | Ophtalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie générale |
| PU-PH | BALOSSO Jacques | Radiothérapie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BARRET Luc | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Réanimation |
| PU-PH | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| MCU-PH | CALLANAN-WILSON Mary | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |

| | | |
|---|---|---|
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermatologie |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophtalmologie |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Oncologie |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| MCU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie générale |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| PU-PH | GUEBRE-EGZIABHER Fitsum | Néphrologie |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie, biologie moléculaire |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | JUVIN Robert | Rhumatologie |

| | | |
|---|---|---|
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| PU-PH | KRACK Paul | Neurologie |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | LAPORTE François | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie | Bactériologie, virologie |
| MCU - PH | LE GOUËLLEC Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénéréologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| MCU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie, transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Cytologie et histologie |
| PU-PH | MERLOZ Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hémato - transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Virologie |

| | | |
|---|---|---|
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | RAMBEAUD Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | REYT Émile | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET Jean Paul | Ophtalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| MCU-PH | RUBIO Amandine | Pédiatrie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie Cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Réanimation |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
**PU-MG :** Professeur des Universités de Médecine Générale
**MCU-MG :** Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

# Remerciements

Au professeur Max Maurin, vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

Au Professeur Olivier Epaulard, tu nous as fait l'honneur de nous confier ce travail. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils avisés tout au long de ce travail. Merci pour tes relectures assidues, tes corrections (presque exhaustives), et tes innombrables suggestions. Tu as été pour nous un directeur de thèse remarquable.

Au Professeur Françoise Carpentier, nous sommes très honorés que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. Nous vous prions de croire en l'expression de toute notre considération et de nos plus profonds respects.

Au professeur Muriel Cornet, vous avez si spontanément accepté de participer à notre jury, veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

Au Docteur Emmanuel Forestier, nous vous remercions d'avoir accepté aussi naturellement d'évaluer notre travail de thèse.

## Remerciements de David

A mes parents. Vous m'avez soutenu durant toutes ces années, sans jamais me demander si je finirai un jour mes études. Je sais que je peux toujours compter sur vous. Merci.

A mes deux frères, pour avoir pu grandir à vos côtés. A Irène, pour t'être inquiétée si souvent de mon absence de sujet de thèse.

A ma grand-mère, pour m'avoir fait connaître les séries TV médicales.

A Pascale et Eric, pour m'avoir fait (re)découvrir le tarot à quatre, le pont, la gentiane, le Château Châlon, et surtout le franc-comtois, ses expressions et sa définition propre de « bobet ». Merci d'être venu de loin pour m'encourager.

Aux amis des mardi soirs, des vacances au ski ou au soleil : Marion, Clément, Anaïs, Josselin, Juliette, Trincat, Dom, QMorelot, Tiphaine, Tournoux, Lulu, Laurent, Clém, Yoann, Angélique, Ravier et Mat. Pour votre bonne humeur (toujours), votre exubérance (souvent), et vos exploits (trop régulièrement).

A Yoann, Marjo, Martin, Jess, pour les journées à Bessan, les tartiflettes au 20ème, les escapades à Chamrousse.

A Manu, Medhi et Quentin (encore), pour ces révisions inoubliables à Oléron, et ses moments culturels tout aussi inoubliables.

A Yasmine, Ayman, Ramesh. Douze ans plus tard, je n'oublie pas nos années partagées à St-Louis.

Aux colocataires de ces dernières années (Flo, Boris, Christol, mais aussi Camille, Laïd et Walter), pour tous les repas gastronomiques, les soirées « *Game Of Thrones* », et les soirées hommages.

A Antoine et Clément, pour ces vacances au Vietnam, si proches de l'échéance, pour cette maîtrise du flux, et cette tolérance envers votre co-vacancier obnubilé par sa thèse.

Aux amis toujours débordés ou trop éloignés (JB, Alex, Justine, Jean), pour votre présence malgré tout à la soutenance. Un grand merci pour ta thèse Alex, j'adore en évoquer le sujet.

Aux co-internes de DESC, pour ces soirées si réjouissantes en territoires hostiles.

Aux chambériens, de Sainte-Hélène et du Princi, pour avoir animé ces semestres à Chambéry.

A mes anciens co-internes (Noémie, Benoit, Sandrine, Blandine, Josquin, Astrid, Line, Marie, Juliette, Rosine, Adeline, Nico, Madelyne, Hélène, Maxime, Guillaume, Océane et son équipe, Yann, Jeanne, Manon, Cécile, Max) et aux équipes de cardiologie (Chambéry), des urgences pédiatriques, des urgences adultes (Chambéry), d'infectiologie, et de réanimation (Annecy) pour toutes ces années enrichissantes, malgré des moments difficiles.

Aux collègues des Urgences d'Annecy (que je quitte à regret), pour votre bonne humeur, et pour les « bières du mois » en équipe.

A mes anciens maîtres de stages, pour m'avoir transmis votre passion pour la médecine générale.

A Alice, Loïse, Margot, Emile et Alix. Merci de ne pas trop pleurer pendant la soutenance. J'espère que vos parents manieront habillement biberons et berceuses et arriveront à contenir votre grande émotion.

A Thibault, pour cette collaboration efficace et fructueuse.

A Claire, pour cette heure de formation expresse aux statistiques.

A Michel Sirodot, pour, entre autres, ta veille documentaire tombée à point nommé.

A tous ceux qui ont participé à notre enquête/questionnaire (une seule fois bien sûr).

A toux ceux qui ne se limiteront pas à la seule lecture des remerciements.

A toi qui, arrivé au bout de ces remerciements, désespère de ne pas y avoir lu ton prénom. C'est pourtant surtout à toi (écris ton prénom ici) _____ que je dédie ma participation à ce travail.

Et enfin, à Elise, pour ta présence au quotidien. Pour supporter mon goût du *wake*, et mon « dégoût » de la randonnée. Pour partager malgré tout un certain penchant pour l'indolence et la contemplation. Pour tous ces bons moments passés avec toi et tous ceux à venir. Mais pas pour m'avoir avoué, une fois nos statistiques achevées, que tu avais fait un M1 de statistiques :)

## Remerciements de Thibault

A mes parents qui m'ont soutenu dans les bons et les mauvais moments de cette carrière d'étudiant.

A Quentin, mon frère, pour m'avoir fait choisir la seule faculté de médecine possédant à l'époque une fanfare.

A Guillemette, ma sœur, pour m'avoir soutenu à mes débuts dans ce choix ambitieux.

A Jérôme, mon frère, pour les choix qu'il m'a aidé à faire, sans jamais décider à ma place, cela aurait été trop simple.

A Guillaume pour les entrainements de course à pieds, moteurs de la première année.

A mes amis Joachim et Nicolas pour y avoir cru depuis le début, pas trop, mais assez pour me pousser.

A Antoine, mon ami et mentor, parti trop tôt.

A Alexis pour son amitié fidèle.

A Emmanuelle pour la découverte des belles lettres et ces années de vie commune.

A Ganesh, pour son soutien paresseux mais sans faille.

A mes anciens colocataires et toujours amis Constance et Thomas pour les nombreux diners, palabres et plannings de rangement non tenus.

A mes confrères de révision : Glen, Adrien, Thomas et Constance ; période peu gastronomique et au combien laborieuse.

A mon actuel colocataire, qui m'a aidé au moment où j'en avais le plus besoin, avec sa bonne humeur indéfectible et une paire de baskets.

A Baptiste et Camille pour leur talent de guide de montagne.

A mes premiers formateurs et à présent collègues de Voiron : François, Odile, Fabienne, Yasmina, Patrick, Véronique, Philippe, Claude, et à tous les soignants et agents du service des urgences, pour votre tolérance à l'égard du jeune interne que j'ai été et pour le plaisir que j'ai à travailler avec vous.

Aux praticiens et maitres de stage qui ont accompagné chaque étape de ma formation, les docteurs Dumont, Azzopardi, Fonti, Causse, Barbier, Michard-Lenoir, Descottes-Genon, et tous les autres praticiens des services des urgences pédiatriques de Grenoble et de cardiologie de Chambéry, pour leurs nombreux enseignements.

Aux praticiens du service de maladie infectieuse de Grenoble, pour leurs enseignements, mais aussi leur soutien dans les moments difficiles, avec une mention spéciale pour le Dr Pierre.

Aux docteurs Ormières, Mistral et Pichon qui m'ont fait aimer la médecine générale.

A Claire pour ses discussions thèse autour d'une pizza, qui ont participé à l'initiation de notre travail.

A mes co-internes Charlotte, Guillaume, Hélène, Line et tous les autres pour ces moments passés à apprendre ce métier ensemble.

A mes amis de la fanfare la Mort Subite et en particulier Matthieu à l'origine de ce projet, et sans oublier tous ceux qui ont cru à ce projet musical et y ont participé: Emmanuelle, Radia, Senan, Bichon, Jérémie, Jérémy, Pierluigi, Toshi, Thomas, Blandine, Audrey, Camille, Georges, Vincent, Vincent, Vincent, Clément, Tanguy, Clément encore, Etienne, Victor, l'autre Victor, Siegfried, Bastien, Corky, Punkash, William, Marie-Anne, Mathieu et d'autres mais ça fait déjà pas mal.

Aux groupes de musique suivant, dans l'ordre d'apparition : la fanfare des Plaies Mobiles, les Chameaux à Huit Bosse, le Blue Nonette, les Shaolin Stompers, les Rooftop Gamblers, qui m'ont accompagné dans cette décennie d'étude.

A mes amis grenoblois et chartreux, Thibault, Pierre-Alexis, Julie, Marianne, Thibaut, Régis et d'autres pour m'avoir fait découvrir la luge de descente, les domaines skiables et les spécialités locales.

A tous ceux qui n'ont pas été cité mais que je ne manquerai pas de remercier lors de notre prochaine rencontre.

A David pour son inexpugnable propension à vouloir toujours faire avancer cette thèse.

A celle qui m'accompagne dans mon travail et mes choix, partage mon goût pour la musique et ma paresse pour le sport, mes envies de voyage et de découverte : Friederike.

# Table des matières


Abréviations et acronymes ..... 15
Résumé ..... 17
Préambule ..... 19
1. Introduction ..... 21
1.1. Généralités sur la maladie de Lyme ..... 21
1.1.1. Ecologie des pathogènes et de leurs vecteurs ..... 21
1.1.2. Manifestations cliniques ..... 23
1.1.3. Epidémiologie en France ..... 25
1.1.4. Diagnostic biologique ..... 26
1.1.5. Traitement ..... 26
1.1.6. Prévention primaire ..... 27
1.1.7. Prévention post-exposition ..... 27
1.2. Objectif ..... 28
2. Méthodes ..... 29
2.1. Revue de la littérature sur la prophylaxie post-piqûre ..... 29
2.1.1. Etudes expérimentales ..... 29
2.1.2. Recommandations de sociétés savantes ..... 29
2.2. Enquête de pratiques professionnelles ..... 29
3. Résultats ..... 31
3.1. Revue de la littérature ..... 31
3.1.1. Etudes cliniques sur la prophylaxie après piqûre de tique ..... 31
3.1.2. Autres études en lien avec la prophylaxie de la maladie de Lyme ..... 38
3.1.3. Recommandations des sociétés savantes et des agences de santé ..... 43
3.2. Enquête de pratiques professionnelles ..... 58
4. Discussion ..... 69
4.1. Revue de la littérature ..... 69
4.2. Enquête de pratiques professionnelles ..... 72
5. Conclusion ..... 75
6. Bibliographie ..... 77
ANNEXE : Questionnaire sur la prévention de la Maladie de Lyme après une piqûre de tique ..... 83

# Abréviations et acronymes

| | |
|---|---|
| **ATB** | Antibiotique |
| **BB** | *Borrelia burgdorferi* |
| **BL** | Borréliose de Lyme |
| **BIA** | Association britannique d'infectiologie (*British Infection Association*) |
| **CDC** | Centre de contrôle et de prévention des infections (*Centers for Diseases Control and Prevention*) (USA) |
| **CMI** | Concentration Minimale Inhibitrice |
| **CNR** | Centre National de Référence (France) |
| **DGI** | Société allemande d'infectiologie (*Deutsche Gesellschaft für Infektiologie*) |
| **DS** | Déviation Standard |
| **ELISA** | *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* |
| **EM** | Erythème migrant |
| **EuCALB** | Action européenne concertée sur la borréliose de Lyme (*European Concerted Action on Lyme Borreliosis*) |
| **ESCMID** | Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) |
| **IDSA** | Société américaine des maladies infectieuses (*Infectious Diseases Society of America*) |
| **IEIK** | Institut ukrainien d'épidémiologie et de maladies infectieuses |
| **Ig** | Immunoglobuline |
| **ILADS** | Société internationale de la maladie de Lyme et des maladies associées (*International Lyme and Associated Diseases Society*) |
| **IPAC** | Agence canadienne de contrôle et de prévention des infections (*Infection Prevention and Control Canada*) |
| **KIZA** | Société Néerlandaise d'infectiologie (*Kennissyteem Infectieziekten en Arbeid*) |
| **LCS** | Liquide cérébro-spinal |
| **NIAID** | Institut national des allergies et des maladies infectieuses (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) (USA) |
| **OEGIT** | Société autrichienne de maladies infectieuse et de médecine tropicale (*Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin*) |
| **PHAC** | Agence publique de santé du Canada (*Public Health Agency of Canada*) |
| **PCR** | *Polymerase Chain Reaction* |
| **SBIMC** | Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique |

**SEEIMC** Société espagnole de maladie infectieuse et de microbiologie clinique (*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*)

**SIMIT** Société italienne de maladies infectieuses et tropicales (*Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali*)

**SNMI** Société Norvégienne de Maladies Infectieuses

**SPEMI** Société Polonaise d'Epidémiologie et des Maladies Infectieuses

**SPILF** Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

**SSCMHI** Société slovène de microbiologie Clinique et de maladies infectieuses (*Slovenian Society for Clinical Microbiology and Hospital Infections*)

**SSI** Société Suisse d'Infectiologie

**SSKM** Société slovaque de microbiologie clinique (*Slovenská spoločnosť klinickej mikrobiológi*)

**STMI** Société Tchèque de Maladies Infectieuses

**TBEV** *Tick-borne Encephalitis Virus*

# Résumé

La borréliose de Lyme (BL) est causée par des spirochètes du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato, transmises par les tiques infectées. Les informations concernant la BL, souvent anxiogènes, peuvent inquiéter les personnes sujettes à une piqûre de tique, et dans une certaine mesure leurs médecins, et conduire à la prescription fréquente d'une antibioprophylaxie en post-piqûre.

Nous avons recensé toutes les données d'Evidence Based Medicine sur ce sujet et avons retranscrit les recommandations des sociétés savantes d'infectiologie d'Amérique du Nord et d'Europe. De plus, nous avons interrogé les médecins de premiers recours sur leurs pratiques en post-piqûre.

Sur les 5 études comparatives et prospectives sur la prophylaxie post-exposition, 2 concluent à son efficacité. Il n'existe pas d'études sur la prophylaxie chez la femme enceinte mais il n'y a pas d'arguments à ce jour en faveur d'une BL congénitale. Les recommandations n'indiquent jamais de prophylaxie systématique et la discutent en cas de temps d'attachement prolongé, de piqûres multiples, ou de piqûre en zone de forte infestation. Sur les 317 médecins généralistes ou urgentistes interrogés, 59,9% se déclaraient prescripteurs réguliers de prophylaxie. Cela était associé à une utilisation plus fréquente des outils d'aide à la prescription, et au fait de prescrire plus facilement un traitement afin de rassurer le patient.

La prescription d'une prophylaxie post-piqûre est très fréquente alors que son bénéfice par rapport à la surveillance de la survenue d'un érythème migrant n'est pas démontré. Une nouvelle conférence de consensus incitant plus à la surveillance nous semble nécessaire.

# Abstract

Lyme Borreliosis is caused by spirochetes from the *Borrelia burgdorferi* sensu lato group, which are transmitted to humans by infected deer ticks. Information found by the patients concerning this disease can lead to overestimate the risk of its transmission and consequences, thus leading to a pressure on primary healthcare providers for the prescription of an antibiotic prophylaxis.

We went through the Evidence Based Medicine data concerning this practice and searched for Europe and American scientific societies' recommendations. We furthermore surveyed primary healthcare providers about their practice.

We found five prospective and comparative studies concerning post-exposure prophylaxis. Two of them concluded to the efficacy of such a practice. There were no studies concerning pregnant women treatment but there is no evidence of congenital Lyme Borreliosis. The scientific societies do not recommend systematic antibiotic prophylaxis after a deer tick bite. Recommendations discuss its prescription in cases of a long attached tick, multiple bites or a bite occurring in a highly infested region. We had 317 general practitioners and emergency physicians answering our survey, 59,9% of them declared being used to prescribe prophylaxis, this choice was associated with the use of prescription assisting tools and the desire to reassure the patient.

The use of antibiotic prophylaxis after a deer tick bite is widely spread but the proof of it being better than a clinical surveillance for erythema migrans is lacking. A new consensus conference encouraging clinical surveillance is necessary.

# Préambule

La borréliose de Lyme (BL), ou maladie de Lyme, est causée par des spirochètes du complexe *Borrelia burgdorferi* (BB) sensu lato, et transmises par les tiques *Ixodes spp* infectées. La BL est une maladie multi-systémique qui peut évoluer schématiquement en trois phases : une phase précoce localisée (ou phase primaire), caractérisée par l'érythème migrant (EM), parfois accompagné d'un syndrome pseudo-grippal ; puis, en l'absence de traitement antibiotique, une phase disséminée précoce (ou phase secondaire) ; puis une phase disséminée tardive (ou phase tertiaire) (1). Cette progression d'une phase à une autre n'est pas systématique.

L'incidence de cette maladie augmente dans de nombreux pays, entre autres, sans doute, du fait qu'elle est mieux diagnostiquée. La BL est la plus fréquente des maladies infectieuses médiées par les tiques en Amérique du Nord et dans les pays d'Europe en région tempérée ; elle est de ce fait considérée par certains comme un problème de santé publique dans les deux territoires.

La prévention consiste principalement en la protection contre les piqûres de tiques. Aucun vaccin n'est actuellement disponible pour l'être humain.

L'efficacité du traitement antibiotique curatif (2 à 4 semaines en fonction du stade et du type d'atteinte) est élevée.

Des auteurs rapportent néanmoins l'existence, chez certains patients, d'une forme particulière de la BL, avec persistance de symptômes non spécifiques (asthénie, algies diffuses, plaintes cognitives) malgré un traitement bien conduit et conforme aux recommandations actuelles. Ces auteurs parlent de «maladie de Lyme chronique », mais cette dénomination est débattue car elle tend à impliquer le spirochète dans ces symptômes, alors que les preuves de cette implication font à ce jour défaut, et que les essais cliniques d'antibiothérapies, même prolongées, chez de tels sujets n'ont pas montré d'efficacité (2). On parle donc actuellement, de manière plus consensuelle, de manifestations post-Lyme, ou encore de « *Post-treatment Lyme Disease Syndrome* » (PTLDS) (3) pour désigner l'ensemble des symptômes rapportés par ces sujets, et dont le lien de causalité avec la BL elle-même n'est pas démontré.

L'implication des *Borrelia* dans ces tableaux chroniques fait en effet l'objet de débats dans la communauté médicale (4), voire de polémiques acerbes : le terme d' « antiscience » (5) a même été avancé pour qualifier les prises de position minoritaires défendant cette implication. Or, les informations disponibles dans l'espace public, en particulier sur internet, relaient volontiers l'existence de telles présentations chroniques, sans mentionner qu'il s'agit là essentiellement d'hypothèses sans fondement scientifique à ce jour ; elles mettent par ailleurs l'accent sur des failles supposées dans leur prise en charge : médecins actuellement trop peu formés à cette maladie, recommandations de bonne

pratique datées, diagnostic biologique (sérologie en deux temps) non fiable, traitement antibiotique inefficace, déni de diagnostic, etc.

Il n'est pas aisé pour les patients, et dans une certaine mesure pour leurs médecins, de juger de la valeur et de la qualité de ces informations souvent anxiogènes. Dans ce contexte, les médecins de premier recours peuvent être tentés de prescrire plus facilement une antibioprophylaxie suite à une piqûre de tique, dans le but d'éviter toute la problématique liée à la fois au diagnostic et au traitement curatif ; il existe de fait dans certains cas une place pour cette dernière dans de nombreuses recommandations de société savantes. Par ailleurs, les demandes expresses formulées par certains sujets piqués par une tique concourent probablement à un recours plus fréquent à l'antibioprophylaxie post-exposition.

**Nous nous sommes donc intéressés à la question de la prophylaxie de la maladie de Lyme après une piqûre de tique : aux données expérimentales disponibles d'une part, aux recommandations dans ce domaine d'autre part, et enfin à l'attitude en pratique des médecins.**

**Nous présenterons d'abord les principales caractéristiques de la BL et sa prise en charge ; nous détaillerons ensuite les données expérimentales de la littérature concernant la prophylaxie post-piqûre ; nous ferons un « tour d'horizon » international des recommandations des sociétés savantes sur cette question ; puis nous rapporterons les résultats de l'enquête de pratique que nous avons réalisée, toujours sur ce sujet.**

# 1. Introduction

## 1.1. Généralités sur la maladie de Lyme

### 1.1.1. Ecologie des pathogènes et de leurs vecteurs

En Amérique du Nord, la seule espèce de *Borrelia* connue pour causer la maladie humaine est *Borrelia burgdorferi* stricto sensu. En Europe, au moins cinq espèces de *Borrelia* (*Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia spielmanii* et *Borrelia bavariensis*) peuvent causer la maladie. Cette diversité des agents pathogènes est probablement responsable de la plus grande variété de manifestations cliniques en Europe qu'en Amérique du Nord. Quatre autres espèces (*Borrelia bissettii*, *Borrelia lusitaniae, Borrelia finlandensis* et *Borrelia valaisiana*), enfin, ont été très occasionnellement détectées chez les patients, mais ne sont pas reconnues comme des pathogènes importants (6) (7).

Les infections à *B. afzelii* et *B. garinii* représentent la plupart des cas de borréliose de Lyme en Europe, alors que *B. garinii* prédomine en Asie. *Borrelia afzelii* est surtout associé à des manifestations cutanées, *B. garinii* semble être la plus neurotrope, et *B. burgdorferi* semble être la plus pourvoyeuse d'arthrites (8).

Le principal vecteur de *Borrelia* en Europe est la tique *Ixodes ricinus* (Figure 1). Cette tique vit dans les zones boisées et humides, les herbes hautes des prairies, les jardins, et les parcs forestiers ou urbains. Elle est peu rencontrée dans les forêts de conifères. En France, elle est absente du pourtour méditerranéen, au-delà de 1500 mètres d'altitude, et dans les zones sèches. *Ixodes persulcatus* est le principal vecteur en Asie. *Ixodes scapularis* est le principal vecteur dans le Nord-est et le Midwest américain, tandis que *Ixodes pacificus* est le vecteur dans l'ouest des Etats-Unis (7). Ces tiques sont comme les autres des ectoparasites hématophages stricts.

La BL est une zoonose : la bactérie circule chez les oiseaux et les petits rongeurs qui en constituent les réservoirs principaux. La bactérie circule également chez les cervidés, les sangliers, le bétail parfois, mais ces derniers n'en constituent pas un réservoir, ne permettant pas la transmission de la bactérie à d'autres tiques ; ces animaux sont néanmoins essentiels au maintien de la population d'*Ixodes*. L'homme est un hôte accidentel.

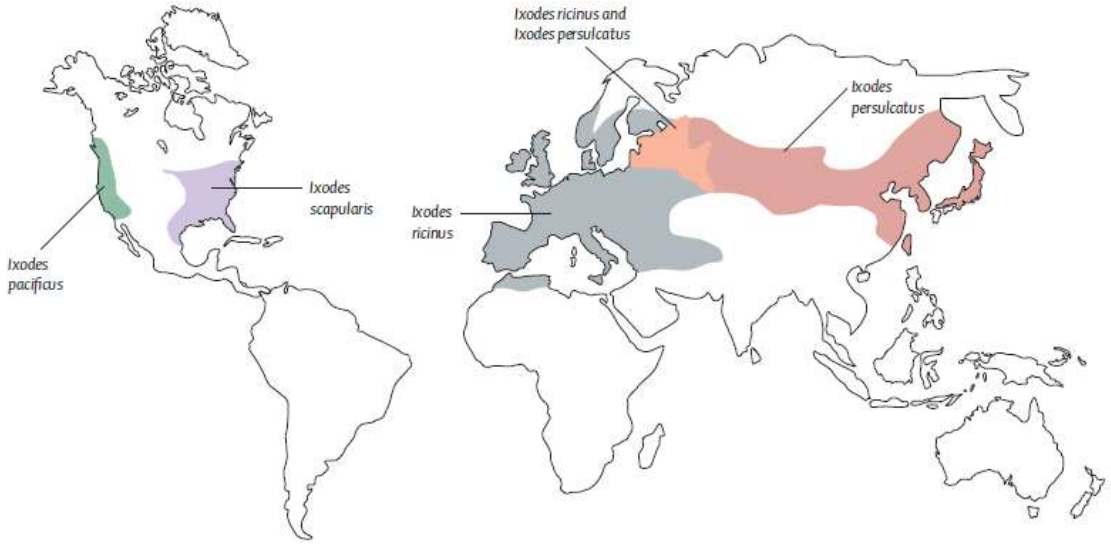



***Figure 1 :*** *Répartition globale des vecteurs (*Ixodes spp*) de la borréliose de Lyme. Reproduit de l'* European Concerted Action on Lyme Borreliosis *(9)*




***Figure 2 :*** *Stades de développement d'*Ixodes ricinus
*De gauche à droite : larve (6 pattes), nymphe, femelle adulte, mâle adulte. Reproduit de* l'European Concerted Action on Lyme Borreliosis *(9)*

Ces tiques ont un cycle de vie en 3 stades après l'éclosion des œufs : larve, nymphe et adulte (Figures 2 et 3). La tique se nourrit du sang de son hôte une seule fois lors de chacun des trois stades. Elle peut transmettre ou acquérir lors de ces repas la BL ainsi que d'autres pathogènes : virus (encéphalite à tiques), bactéries (*Rickettsia sp, Anaplasma phagocytophilum, Bartonella henselae*) ou parasites (*Babesia sp*) (10) (11) (12). Les tiques se fixent à la peau d'un hôte quand ce dernier passe à travers la végétation. Leur piqûre est indolore. Après s'être nourries pendant quelques jours (environ 3 jours pour les larves, 5 pour les nymphes et 7 jours pour les femelles adultes), les tiques abandonnent leur hôte et rejoignent la surface du sol, où une humidité minimale de 80% est requise pour leur survie, car elles sont très sensibles à la dessiccation. Plusieurs mois leur sont nécessaires pour passer au stade de développement supérieur, ou, dans le cas des femelles adultes, pour pondre environ 2000 œufs. La durée de vie d'une tique varie entre 2 ans et 6 ans, selon le climat, la présence d'hôtes et la régulation des cycles de développement qui en découle.

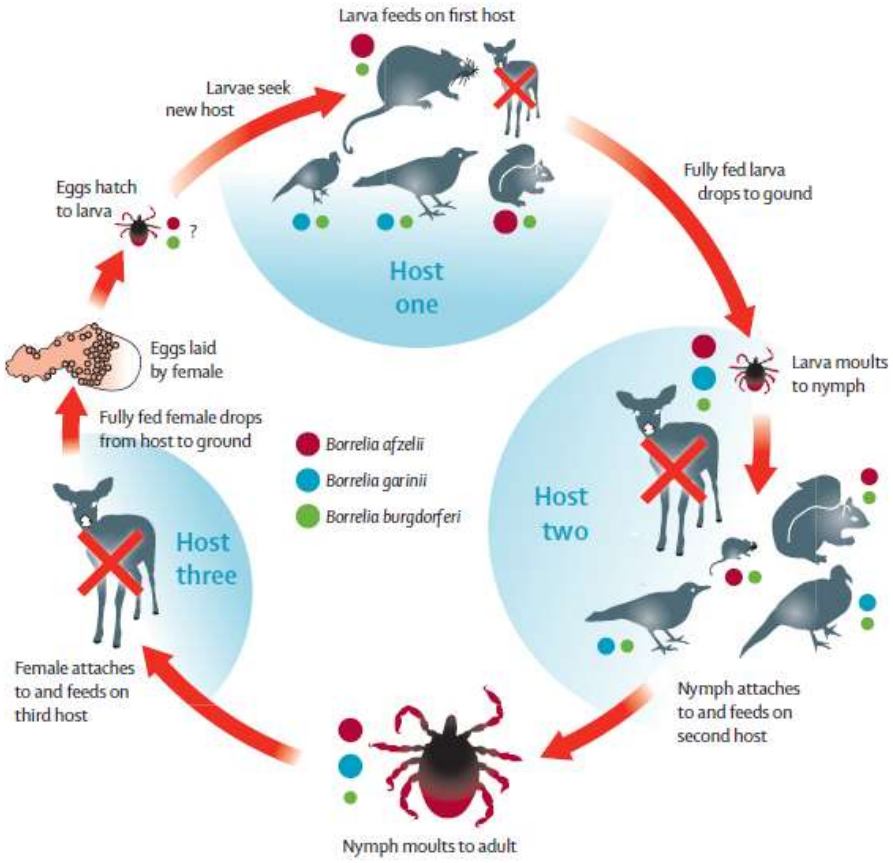



***Figure 3 :*** *Cycle infectieux de* Borrelia *en Europe. La taille des cercles fermés colorés indique l'implication relative des différents réservoirs de vertébrés pour les différents génotypes.* B burgdorferi *stricto sensu est la seule espèce présente aux Etats-Unis et, comme en Europe, les rongeurs et les oiseaux en sont le réservoir principal. Une croix rouge indique un hôte non réservoir. Reproduit de l'* European Concerted Action on Lyme Borreliosis *(9).*

La transmission de *Borrelia* à l'hôte se produit au moment du repas sanguin, par le biais des sécrétions salivaires infectées. Le risque d'inoculation existe dès la première heure mais une période d'alimentation de plus de 36 heures est habituellement nécessaire à *I. scapularis* ou *I. pacificus* pour transmettre *B. burgdorferi* (13). La transmission de *B. afzelii* par *I. ricinus* pourrait cependant être plus rapide : en effet, dans certaines études effectuées sur des gerbilles (14), près de la moitié des rongeurs avait été infectée après seulement 17 heures d'attachement de la tique, mais cette étude n'avait été menée que sur un faible effectif d'animaux et on ne peut en généraliser les résultats.

### 1.1.2. Manifestations cliniques

Trois phases de la maladie (phase primaire ou localisée précoce, phase secondaire ou disséminée précoce et phase tertiaire ou disséminée tardive), pas nécessairement successives, peuvent être distinguées.

### Lyme localisé précoce (ou primaire)

La manifestation la plus courante de la BL précoce est l'érythème migrant qui apparaît à l'endroit même d'une piqûre de tique de 3 à 30 jours (typiquement dans les 7 à 10 jours) après la piqûre. L'EM est pathognomonique de la BL. Il s'agit de la 1ère manifestation de la maladie dans 80% des cas. Il est fréquemment situé autour des creux poplités, des creux axillaires et de la région inguinale. L'EM commence habituellement par une macule ou une papule, puis se développe sur plusieurs jours voire semaines, vraisemblablement de façon concomitante à l'expansion centrifuge de l'infection par les spirochètes au travers de la peau. S'il n'est pas traité, l'EM peut former de grandes lésions érythémateuses de plus de 20 centimètres de diamètre, dessinant une cible avec un centre plus clair, puis disparaît spontanément dans 90% des cas après quelques semaines à quelques mois. Aux États-Unis, les patients présentent bien plus volontiers qu'en Europe, au moment de l'EM, des symptômes diffus, proche d'un syndrome grippal : asthénie (54%), myalgies (44%), arthralgies (44%), céphalées (42%), et fièvre ou frissons (39%). Localement il peut être mis en évidence une lymphadénopathie (23%). Ces différences continentales pourraient être dues à un caractère plus virulent de l'infection à *B. burgdorferi* stricto sensu que de celle à *B. afzelii*, ou encore à la présence plus fréquente aux États-Unis d'une coinfection (babésiose ou ehrlichioses) (15) (16) (17).

### Lyme disséminé précoce (ou secondaire)

A la phase disséminée précoce (ou secondaire) surviennent des atteintes neurologiques (en particulier des paralysies faciales périphériques, parfois des radiculonévrites, rarement des encéphalites (troubles mnésiques, troubles cognitifs) ou des myélites), des atteintes méningées (méningites lymphocytaires le plus souvent asymptomatiques), des atteintes cardiaques (bloc auriculo-ventriculaire avec ou sans myopéricardite associée), des atteintes articulaires (arthralgies le plus souvent, parfois mono ou oligo-arthrite), ainsi que d'autres atteintes cutanés (les lymphocytomes cutanés bénins, le plus souvent localisés au niveau d'un lobe de l'oreille ou dans la zone périaréolaire).

### Lyme disséminé tardif (ou tertiaire)

Les manifestations tardives, plusieurs mois (> 6 mois) à plusieurs années après le début de la maladie, regroupent des atteintes articulaires (arthrites des grosses articulations), des atteintes cutanées (l'acrodermatite chronique atrophiante) et des atteintes neurologiques (atteintes cérébrales ou médullaires variées responsables de tableau neurologiques divers : pseudosclérose en plaques, démence, etc.). Si les phases précoces (primaire et secondaire) sont en général liées à l'action directe

de la bactérie, la participation d'un processus immunitaire dans des manifestations tardives (phase tertiaire) est probable.

En Allemagne, sur une série de sujets chez qui une BL avait été diagnostiquée (18), 89% d'entre eux présentaient un EM isolé, 5% une arthrite, 3% des manifestations neurologiques précoces, 2% un lymphocytome cutané bénin, 1% une acrodermatite chronique atrophiante, et moins de 1% des atteintes cardiaques.

### 1.1.3. Epidémiologie en France

Le nombre de cas en France en 2014 est estimé par le Réseau Sentinelles à 26 146 cas [19 336-32 956]; ce chiffre est stable depuis 2009 (19). Les forestiers et les chasseurs sont les principaux groupes exposés (la BL est d'ailleurs reconnue comme maladie professionnelle dans ces professions), ainsi que les promeneurs et randonneurs. L'incidence annuelle globale en France est de 43/100 000 habitants, mais il existe une grande disparité géographique, avec des incidences plus élevées dans l'est et le centre de la France (Figure 4), atteignant les 235/100 000 habitants dans le Limousin. Au niveau mondial, l'incidence varie selon les pays entre 1 et 350/100 000 habitants.

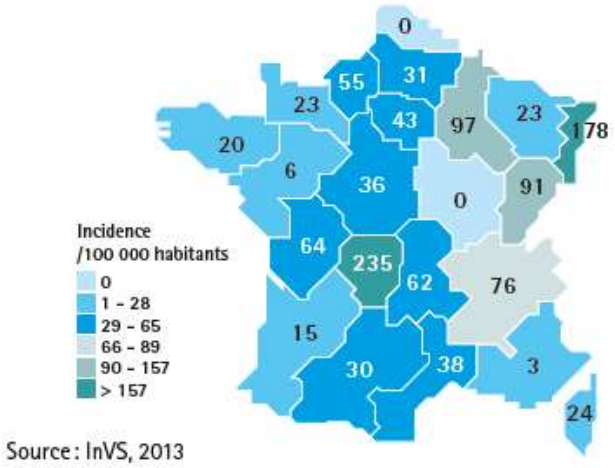



***Figure 4 :*** *Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme par région, France, 2009-2011 (réseau Sentinelles). Source : InVS, 2013*

Ce sont les nymphes *Ixodes* qui sont le plus en cause dans la transmission de *Borrelia* en raison de leur densité en zone d'endémie, jusqu'à 100 nymphes/100m$^2$ (20), et de leur petites taille (elles passent plus volontiers inaperçues). Leur taux d'infection est d'environ 10% en moyenne en Europe mais peut atteinte 30 à 40% selon les zones géographiques. Le taux d'infection moyen des nymphes en Alsace en 2012 était estimé à 6,6% (20). Sur les nymphes infectées récoltées en Alsace en 2012, la

plupart l'étaient à *B. garinii* (54%), *B. afzelii* (18%) et *B. Valaisiana* (16%) ; le reste des tiques l'était à *B. Spielmanii* (4%), *B. burgdorferi* sensu stricto (3%) ou à d'autres espèces du complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato (5%).

### 1.1.4. Diagnostic biologique

Le diagnostic sérologique est indiqué en cas de suspicion de BL disséminée précoce (phase secondaire) et disséminée tardive (phase tertiaire). Dans ces situations, il repose sur un test immuno-enzymatique ELISA dont la spécificité doit être d'au moins 90 % puis sur un test de confirmation par immuno-empreinte *Western Blot* dont la spécificité doit être d'au moins 95 %. On réalise un *Western-Blot* « de confirmation » en cas de test ELISA positif ou équivoque. Sa sensibilité n'est pas plus élevée que celle du test ELISA, mais sa spécificité est meilleure (1) (21) et permet de repérer les faux positifs : le test ELISA peut être en effet positif lors d'infections par d'autres spirochètes (syphilis), certaines rickettsioses, en cas de vaccination contre la maladie de Lyme (ce vaccin, commercialisé aux USA, n'est plus disponible depuis de nombreuses années), ou chez des individus présentant une pathologie dysimmunitaire (22).

En cas de suspicion de manifestation neurologique, un test ELISA sur liquide cérébro-spinal (LCS) sera associé. Si cette sérologie sur LCS est positive, une mesure de la synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* sera effectuée (1) (23).

### 1.1.5. Traitement

L'objectif du traitement antibiotique d'une BL est l'éradication complète des *Borrelia* afin d'éviter la progression vers des formes disséminées précoces ou tardives. La négativation de la sérologie ne doit pas être un objectif (24). Les molécules utilisées en pratique clinique appartiennent à 3 classes : les béta-lactamines (pénicilline G., amoxicilline, céfuroxime-axétil, ceftriaxone), les cyclines (doxycycline), et les macrolides (érythromycine, azithromycine). La sensibilité des différentes espèces de *B. burgdorferi* sensu lato vis-à-vis de ces antibiotiques est comparable. La diffusion cutanée et articulaire des béta-lactamines, des cyclines et des macrolides est satisfaisante. La diffusion dans le système nerveux central (LCS) est relativement bonne pour les céphalosporines de 3$^{ème}$ génération injectables, moyenne pour l'amoxicilline et médiocre pour les cyclines et les macrolides.

En France, les traitements de première ligne de l'EM sont l'amoxicilline à 3g/j (ou 50mg/kg/j chez l'enfant) pendant 14 à 21 jours, ou la doxycycline (sauf chez la femme enceinte ou allaitante et l'enfant de moins de 8 ans chez qui elle est contre-indiquée) à 200mg (ou 4mg/kg/j) pendant 14 à 21

jours. Les doses et durées d'antibiotiques peuvent être moindres : aux Etats-Unis, le traitement recommandé chez l'adulte est de 1,5g d'amoxicilline par jour, pendant 14 à 21 jours.

Concernant la phase disséminée tardive (ou tertiaire), les schémas d'antibiothérapie peuvent sensiblement varier selon les pays, mais ils reposent consensuellement, pour les atteintes neuroméningées (sauf paralysie faciale isolée), en première intention, sur une antibiothérapie parentérale par ceftriaxone 2g IV par jour pendant 21 à 28 jours, parfois 14 jours ; cette molécule est celle qui possède la bactéricidie la plus importante et la plus rapide *in vitro*. La doxycycline peut également être prescrite (200mg/j per os) pendant la même durée.

Le traitement chez l'enfant est identique à celui de l'adulte en tenant compte des contre-indications liées à l'âge (cyclines contre-indiquées avant 8 ans) et aux ajustements posologiques en fonction du poids et de la localisation de l'infection (ceftriaxone IV : 75 à 100 mg/kg/j sans dépasser 2g/j).

Le suivi est clinique et doit être prolongé plusieurs semaines pour évaluer l'efficacité du traitement avec un recul suffisant. La guérison est d'autant plus lente que le traitement a été tardif.

Une BL passée ou encore active ne confère pas d'immunité protectrice et les réinfections sont donc possibles (25). La réalisation d'une sérologie lorsqu'une réinfection est suspectée chez une personne antérieurement traitée n'a donc que peu d'intérêt (24).

### 1.1.6. Prévention primaire

La meilleure prévention est la protection mécanique. Celle-ci est recommandée en zone d'endémie lors d'une activité professionnelle ou de loisir de plein air en zone boisée et humide, prairies avec des herbes hautes et parcs. Elle repose sur le port de vêtements protecteurs longs et fermés, de couleur claire (19).

Il existe des répulsifs cutanés, le diethyltoluamide (DEET) ou l'Ethyl-Acetyl-butyl-β-Alanine (EBAAP), commercialisé sous le nom IR35/35, pouvant éventuellement être utilisés en zone d'endémie, excepté chez l'enfant de moins de 30 mois. Chez la femme enceinte, seul l'IR35/35 est utilisable. Leur efficacité est limitée et ils peuvent être toxiques. Les répulsifs vestimentaires (perméthrine) peuvent être utilisés, sauf chez le jeune enfant, en zone de forte endémie et en cas d'expositions itératives, même si les données d'efficacité de ces produits vis-à-vis des tiques sont limitées.

### 1.1.7. Prévention post-exposition

La prévention post-exposition repose sur la détection et le retrait rapide d'une (ou plusieurs) tique(s) après une exposition : il est nécessaire de rechercher une (ou des) tique(s) par un examen

minutieux de l'ensemble du revêtement cutané notamment dans les localisations habituelles des piqûres (aisselles, plis du genou, région génitale, cuir chevelu). En présence d'une tique fixée à la peau, il faut la retirer le plus rapidement possible par une technique mécanique (pince fine, « tire-tique »). Il est déconseillé de tuer la tique avec des substances telles qu'alcool, éther, vaseline, essence, etc., en raison du risque de régurgitation de la tique et donc de transmission de *Borrelia*. Il faut désinfecter le site de la piqûre de tique après le retrait.

## 1.2. Objectif

A cette prévention post-exposition (détection précoce et retrait des tiques après exposition) peut s'adjoindre une prévention par traitement antibiotique.

Le but de ce travail, a été d'explorer la place de cette prophylaxie après une piqûre de tique. Nous nous sommes donc intéressés aux données expérimentales disponibles d'une part, aux recommandations dans ce domaine d'autre part, et enfin à l'attitude en pratique des médecins. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps effectué un travail de revue de la littérature disponible sur le sujet. Nous avons également passé en revue les recommandations les plus récentes des sociétés savantes nord-américaines et européennes. Enfin, nous avons, par la diffusion d'un questionnaire en ligne, exploré quelles étaient les pratiques professionnelles des médecins, généralistes et urgentistes, lorsqu'ils sont confrontés à la prise en charge d'un sujet ayant présenté une piqûre de tique.

# 2. Méthodes

## 2.1. Revue de la littérature sur la prophylaxie post-piqûre

### 2.1.1. Etudes expérimentales

Nous avons cherché à recenser toutes les données d'*Evidence Based Medicine* (EBM) sur ce sujet. Pour cela, nous avons effectué une recherche sur les bases documentaires suivantes : MEDLINE (26), COCHRANE (27) et TRIPDATABASE (28) le 1er décembre 2016, avec les termes suivants : « *Lyme disease* », « *Lyme borreliosis* », et « *antibiotic prophylaxis* ». Parmi les articles ainsi identifiés, nous avons privilégié les essais randomisés contrôlés et les méta-analyses. Les articles étaient sélectionnés après lecture du titre et du résumé. Les bibliographies des articles retenus étaient examinées à la recherche de références supplémentaires.

Nous avons également recherché les études en cours sur la prophylaxie post-piqûre de tique sur Clinicaltrials.gov (29), un service du *National Health Institute* des USA, qui recense tous les essais cliniques en cours. De plus, les principales revues de la littérature ont été consultées (8) (9) (15) (30) (31).

### 2.1.2. Recommandations de sociétés savantes

Nous nous sommes attachés à retranscrire et comparer les recommandations les plus récentes des sociétés savantes d'infectiologie des pays d'Amérique du Nord et d'Europe, ainsi que les préconisations des agences de santé gouvernementales de ces mêmes pays.

## 2.2. Enquête de pratiques professionnelles

Une enquête de pratique descriptive transversale a été réalisée. Elle incluait :

- Les médecins généralistes inscrits au Conseil Départemental de l'ordre des Médecins de Haute-Savoie (CDOM74), seul conseil départemental en région Rhône-Alpes à avoir accepté de fournir un soutien logistique à la diffusion de notre questionnaire ;
- Les médecins généralistes exerçant dans les antennes SOS Médecins de Grenoble, Chambéry, Annecy, Lyon et Saint-Etienne ;

- Les médecins urgentistes des centres hospitaliers de Grenoble, Voiron, Chambéry, Aix-les-Bains, Annecy et Saint-Julien-en-Genevois, qui ont été contactés via les groupes de diffusion en place dans leurs établissements.

Les médecins, une fois qu'ils avaient répondu, avaient la possibilité de transmettre le questionnaire à leurs confrères.

Le questionnaire en ligne, anonyme, était composé de deux parties :

- Une première partie collectant les données sociodémographiques des médecins interrogés (âge, sexe, spécialité),
- Une deuxième partie comportant des questions sur la fréquence à laquelle ils étaient confrontés à des piqûres de tique dans leur patientèle, et leurs pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique après une piqûre de tique.

L'objectif était d'établir un état des lieux des pratiques de prise en charge après piqûre de tique, et en particulier de mesurer le recours à l'antibioprophylaxie d'une part, et aux tests sérologiques systématiques (c'est-à-dire en l'absence de symptomatologie) d'autre part.

Avant l'envoi, le questionnaire a été testé auprès de cinq médecins généralistes afin de repérer ses éventuels défauts (ambiguïtés de formulation, pertinence des questions, exhaustivité des possibilités de réponse).

Les données recueillies ne comportaient ni éléments permettant d'identifier, directement ou indirectement, les praticiens, ni données sensibles. La durée de conservation des données était fixée à 3 mois. Une déclaration de traitement a été effectuée auprès du Correspondant Informatique et Libertés (CIL) mutualisé des établissements universitaires du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur (PRES) de l'Université Grenoble-Alpes.

Le questionnaire figure en annexe 1.

Les données catégorielles ont été analysées à l'aide d'un test du Khi$^2$ de Pearson, ou d'un test de Fisher exact (lorsque les effectifs attendus étaient inférieurs à 5), et les données paramétriques continues à l'aide d'un test de Mann et Whitney. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview® (StatView SE, SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de significativité était fixé à 5%.

Ont été exclus de l'analyse statistique les médecins exerçant une autre spécialité que la médecine générale ou la médecine d'urgence.

# 3. Résultats

## 3.1. Revue de la littérature

### 3.1.1. Etudes cliniques sur la prophylaxie après piqûre de tique

La recherche a permis d'identifier 177 publications, parmi lesquelles 79 ont été exclues car elles ne traitaient pas directement de la BL ; 36 autres publications constituaient des doublons. Sur les 62 articles restants, 4 traitaient d'un modèle animal, 13 constituaient des discussions portants sur des études que nous avons retenues, 28 étaient des recommandations de sociétés savantes, d'institutions ou d'hôpitaux se basant sur les études que nous avons retenues, 3 articles rapportaient des études portant sur la place de la sérologie dans le diagnostic de la BL, un article/étude évaluait la prescription d'antibiotique par les pharmaciens, 5 articles/études portaient sur l'efficacité des prophylaxies non antibiotiques, un article/étude évaluait le rapport coût/efficacité d'une prophylaxie par antibiotique pour une population théorique de 100 000 individus, et enfin un article/étude examinait les pratiques d'un panel de médecins généralistes en termes de prophylaxie par antibiotiques de la BL (Figure 5). Nous avons au terme de cette sélection retenu 6 articles en rapport avec la prophylaxie antibiotique après piqûre de tique. Deux articles en lien avec la prophylaxie post-exposition ont été ajoutés suite à l'examen des bibliographies des articles retenus.

La recherche sur le site Clinicaltrials.gov et sur le site du NIH (*National Institutes of Health*) n'a pas permis d'identifier d'autres études concernant spécifiquement la prophylaxie par antibiotiques de la BL après piqûre de tique. Les études en cours concernent en effet pour certaines les phases d'EM, de neuroborréliose ou de « syndrome post-lyme ». Deux autres études concernent la prophylaxie mais via une vaccination par des protéines recombinantes multivalentes de l'antigène OspA, lipoprotéine de surface de *Borrelia Burgdorferi*. Ces deux études sont en phase I et II.

La recherche est résumée dans le diagramme de flux (Figure 5). Nous avons retenu huit articles dont cinq sont des études comparatives prospectives sur la prophylaxie après piqûre de tique, un résulte d'une étude rétrospective sur cette prophylaxie, et deux sont des méta-analyses.

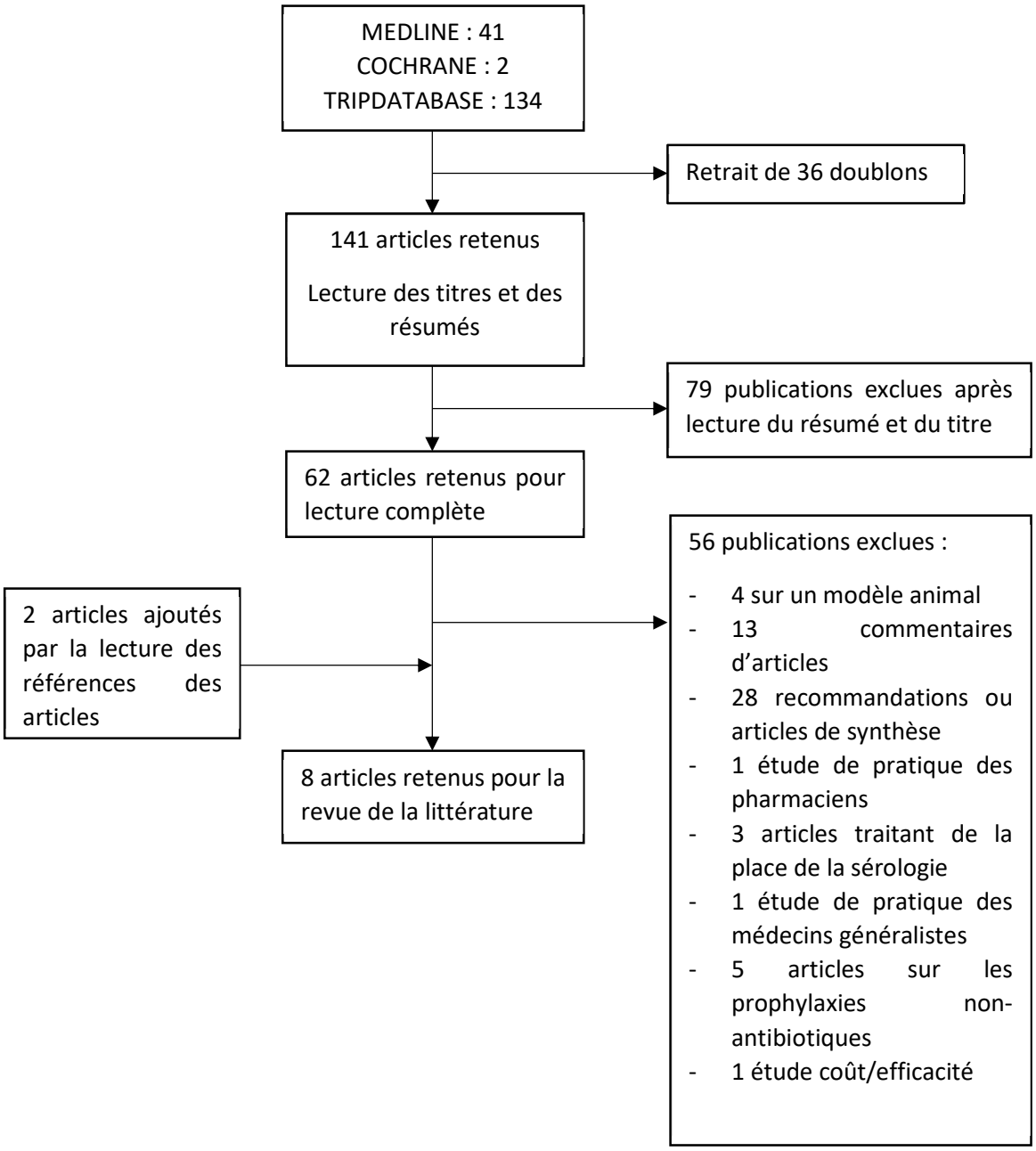



***Figure 5** : Diagramme de flux de la revue systématique de la littérature*

#### *3.1.1.1. Analyse des études cliniques comparatives*

Les caractéristiques principales des populations étudiées dans les 5 études prospectives comparatives retenues à l'issue de la revue systématique sont présentées dans le tableau 1. Quatre des cinq études retenues se sont déroulées aux Etats-Unis, dans deux états américains qui font partie des quatorze états du nord-est concentrant 95% des cas de BL rapportés aux Etats-Unis en 2015 (3). Ces 4 études prenaient place sur une zone géographique où le portage de BB chez les tiques est élevé (61% dans l'état de New York, 10 à 45% selon les sites dans le Connecticut) (32) :

- Deux études prenaient place dans l'état du Connecticut :
    - Celle de Costello CM, Steere AC, et al. : « *A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease* » (33) publiée en janvier 1989 dans le *Journal of Infectious Diseases.*
    - Celle de Shapiro ED, Gerber MA, et al. : « *A Controlled Trial of Antimicrobial Prophylaxis for Lyme Disease after Deer-Tick Bites* » (34) parue dans le *New England Journal of Medicine* en décembre 1992.
- Deux autres études prenaient place dans l'état de New York :
    - Celle de Agre F. et Schwartz R. : « *The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease* » (35) publiée en septembre 1993 dans le *American journal of diseases of children.*
    - Celle de Nadelman RB, Nowakowski J., et al. : « *Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite* » (36) publiée dans *le New England Journal of Medicine* en juillet 2001.

La cinquième étude prospective, réalisée par Korenberg et al., a donné lieu à un article publié en avril 1996 : « *Prevention of borreliosis in persons bitten by infected ticks* » (37). Elle a été réalisée en Russie dans l'état de Perm, où le portage de BB chez les *Ixodes* atteint jusqu'à 57% de la population de tiques.

Les critères d'inclusion sont décrits pour les 5 études, ainsi que les critères d'exclusion pour trois des études américaines (Tableau 1) ; les critères d'exclusion ne sont en effet pas précisés pour les études d'Agre et al. et de Korenberg et al. (37). La prise concomitante d'antibiotique a été le principal critère d'exclusion. Etaient également exclues les femmes enceintes, ainsi que les sujets chez qui une BL préexistante était soupçonnée, soit du fait de signes cliniques évocateurs, soit du fait d'une sérologie positive à l'inclusion, soit enfin du fait d'une piqûre de tique jugée trop ancienne (supérieure à 72 heures). Cette exclusion des cas de piqûres de tique ayant eu lieu plus de 72h auparavant, pour les 3 études américaines, était justifiée par le fait que les personnes piquées au-delà de ce délai étaient susceptibles de déjà présenter une BL patente. Le vaccin Lymerix® n'ayant été commercialisé qu'en 1999 aux Etats-Unis, il ne fait partie des critères d'exclusion que de l'étude de Nadelman et al. Les auteurs de l'étude de Korenberg et al. précisent que la plupart des sujets inclus avaient été piqués dans les 24h précédentes et insistent sur un risque de transmission précoce plus important par *I. persulcatus* (38), principale tique retrouvée lors de l'étude.

| Etude | Date | Lieu | Sites | Critères d'inclusion | Critères d'exclusion |
|---|---|---|---|---|---|
| **Costello et al.** | 1989 | Madison, USA | 45 cabinets de médecins généralistes | Age > 5 ans, piqûre de tique dans les 72h | Prise d'ATB, Grossesse, Allergie à la pénicilline, Signes cliniques de BL |
| **Shapiro et al.** | 1992 | Middletown, USA | Multiples cabinets de médecins généralistes (nombre non précisé) | Piqûre de tique dans les 72h | Survenue d'une autre piqûre de tique < 42 j, Allergie à la pénicilline, Grossesse, Prise d'ATB, Sérologie positive en IgG |
| **Agre et al.** | 1993 | Comté de Westchester, USA | Un cabinet de pédiatrie | Age entre 3 et 19 ans, piqûre de tique dans les 72h | Non précisés |
| **Korenberg et al.** | 1996 | Perm, Russie | Hôpital de Perm | Piqûre de tique, délai non précisé, tique porteuse de BB sl | Non précisés |
| **Nadelman et al.** | 2001 | Westchester, USA | Westchester Medical Center et un « community hospital » | Age > 12 ans, piqûre de tique dans les 72h | Signes cliniques de BL, Prise d'ATB, Grossesse ou allaitement, Vaccination |

***Tableau 1 :*** *Caractéristiques des populations des études analysées*

Les caractéristiques des interventions réalisées dans les études sont résumées dans le Tableau 2. Ces interventions consistaient, pour ces 5 études, en un traitement antibiotique prophylactique suite à une piqûre de tique, soit par pénicillines (le plus souvent l'amoxicilline), soit par cyclines (principalement la doxycycline), sur des durées variables (d'un traitement monodose à des traitements de 10 jours). L'étude de Korenberg et al. présente une particularité par rapports aux 4 autres : seuls les patients piqués par une tique infectée (examen au microscope du contenu de l'estomac de la tique à la recherche de *Borrelia*) étaient inclus dans l'étude.

La méthode de randomisation n'est précisée que dans 3 études, elle n'est pas décrite dans l'étude de Korenberg et al., où n'est pas précisée non plus la méthode d'attribution des deux durées de traitement (3 ou 5 jours). La méthode d'aveugle est la même pour les 4 études américaines : les patients du groupe contrôle ont reçu un placebo d'apparence identique. Le critère de jugement principal était l'apparition de signes de BL quelle qu'en soit la phase : EM ou signes extra-cutanés de BL. L'ensemble des études recherchait le statut sérologique du patient à l'inclusion ainsi qu'à un mois.

Concernant le choix de l'antibiotique, certaines études ont privilégié les pénicillines dont l'amoxicilline, en arguant de la CMI basse des *Borrelia*, de sa capacité de diffusion élevé au niveau du tissu cutané (39) et de son rapport bénéfices/risques élevé, associé à ses peu nombreuses contre-indications. Cela a permis d'étudier la prophylaxie chez des enfants (à partir de 3 ans), ce qui n'était pas possible dans les études où l'antibioprophylaxie était la doxycycline, contre-indiquée avant 8 ans.

Les durées d'antibiothérapie variaient : elle était de 10 jours pour les trois études les plus anciennes (traitement par amoxicilline, pénicilline V ou tétracycline), s'appuyant sur les recommandations de traitement du Lyme au stade primaire (localisé précoce). Pour l'étude de

Korenberg et al., elle était de 3 ou 5 jours sans qu'il ne soit justifié dans l'article ce choix de durée, ni qu'il ne soit détaillé le mode d'attribution d'un schéma plutôt qu'un autre. Elle était d'un seul jour (une seule dose) dans l'étude de Nadelman et al., schéma arbitrairement choisi par les auteurs par analogie avec les prophylaxies de courte durée étudiées dans la prévention d'autres maladies liées aux spirochètes : la syphilis (40) et la leptospirose (41) (études de 1971 et 1984 respectivement).

La durée du suivi était très variable en fonction des études : un mois et demi seulement pour l'étude Nadelman et al., pour laquelle seul l'EM au site de piqûre était retenu comme critère clinique de BL. Les autres études effectuaient un suivi de 5 mois (Korenberg et al.), 6 à 12 mois (Costello et al.), 12 mois (Shapiro et al.) ou 36 mois (Agre et al.). On peut se demander si une durée de suivi trop courte a pu méconnaitre le développement d'une BL au stade disséminé tardif (tertiaire) chez certains de ces patients, en particulier concernant l'étude de Nadelman et al.

| Etude | Méthode de randomisation | Méthode d'aveugle | Critère de jugement principal | Antibiotique | Dosage | Durée | Suivi |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Costello et al.** | Non précisée | Double aveugle avec placebo | EM ou signes extra-cutanés de BL | Pénicilline V | 1 g/j | 10 j | 6 à 12 mois |
| **Shapiro et al.** | Tableau de chiffres | Double aveugle avec placebo | EM ou signes extra-cutanés de BL avec séroconversion | Amoxicilline | 750 mg/j | 10 j | 12 mois |
| **Agre et al.** | Pile ou face | Double aveugle avec placebo | EM ou signes extra-cutanés de BL | Pénicilline V ou tétracycline | 1 g/j | 10 j | 12 à 36 mois |
| **Korenberg et al.** | Aucune | Aucune | EM ou signes extra-cutanés de BL avec séroconversion | Doxycycline | 200 mg/j | 3 ou 5 j | 5 mois |
| **Nadelman et al.** | Liste 1 : 1 | Double aveugle avec placebo | EM au site de piqûre | Doxycycline | 200 mg/j | 1 j | 1,5 mois |

***Tableau 2 :*** *Caractéristiques des interventions des études retenues*

Les études de Costello et al., d'Agre et al., et de Shapiro et al., qui évaluaient des antibioprophylaxies assez similaires aux traitements curatifs de l'EM, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe traité et le groupe contrôle concernant la fréquence de BL après une piqûre de tique. Deux de ces études ont inclus des enfants, celle d'Agre et al., menée dans un cabinet de pédiatrie (enfants inclus dès l'âge de 3 ans), et celle de Costello et al. (enfants inclus dès l'âge de 5 ans).

Les études de Korenberg et al. et de Nadelman et al. observent des différences significatives entre les groupes traités et les groupes contrôle, en faveur du traitement antibiotique pour la prévention d'un EM ou d'autres atteintes de la BL, avec des *odds ratio* à 0.09 et 0.13 respectivement.

L'étude de Nadelman et al., qui excluait les enfants âgés de moins de 8 ans et les femmes enceintes, a étudié en 10 ans 506 sujets. Le suivi, à la recherche de l'apparition d'un EM (critère d'infectivité), était de seulement 6 semaines. Le taux d'infection a été de 0,4% dans le groupe doxycycline et de 3,2% dans le groupe placebo (p = 0,04).

Dans l'étude de Korenberg et al., 1181 tiques, prélevées sur des personnes qu'elles avaient piquées, ont été analysées : des *Borrelia* étaient mis en évidence chez 353 (30%) d'entre elles au microscope à fond noir. Les 353 personnes piquées par ces tiques infectées ont été inclues dans le protocole d'étude : 261 ont été traitées et 3 personnes (1,1%) traitées ont développé une BL. Sur les 97 personnes non traitées, toutes piquées par une tique avérée infectée, 12 personnes (12,3%) ont développé une BL. Sur les 823 personnes piquées par des tiques en apparence non infectées, 6 personnes (0,7%) ont néanmoins développé des signes de BL, sans que de nouvelle(s) piqûre(s) ai(en)t été constatée(s). Le tableau 3 présente les principaux résultats des cinq études.

| Etude | Nombre de patients | % de sorties | Ratio H/F | Survenue du critère de jugement principal | | *Odds ratio* [IC] | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Groupe traité n/N (%) | Groupe contrôle n/N (%) | | |
| Costello et al. | 68 | 17,6 % | 35/65 | 0/27 (0) | 1/29 (3,4) | 0,00 [0,00-41,90] | 1,00 |
| Shapiro et al. | 387 | 5,6 % | 42/58 | 0/192 (0) | 2/173 (1,2) | 0,00 [0,00-4,80] | 0,45 |
| Agre et al. | 184 | 2,7 % | 49/51 | 0/89 (0) | 1/90 (1,1) | 0,00 [0,00-39,42] | 1,00 |
| Korenberg et al. | 358 | Inconnu | Inconnu | 3/261 (1,1) | 12/97 (12,3) | 0,09 [0,02-0,33] | < 0,001 |
| Nadelman et al. | 506 | 11 % | 53/47 | 1/235 (0,4) | 8/247 (3,2) | 0,13 [0,002-0,57] | 0,045 |

***Tableau 3 :*** *Principaux résultats des études retenues*

Une différence majeure entre l'étude de Korenberg et al. et les études américaines est la différence d'espèce de tique impliquée dans la transmission de BB : *Ixodes scapularis* aux Etats-Unis, *Ixodes persulcatus* en Russie : le cycle infectieux ainsi que le risque de transmission de BB dans ces deux espèces sont différents (risque de transmission plus précoce chez *I. persulcatus*) et rend difficile la transposition des résultats d'une région à l'autre (10) (38).

Dans l'étude de Nadelman et al., le suivi, de courte durée (6 semaines), ne permet pas de savoir si la prophylaxie par doxycycline monodose a pu éviter l'apparition de formes disséminées, précoces ou tardives (phases secondaire et tertiaire). Par ailleurs, l'analyse de la tolérance, qui n'a été faite que

sur 309 patients, a montré plus d'effets indésirables dans le groupe doxycycline (30% en ont présenté dans ce groupe) que dans le groupe placebo (11%).

L'étude de Korenberg et al. conclue à l'efficacité d'une antibiothérapie prophylactique après une piqûre de tique (*I. persulcatus*). Cependant, elle comporte de nombreux biais : absence de randomisation, absence de détails concernant la population incluse dans l'étude (en particulier le pourcentage de perdus de vue), et absence de placebo pour le groupe non traité. Ces nombreux biais réduisent significativement la fiabilité des résultats, leur comparabilité et leur généralisation.

#### *3.1.1.2. Analyse des autres travaux cliniques*

Nous avons également choisi d'analyser l'article de Maraspin et al., intitulé « *Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite* », paru en 2002. Il s'agissait d'une analyse rétrospective non contrôlée, s'étant déroulée de 1994 à 2001, de plus de 5000 patients ayant reçu une antibioprophylaxie, prescrite par leur médecin généraliste, suite à une piqûre de tique. Les traitements prescrits étaient hétérogènes et non précisés. Dans cette étude, 7 personnes (0,14%) sur les 5056 personnes au total ayant reçu une prophylaxie après piqûre de tique ont développé un érythème migrant typique. Du fait de l'absence de groupe contrôle, ou de données concernant l'incidence de l'EM chez les personnes piquées et non traitées, cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt éventuel d'une prophylaxie antibiotique.

Les deux articles supplémentaires que notre revue de littérature nous a permis d'identifier sont une méta-analyse de 1996 par Warshafsky et al., et sa mise à jour de 2010 par les mêmes auteurs: « *Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: a systematic review and meta-analysis* » (42) (43). Ces méta-analyses reprenaient quatre des cinq études prospectives sur la prophylaxie après piqûre de tique. Seule l'étude de Korenberg et al. n'avait pas été retenue au motif qu'elle ne satisfaisait pas aux critères de qualité utilisés par les auteurs, avec un score JADAD (44) médiocre, reflet des nombreux biais cités plus haut.

La mise à jour de 2010 de cette méta-analyse reprend l'ensemble des 1082 patients des études de Costello et al., Shapiro et al., Agre et al., et Nadelman et al. Sur ces 1082 patients, 543 ont été traités, 539 ont reçu un placebo. Sur les 543 patients traités, 1 seul (0,2%) a développé un EM ou une autre forme de BL. Sur les 539 ayant reçu un placebo, 12 (2,2%) ont développé un EM ou une autre forme de BL. Cette méta-analyse met en évidence une différence significative entre le groupe « traitement antibiotique » et le groupe « contrôle » : OR 0,084 (0,002-0,57) ; p = 0,0037.

Les auteurs de cette méta-analyse estiment que, pour 100 patients recevant une prophylaxie antibiotique suite à une piqûre de tique, 2 cas de BL seront évités, 4 personnes présenteront un rash cutané si traitées par amoxicilline, 15 présenteront des nausées si traitées par doxycycline.

Warshafsky et al. concluent ainsi à l'efficacité du traitement antibiotique prophylactique, et au bénéfice d'un traitement par doxycycline monodose en prévention de la BL dans les régions d'endémie, en insistant sur les facteurs augmentant le risque de transmission de BB : longue durée d'attachement et engorgement de la tique. Les auteurs émettent cependant des réserves quant à la généralisation d'une telle attitude thérapeutique en raison de la difficulté des praticiens à reconnaitre une tique de l'espèce *I. scapularis* et à établir son niveau d'engorgement, de l'absence de démonstration des bienfaits d'un tel traitement en dehors de zones de forte endémie et de l'absence d'efficacité sur les co-infections possibles (babésiose et ehrlichiose) lors de piqûre d'*I. scapularis*.

### 3.1.2. Autres études en lien avec la prophylaxie de la maladie de Lyme

#### *3.1.2.1. Prophylaxie topique*

Des études sur modèle animal ont étudié l'efficacité de l'azithromycine en topique local (pommade) à visée prophylactique après piqûre de tique.

Dans l'étude de Knauer et al. (45) de 2011, des souris de laboratoire ont été inoculées avec *Borrelia burgdorferi* sensu stricto par injection à l'aiguille ou via des tiques infectées. Ensuite, une préparation contenant de l'azithromycine a été appliquée une fois par jour sur les sites d'exposition pendant trois jours consécutifs. Dans le cas de l'inoculation par aiguille, une formulation d'azithromycine à 5% a été appliquée 1 heure, 3 jours et 5 jours après l'injection. Dans le cas de l'exposition aux tiques, des préparations d'azithromycine à 4%, 10% et 20% ont été appliquées, aussitôt après le détachement des tiques engorgées. Les concentrations d'azithromycine dans la peau murine étaient 3800 fois plus élevées que la concentration minimale inhibitrice publiée pour *B. burgdorferi* dès 3 heures après la première application. Dans le groupe « inoculation par aiguille », les spirochètes n'étaient détectables chez aucune des souris après traitement (alors qu'ils l'étaient chez les souris contrôle), que la première application ait débuté 1 heure ou même 3 jours après l'inoculation. Aucun spirochète non plus n'a été détecté chez les souris inoculées par des tiques. Les auteurs estiment que cette approche est pertinente pour prévenir la borréliose de Lyme peu de temps après une piqûre de tique.

Piesman et al. (46) ont également étudié, sur un modèle murin, en 2012, des préparations de crèmes antibiotiques comme alternative à la prophylaxie orale pour la prévention de la transmission de *B. burgdorferi* par les tiques. Dans leur modèle, une préparation à 4% de doxycycline ne fournit

aucune protection, mais une application de 4% de crème d'azithromycine est protectrice à 100% lorsqu'elle est appliquée directement sur le site de piqûre de tique au moment du retrait de la tique. En effet, la crème d'azithromycine était efficace à 100% lorsqu'elle était appliquée jusqu'à 3 jours après le retrait de la tique, et à 74% lorsqu'elle était appliquée jusqu'à 2 semaines après le retrait de la tique. La crème d'azithromycine était également protectrice lorsqu'elle était appliquée à un site distal par rapport au site de piqûre de la tique, suggérant qu'elle avait un effet systémique en plus d'un effet transdermique local. Les souris qui étaient protégées contre l'infection transmise par les tiques ne présentaient pas de séroconversion à distance et n'infectaient pas les tiques larvaires lors d'un xénodiagnostic. Les auteurs concluaient donc que l'utilisation d'azithromycine en topique local présente une bonne efficacité prophylactique.

Cependant, dans un essai clinique multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, effectué dans 28 sites d'étude en Allemagne et en Autriche (47), une telle efficacité n'a pas été observée. Les adultes étaient assignés à recevoir soit 10% d'azithromycine soit un placebo topique deux fois par jour pendant 3 jours consécutifs, dans les 72 h d'une piqûre de tique confirmée. Le critère de jugement principal était le nombre d'échecs de traitement (apparition d'un EM, ou séroconversion, ou les deux, chez les participants antérieurement séronégatifs, et n'ayant pas été exposé à d'autres piqûres de tiques pendant l'étude). Entre 2011 et 2012, 1371 participants ont été inclus ; 995 ont été analysés en intention de traiter. L'essai a été arrêté précocement un taux d'échec de traitement important dans le groupe azithromycine. En effet, à 8 semaines, 11 personnes (2%) sur 505 dans le groupe azithromycine et 11 personnes (2%) sur 490 dans le groupe placebo ont présenté un EM ou une séroconversion (*odds ratio* 0,97 ; IC 95% 0,42-2,26 ; p = 0,47). L'azithromycine topique était bien tolérée avec un nombre comparable d'effets indésirables, mineurs, dans les deux groupes. Les auteurs concluaient, devant l'important nombre de séroconversions asymptomatiques dans le groupe traitement, à l'inefficacité de l'azithromycine en topique pour la prévention de la BL. Une analyse en sous-groupe dans cette étude suggérait que l'azithromycine topique réduisait néanmoins l'incidence de l'EM.

#### *3.1.2.2. Maladie de Lyme et grossesse*

Suite à la découverte de la BL sont apparues des inquiétudes concernant la transmission transplacentaire de *B. burgdorferi*, comme cela a pu être observé avec d'autres spirochètes, ceux responsables de la syphilis (*Treponema pallidum*) ou de la fièvre récurrente (*Borrelia recurrentis*), avec des effets fœtaux néfastes. Ces inquiétudes ont suscité de nombreuses études et publications concernant le cas particulier de la maladie de Lyme au cours de la grossesse.

Nous avons recherché si des études avaient montré un risque fœtal lié à une BL maternelle et si cela pouvait se traduire par des différences de prise en charge en termes de prophylaxie post-exposition. Nous avons effectué le 1er décembre 2016 une recherche sur Pubmed avec les termes « *Lyme disease* » et « *Pregnancy* », puis avec les termes « *tick-bite* » et « *pregnancy* » et avons obtenus 172 articles parmi lesquels 12 ont retenu notre attention puisqu'il s'agissait de travaux en lien avec la BL (ses effets ou sa prévention) au cours de la grossesse.

En 1985, trois ans après la première mise en évidence de *B. Burgdorferi*, Schlesinger et al. (48) ont rapporté la mise en évidence d'un passage transplacentaire de *B. burgdorferi* : l'analyse post-mortem d'un enfant dont la mère avait développé une BL, non traitée, au cours du premier trimestre de la grossesse, et qui était décédé peu après la naissance d'une cardiopathie malformative grave, avait mis en évidence des spirochètes dans la rate, les reins et la moelle osseuse. Deux autres cas de transmission materno-fœtale ont été rapportés par MacDonald et al. (49) en 1987, et Weber et al. (50) en 1988. Il s'agissait de nouveau-nés, décédés peu après la naissance, de mères ayant présenté une BL (non traitée dans un des 2 cas) au cours de la grossesse. Les constatations autopsiques étaient diverses : le premier présentait une communication interventriculaire minime, le deuxième présentait des petites plages hémorragiques sous-tentorielles et au niveau de la faux du cerveau. Des spirochètes étaient également retrouvés chez ces 2 enfants : au niveau des surrénales, du foie et du myocarde chez le premier, et au niveau du foie et du cerveau chez le deuxième.

MacDonald et al. ont effectué des recherches bactériologiques au cours des autopsies périnatales, ainsi que sur les placentas des nouveau-nés bien portants, entre 1978 et 1988 à New York, une région d'endémie pour la BL (51). Ils ont documenté 13 transmissions transplacentaires de *B. burgdorferi* : le micro-organisme était identifié dans des tissus fœtaux soit par culture, soit par immunohistochimie, soit par immunofluorescence.

Markowitz et al. (52) ont rapporté 19 cas de BL gestationnelle entre 1976 et 1984 : 17 de ces femmes enceintes avait présenté un EM typique, les 2 autres avaient présenté une paralysie faciale ou une arthrite avec une sérologie Lyme positive. Treize d'entre elles avaient reçu une antibiothérapie appropriée. La grossesse fut menée à terme, sans anomalies fœtales, pour 14 (74%) de ces femmes. Au cours des grossesses des 3 autres femmes étaient survenus : un décès *in utero* à 20 semaines d'aménorrhée, une cécité corticale avec un retard mental chez un enfant, une éruption cutanée pétéchiale généralisée résolutive chez le dernier enfant. Il n'était pas mis en évidence de *B. burgdorferi* chez le fœtus décédé et autopsié, et les sérologies des 2 autres enfants étaient restées négatives à 1 an de vie.

Deux études observationnelles ont par ailleurs été réalisées en zone d'endémie, dans la région de New York. La première, réalisée entre 1988 et 1990, concernant plus de 2000 femmes, a cherché à

déterminer si la présence d'une sérologie BL positive était associée à des évènements fœtaux ; il n'a pas été observé d'augmentation de mort fœtale ou de malformation cardiaque chez les enfants des 142 femmes (7,1%) chez qui une sérologie Lyme positive (du fait d'une exposition avant la conception ou pendant la grossesse) était retrouvée (53). Une femme avait présenté une séroconversion au cours de la grossesse, sans que cela n'ait d'incidence sur son enfant. Une deuxième étude observationnelle, réalisée dans la même période, concernaient 5000 patientes, la moitié vivant en zone d'endémie de BL, l'autre moitié en dehors (54). Un test ELISA à la recherche d'anticorps (IgG) anti-*Borrelia* était effectué sur le sang de cordon, retrouvant une séroprévalence plus élevée dans le groupe vivant en zone d'endémie (OR 10,2 ; IC95% 2,4-43,5). L'incidence globale des malformations congénitales ne différait pas dans les deux groupes ; cependant le taux de malformations cardiaques était significativement plus élevé chez les enfants nés en zone d'endémie, alors que certaines autres malformations étaient significativement plus fréquentes dans le groupe témoin. Les auteurs n'analysent malheureusement pas ces différences en fonction de la séropositivité pour la BL de la mère, mais de l'origine géographique de cette dernière ; ils rapportent seulement l'absence de lien entre séropositivité et petit poids de naissance.

Une enquête effectuée sur une année, menée par Nadal et al., en 1989, portant sur le statut sérologique au sang de cordon de 1416 enfants à la naissance a révélé une prévalence de 0,85% d'anticorps (IgG) anti-*Borrelia burgdorferi* (55). Chez ces 12 enfants concernés, l'un est né avec une communication interventriculaire, d'autres anomalies ont été constatées chez les 11 autres enfants (entre autres, une hyperbilirubinémie, une syndactylie, une hypotonie musculaire, un petit poids de naissance, des extrasystoles supraventriculaires) mais aucune de ces anomalies n'ont été attribuées à *B. burgdorferi* en raison d'un manque de signes sérologiques d'infection intra-utérine (absence d'IgM). Les IgM, contrairement aux IgG, ne traversent pas la barrière placentaire : l'absence d'IgM chez l'enfant traduit l'absence de séroconversion chez ce dernier, du fait de l'absence probable de contact direct avec des *Borrelia*.

Une autre étude, cas-témoin, publiée en 1999, a été réalisée en zone d'endémie, comparant des enfants avec et sans anomalies congénitales cardiaques (respectivement 800 et 700 enfants) dans le même service de cardiologie pédiatrique (56). Aucune relation n'a été montrée entre la présence de malformations cardiaques et la notion de piqûre de tique ou de BL traitée durant les 3 mois précédant la conception, ou pendant la grossesse.

Dans une autre étude, 60 placentas de femmes asymptomatiques avec des niveaux élevés d'anticorps anti *B. burgdorferi*, et vivant dans une zone endémique de BL, ont été examinés au microscope. Des spirochètes étaient retrouvés dans trois placentas (5%). La PCR était positive dans deux de ces trois placentas. Aucune de ces grossesses ne s'était accompagnée de complications (57).

Enfin, Maraspin et al., dans une étude prospective portant sur le traitement d'un ECM durant la grossesse chez 105 femmes (24% durant le premier trimestre, 40% durant le deuxième, 36% durant le troisième), réalisée entre 1990 et 1997, ont dénombré un avortement et cinq enfants nés prématurément sans liaison évidente avec la BL (58). Dans 95% des cas, ces femmes avaient été traitées par 2g de ceftriaxone par jour, pendant 14 jours ; les autres avaient bénéficié d'un traitement par pénicilline G ou pénicilline V. L'évolution chez la mère était favorable. Six patientes (5,7%) ont accouché prématurément. Ce taux de prématurité était inférieur à celui observé dans la population générale durant la même période (9,8%).

Selon une revue de la littérature effectuée par Elliott et al. en 2001, aucune étude clinique, épidémiologique ou modèle expérimental animal n'a montré de tératogénicité d'une BL gestationnelle (59). Malgré la réalité du passage transplacentaire de BB sensu lato (passage dont la fréquence n'est pas connue), il n'y a pas d'argument formel pour une atteinte infectieuse et/ou immunitaire du fœtus, c'est-à-dire pour une BL congénitale, lors d'une BL gestationnelle. Ces données n'impliquent pas la nécessité d'un dépistage sérologique au cours de la grossesse.

### 3.1.3. Recommandations des sociétés savantes et des agences de santé

Nous avons recherché et retranscrit les recommandations, et les argumentaires, de plusieurs sociétés savantes d'infectiologie, en Amérique du nord et en Europe (pays limitrophes de la France ou plus fortement touchés par la BL). Nous nous sommes également intéressés au grade de ces recommandations (Tableau 4), lorsque celui-ci était indiqué ou déductible (en présence d'un argumentaire).

| Niveau de preuve | | Grade des recommandations | |
|---|---|---|---|
| **Niveau de preuve 1** | Essais comparatifs randomisés de forte puissance<br>Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés<br>Analyse de décision basée sur des études bien menées | **Grade A** | Preuve scientifique établie |
| **Niveau de preuve 2** | Essais comparatifs randomisés de faible puissance<br>Essais contrôlés non randomisés bien conduits<br>Essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple) | **Grade B** | Présomption scientifique |
| **Niveau de preuve 3** | Études cas-témoins | **Grade C** | Niveau de preuve faible |
| **Niveau de preuve 4** | Essais contrôlés présentant des biais<br>Études rétrospectives et cas cliniques (séries de malades).<br>Études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales) | | |

***Tableau 4 :*** *Les grades des recommandations cliniques en fonction du niveau de preuve*

#### *3.1.3.1. Recommandations des sociétés savantes*

- Recommandations aux Etats-Unis d'Amérique

Aux Etats-Unis, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (10) ne recommande pas l'utilisation systématique de la prophylaxie antibiotique pour la prévention de la maladie de Lyme après une piqûre de tique (Avis d'experts). Selon ces recommandations de 2006, une dose unique de doxycycline « peut être proposée » [sic] aux adultes et aux enfants de plus 8 ans lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies:

- La tique *I. scapularis*, nymphe ou adulte, peut être identifiée avec certitude,
- La tique est restée attachée pendant au moins 36 heures (en l'absence de certitude sur le temps d'exposition, une estimation est faite sur la base du degré d'engorgement de la tique)
- La prophylaxie peut être débutée dans les 72 heures suite au retrait de la tique
- Le taux local de l'infection des tiques par *B. burgdorferi* est de plus de 20%,
- La doxycycline n'est pas contre-indiquée.

Le délai de 72 heures était suggéré en raison de l'absence de données sur l'efficacité de la chimioprophylaxie après piqûre de tique au-delà de ce délai. Les auteurs rappelaient qu'il n'y avait pas d'intérêt démontré de cette prophylaxie antibiotique pour prévenir une anaplasmose humaine ou une babésiose après une piqûre de tique.

La doxycycline est contre-indiquée chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans mais L'IDSA ne préconise pas la substitution de la doxycycline par de l'amoxicilline chez les personnes chez qui la doxycycline est contre-indiquée, en raison de l'absence de données sur l'efficacité d'un traitement par amoxicilline, en monodose ou sur plusieurs jours, dans cette indication. Toujours selon les recommandations de l'IDSA, compte-tenu de l'excellente efficacité des traitements antibiotiques sur la maladie de Lyme et du faible risque de développer une complication grave de la maladie de Lyme, il n'y a pas d'indication à une antibioprophylaxie systématique (Avis d'experts).

- Recommandations au Canada

Au Canada, l'*Infection Prevention and Control Canada* (IPAC), n'a pas édicté de recommandations spécifiques concernant la prise en charge de la BL.

- Recommandations de la société européenne d'infectiologie

En Europe, l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) (23) a émis des recommandations sur le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme mais pas de recommandations sur sa prise en charge thérapeutique.

Ces recommandations mentionnent qu'une sérologie systématique n'est pas justifiée après une piqûre de tique.

- Recommandations en France

En France, la SPILF a recommandé à l'occasion de la conférence de consensus de 2006 (24) de ne pas réaliser de façon systématique une prophylaxie antibiotique. En zone d'endémie, la prophylaxie peut être discutée au cas par cas dans des situations à haut risque de contamination (piqûres multiples, long temps d'attachement, fort taux d'infestation connu). Dans l'argumentaire elle cite les deux stratégies d'antibioprophylaxie qui ont été étudiées :

- L'antibioprophylaxie de type traitement curatif : La SPILF rappelle que les études, ayant utilisé des stratégies assez comparables au traitement curatif de l'EM (pénicilline V,

amoxicilline, doxycycline pendant 8 à 14 jours) n'ont pas montré de bénéfice par rapport à un placebo (grade B).

- L'antibioprophylaxie « monodose » : La SPILF cite l'étude de Nadelman et al. (36) et rappelle que si cette prophylaxie semblait efficace sur l'apparition d'un EM, elle s'accompagnait d'effets indésirables (nausées surtout) et pouvait ne pas prévenir d'autres manifestations de la BL.

Concernant les jeunes enfants avant l'âge de 8 ans pour lesquels la doxycycline est contre-indiquée, la SPILF rappelle que les études randomisées qui ont évalué les antibioprophylaxies de type traitement curatif ont aussi inclus des enfants mais que, comme pour l'adulte, ces études n'ont pas démontré de bénéfice de ce type de stratégie lorsqu'elle est appliquée systématiquement (33) (35) (34) (36) (grades A, B). La SPILF ne recommande donc pas d'antibioprophylaxie systématique en cas de piqûre isolée, c'est-à-dire sans signe ou symptôme de BL, mais recommande de surveiller attentivement la zone de piqûre pour s'assurer de l'absence d'apparition d'EM (grade B). La SPILF mentionne que le cas particulier i) de l'enfant ii) avec de multiples piqûres et iii) quand le temps d'attachement des tiques est supérieur à 72 heures, peut faire discuter une antibioprophylaxie par amoxicilline (50 mg/kg pendant 10 jours), surtout dans les zones où le taux d'infestation des tiques est connu pour être important (grade C).

Selon la SPILF, chez les femmes enceintes, une antibioprophylaxie par amoxicilline (750 mg à 3 g/j pendant 10 à 21 jours) est « souvent proposée » [sic] en cas de piqûre de tique en zone d'endémie (grade C). Cette pratique est fondée sur un risque théorique lié à la démonstration chez l'animal et l'Homme du passage transplacentaire de BB sensu lato (surtout pendant le 1$^{er}$ trimestre). La SPILF explique que, malgré la réalité du passage transplacentaire de BB sensu lato, il n'y a pas d'argument formel pour une atteinte infectieuse et/ou immunitaire du fœtus lors d'une BL gestationnelle. D'après la SPILF, le risque fœtal d'une BL, s'il n'est pas nul, parait donc extrêmement faible, puisque jamais mis en évidence, ce qui a incité l'IDSA à ne pas recommander d'antibioprophylaxie en cas de piqûre de tique isolée chez la femme enceinte (59). La SPILF ne recommande donc pas de proposer systématiquement une antibioprophylaxie à une femme enceinte après une piqûre de tique isolée, et précise qu'en zone d'endémie, en cas de piqûres multiples, et en cas d'attachement prolongé de la tique (supérieur à 48 heures), un traitement par amoxicilline pendant 10 à 14 jours « peut être discuté en raison d'un risque élevé de contamination [maternelle]» (grade C).

Chez les immunodéprimés, d'après la SPILF, il n'y a aucune étude qui permette de justifier une antibioprophylaxie systématique. Cependant, la SPILF rapporte dans sa conférence de consensus qu'il y a eu quelques observations de BL disséminées chez des patients infectés par le VIH et chez des patients greffés. En conséquence, en zone d'endémie, la SPILF mentionne qu'il est « possible » [sic] de proposer une antibioprophylaxie (amoxicilline 3 g/j pendant 10 à 21 jours ou doxycycline 200 mg en

monodose) à des patients atteints d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire, surtout en cas de piqûres multiples (grade C). Le choix d'un traitement monodose ou de type curatif doit se faire en fonction de la sévérité du déficit immunitaire.

Concernant le diagnostic biologique, la SPILF précise que la sérologie de Lyme n'a pas d'indication dans les situations suivantes (Grade C) (1) (24) :

- Absence de symptômes
- Piqûre de tique sans manifestation clinique
- Sujets potentiellement exposés mais asymptomatiques
- Érythème migrant typique
- Suivi des patients traités.

Ces recommandations sont reprises par les outils d'aide à la prescription d'antibiotiques. AntibioClic, un outil élaboré par un comité d'experts constitué de cliniciens et enseignants de la faculté Paris Diderot (généralistes et infectiologues), rapporte qu'une antibioprophylaxie peut être envisagée si :

- La durée d'attachement de la tique est supérieure à 48 heures
- La durée d'implantation de la tique est inconnue mais la tique est gorgée de sang au moment du retrait

Les schémas prophylactiques retenus par le comité d'experts d'AntibioClic sont les suivants :

- Doxycycline 200mg per os en 1 prise chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans
- Amoxicilline 3g (ou 50mg/kg/jour sans dépasser 2g chez l'enfant) en 3 prises par jour, pendant 10 jours, chez la femme enceinte, allaitante, et chez l'enfant de moins de 8 ans.

La durée retenue de 10 jours correspond à la durée minimale des schémas prophylactiques proposés par la SPILF.

Un autre outil de prescription, Antibiogarde, un guide d'antibiothérapie à destinations des médecins hospitaliers, conçu par un groupe pluridisciplinaire de médecins, reprend également les recommandations de la SPILF pour proposer différents schémas de prophylaxie. Selon les auteurs d'Antibiogarde, le traitement préférentiel suite à une piqûre de tique est l'abstention thérapeutique ; en zone d'endémie, en cas d'immunodépression, une prophylaxie par doxycycline 200mg monodose ou amoxicilline 3g/j pendant 10 jours peut être proposée. Les auteurs retiennent la possible mise en œuvre d'une prophylaxie chez la femme enceinte et en cas de piqûres multiples chez l'enfant de moins de 8 ans, par Amoxicilline 3g/j (ou 50mg/kg/j) pendant 10 jours.

Une autre société savante en France, le Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia* (20), énonce qu'il n'y a pas d'indication à réaliser une sérologie devant une piqûre de tique sans signe

clinique. Il rappelle par ailleurs qu'il n'y a pas de traitement systématique à mettre en route devant une piqûre, et que l'antibioprophylaxie ne doit pas être réalisée en France car :

- La plupart des piqûres de tique ne sont pas contaminantes ;
- La majorité des piqûres infectantes aboutissent à une séroconversion sans maladie à 5 ans (seuls 5% des sujets développent une infection active).

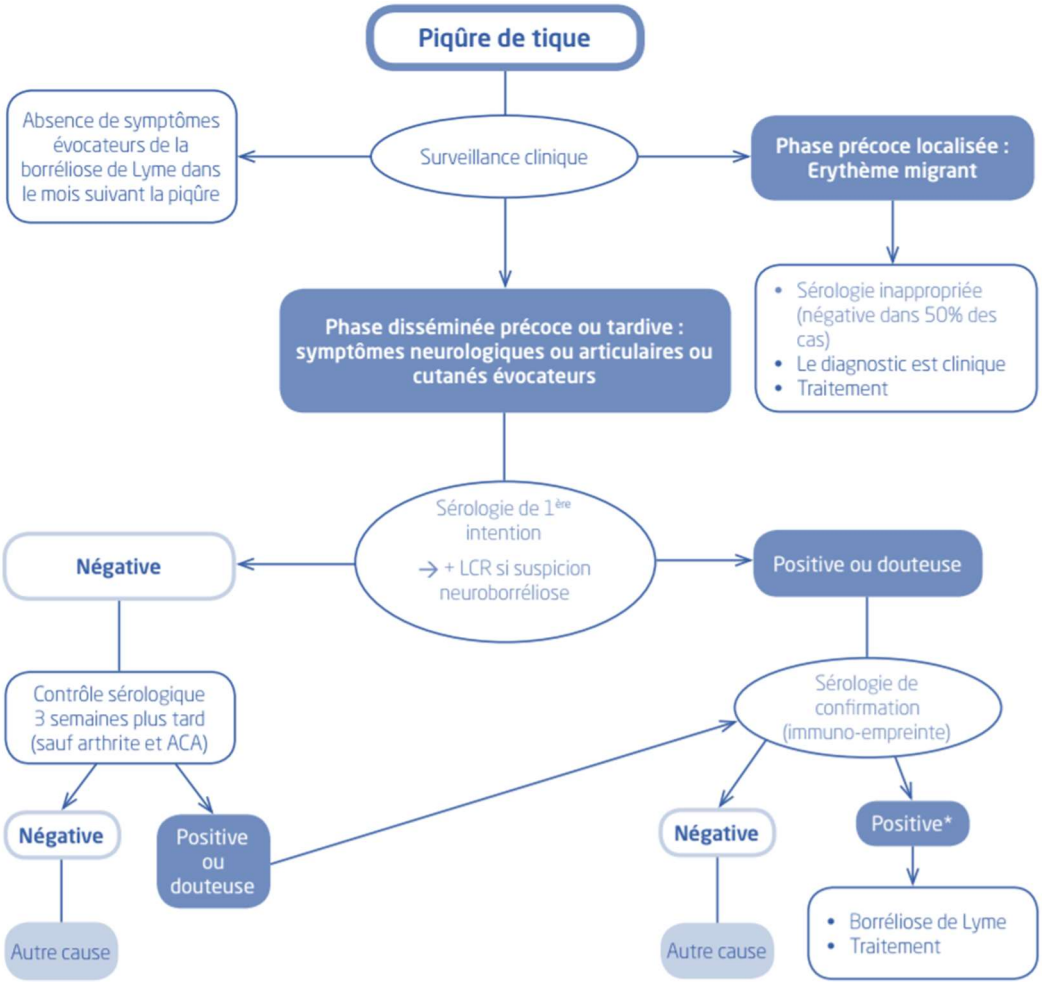



***Figure 6 :*** *Démarche bioclinique en cas de suspicion de maladie de Lyme selon le CNR français des* Borrelia

Le CNR rappelle qu'il peut être nécessaire de mettre à jour la vaccination antitétanique. Enfin, il préconise de surveiller attentivement le point de piqûre et l'apparition d'un érythème migrant pendant 1 mois. La sérologie n'est pas indiquée.

Concernant les indications de la sérologie, les indications retenues par le CNR *Borrelia* sont identiques à celles de la SPILF. Elle précise cependant, concernant l'EM, que, même en cas de forme atypique, la sérologie n'est pas indiquée : un EM atypique doit conduire à une consultation dermatologique.

- Recommandations au Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la *British Infection Association* (BIA) (22), dans ses recommandations de 2011, ne recommande pas une prophylaxie systématique après une piqûre de tique. Cependant, selon ces recommandations, elle peut être proposée chez le sujet immunodéprimé. Elle consiste en une monodose de doxycycline (200mg chez l'adulte, 4mg/kg chez l'enfant de plus de 12 ans). La BIA rappelle que ce traitement était associé à un taux relativement nombreux d'effets indésirables dans l'étude menée par Nadelman et al. (36). La BIA rapporte qu'au Royaume-Uni, environ 50 % des tiques infectées le sont à *Borrelia valaisiana*, qui est considérée comme non pathogène, ce qui rend selon elle encore un peu moins avantageux le rapport bénéfice/risque de cette antibiothérapie à des fins prophylactiques. En outre, la prophylaxie monodose pour les personnes qui sont régulièrement exposés n'est pas recommandée par la BIA, ces dernières étant à risque d'avoir acquis l'infection, sans le savoir, suite à une exposition antérieure. Enfin, la BIA rappelle que, dans d'autres pays européens, d'après les recommandations de leurs sociétés savantes, les sujets immunodéprimés et les femmes enceintes peuvent bénéficier d'une prophylaxie par Amoxicilline à dose curative, sans cependant que des études ne viennent soutenir ces recommandations.

- Recommandations en Belgique

La Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique (SBIMC) (60) n'a pas édicté de recommandations concernant la prise en charge de la BL ou des maladies vectorielles à tique.

- Recommandations au Luxembourg

Le Luxembourg est dépourvu de société savante d'infectiologie.

- Recommandations aux Pays-Bas

Aux Pays-Bas, la Société Néerlandaise d'infectiologie (*Kennissyteem Infectieziekten en Arbeid,* KIZA) (61) mentionne qu'une antibioprophylaxie est possible. Elle estime en effet, en se basant sur les études de Costello et al. (33), Agre et al. (35), Shapiro et al. (34) et Nadelman et al. (36), qu'une prophylaxie antibiotique réduit le risque de la maladie de Lyme lorsque la prophylaxie est administrée dans les 72 heures après le retrait de la tique, et qu'elle doit consister en une monodose de 200mg de doxycycline (ou 4mg/kg), sauf chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte. Chez ces

derniers, si une prophylaxie est prescrite, la KIZA préconise une monodose d'azithromycine 500 mg ou 10 mg/kg chez les enfants.

Toujours en se basant sur ces études, la KIZA indique que, lorsque la piqûre de tique date de moins de 24 heures, le risque de maladie de Lyme est faible et le rapport bénéfices/risques est en défaveur d'une prophylaxie antibiotique.

- Recommandations en Norvège

En Norvège, la Société Norvégienne de Maladies Infectieuses (SNMI) rappelle, dans ses recommandations de 2008, que le développement de la BL peut, dans une certaine mesure, être empêché par une dose unique de 200mg de doxycycline donnée dans les 72 heures suivant une piqûre de tique, en se basant sur l'étude de Nadelman et al. (36). Selon la SNMI, l'intérêt de cette antibioprophylaxie est limité, du fait des effets secondaires potentiels et du risque de développer une résistance aux antibiotiques. Elle ne recommande donc pas de réaliser une prophylaxie antibiotique systématique après piqûre de tique.

- Recommandations en Finlande

Nous n'avons pas retrouvé de recommandations de la société finlandaise d'infectiologie en termes de prophylaxie post-exposition, mais les Hôpitaux Universitaires d'Helsinki ne recommandent pas d'antibioprophylaxie post-exposition (62). La prise en charge en post-piqûre de tique consiste en une surveillance locale pendant 4 semaines.

- Recommandations en Italie

La société italienne d'infectiologie (*Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali,* SIMIT) renvoie directement aux recommandations de l'IDSA de 2006.

- Recommandations en Espagne

En Espagne, la société savante de maladies infectieuses (*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, SEEIMC) (63), dans ses recommandations de 2014, n'aborde pas la question de la prévention de la maladie de Lyme en post-exposition. Seules sont évoquées la prévention primaire (prévention de la piqûre de tique), la surveillance de la survenue d'un EM, et la prise en charge des sujets symptomatiques.

- Recommandations en Autriche

La société savante d'infectiologie en Autriche (*Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin*, OEGIT) n'a pas édicté de recommandations concernant la prise en charge de la BL ou des maladies vectorielles à tique.

- Recommandations en Suisse

Dans ses recommandations de 2006, la Société Suisse d'Infectiologie (SSI) (64) ne recommande pas une prophylaxie médicamenteuse après piqûre de tique, en raison du faible risque d'infection et de maladie. La SSI cite dans son argumentaire une étude effectuée en Suisse menée sur trois années différentes, dans laquelle le taux de séroconversions chez les personnes à haut risque (randonneurs) a été de 0,6 à 2,7%, alors que l'incidence des manifestations cliniques se situait entre 0 et 1% (65). De plus, la SSI argue que la fréquence d'effets indésirables liés aux antibiotiques est substantielle, alors que l'EM est facilement traitable. Enfin, selon la SSI, le risque de transmission des borrélies est minime si la tique est retirée au cours des deux jours qui suivent la piqûre, mais, dans les régions à forte endémie, une prophylaxie pourra être envisagée. Cette recommandation se base sur l'étude randomisée réalisée par Nadelman et al. aux Etats-Unis (36).

Toujours selon ces recommandations, La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 9 ans et chez les femmes enceintes ; la SSI ne propose pas d'alternative pour ces populations en termes de prophylaxie.

- Recommandations en Allemagne

La société allemande d'infectiologie (*Deutsche Gesellschaft für Infektiologie*, DGI), dans ses recommandations de 2016, n'évoque pas d'éventuelle prophylaxie après une piqûre de tique. Elle recommande une surveillance locale pendant 6 semaines, par le patient. La sérologie n'est pas indiquée dans ce cadre, ni les tests biologiques sur la tique extraite, puisque la détection de *Borrelia* dans la tique n'a pas de valeur prédictive suffisante pour la transmission de *Borrelia* et l'apparition d'une maladie chez l'hôte (66).

Plus précisément, la DGI estime que :

- Concernant l'étude menée sur la prophylaxie par doxycycline monodose, par Nadelman et al. en 2001 (36), ses résultats doivent être interprétés avec prudence, car le suivi n'a été

réalisé que sur 6 semaines, de sorte que l'efficacité de cette prophylaxie dans les infections tardives n'est pas démontrée.

- Etant donné le faible risque de développer la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique, il serait nécessaire de traiter un grand nombre de personnes par doxycycline afin d'éviter une infection potentielle. Selon une revue de Wilske et al. de 2005 (67), il faudrait prescrire, après extrapolation, en tenant compte du risque d'infection dans les zones endémiques, 40 à 125 prophylaxies pour prévenir une seule maladie de Lyme [Cela est cohérent avec la méta-analyse de Warshafsky et al., selon laquelle la prescription de 100 prophylaxies permettrait d'éviter 2 BL]. Compte-tenu des effets sur le microbiote intestinal et le risque de sélection de résistances en cas d'antibioprophylaxies fréquentes, la DGI déconseille donc la prophylaxie par doxycycline.
- L'utilisation prophylactique d'une pommade antibiotique est également controversée selon la DGI. En effet, elle cite les études sur modèle animal de Knauer et al. (45) et de Piesman et al. (46) montrant que l'utilisation d'azithromycine en topique local (pommade) présente une bonne efficacité prophylactique, mais constate l'absence d'études randomisées contrôlées chez l'homme ; elle ne recommande donc pas cette thérapie.

- Recommandations en République Tchèque, Roumanie et Pologne

La Société Tchèque de Maladies Infectieuses (STMI) (68), la Société Roumaine de Maladie Infectieuses (SRMI) , la Société Polonaise d'Epidémiologie et de Maladies Infectieuses (SPEMI) (21), dans leurs recommandations de 2011, 2013 et 2015 respectivement, n'abordent pas la question de la prévention de la maladie de Lyme en post-exposition. Seules sont évoquées la prévention primaire (prévention de la piqûre de tique), la surveillance de la survenue d'un EM, et la prise en charge des sujets symptomatiques.

- Recommandations en Slovaquie

La société slovaque de microbiologie (*Slovenská spoločnosť klinickej mikrobiológi,* SSKM), ne recommande pas de prophylaxie par antibiotique au-delà des 24 premières heures suivant la piqûre. Au-delà de ce délai, la prise en charge consiste en une surveillance clinique à la recherche d'un EM. La sérologie n'est pas indiquée pour le diagnostic précoce après une piqûre. Le choix et la durée de l'antibiotique utilisé pour la prophylaxie ne sont pas précisés. Les données fondant ces recommandations ne sont pas indiquées. Dans l'ensemble, ces recommandations semblent s'appuyer sur celles de l'EuCALB (*European Concerted Action on Lyme Borreliosis*) qui fait la différence entre les

piqûres par *I. ricinus* pour lesquelles elle ne retient pas de bénéfice à un traitement prophylactique par antibiotique (69) (70) (71), et les piqûres par *I. persulcatus* (37) pour lesquelles elle retient un bénéfice à une antibioprophylaxie à condition qu'elle soit précoce. En effet, l'étude de Korenberg et al. rapportait un portage très important de BB (57%) dans l'état de Perm chez *I. persulcatus*.

- Recommandations en Slovénie

En Slovénie, la société de microbiologie Clinique et de maladies infectieuses (*Slovenian Society for Clinical Microbiology and Hospital Infections,* SSCMHI) ne recommande pas d'antibioprophylaxie après piqûre de tique. Elle préconise la surveillance clinique et le traitement d'un éventuel EM.

- Recommandations en Ukraine

En Ukraine, une antibiothérapie après une piqûre de tique n'est proposée par l'institut d'épidémiologie et des maladies infectieuses d'Ukraine (Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім, IEIK) que dans les situations suivantes : tique engorgée, suivi difficile du patient, anxiété du patient. Dans ces situations les molécules proposées sont l'amoxicilline ou la doxycycline pour une durée de 10 jours. Il n'est pas cité de source dans la documentation pour appuyer le choix des antibiotiques et la durée de traitement. Le suivi est clinique et la sérologie est réservée au diagnostic de BL en présence de signes cliniques autres que l'EM.

## Récapitulatif des recommandations par pays

| **Société savante** (année de la recommandation) | **Prophylaxie antibiotique après piqûre de tique** | **Tests biologiques** |
|---|---|---|
| **Allemagne** DGI (2016) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie par doxycycline per os déconseillée.<br>Antibioprophylaxie locale par azithromycine pommade non recommandée. | Pas de sérologie. Pas de tests sur la tique extraite. |
| **Autriche** OEGIT | Pas de recommandations spécifiques sur la maladie de Lyme. | |
| **Belgique** SBIMC | Pas de recommandations spécifiques sur la maladie de Lyme. | |
| **Canada** IPAC | Pas de recommandations spécifiques sur la maladie de Lyme. | |
| **Espagne** SEEIMC (2014) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie post-exposition non évoquée. | Pas de sérologie en l'absence de symptômes |
| **Etats-Unis** IDSA (2006) | Prophylaxie systématique non recommandée.<br>Monodose de doxycycline chez l'adulte (200mg) ou chez l'enfant ≥ 8 ans (4mg/kg) si toutes les conditions suivantes sont réunies (Grade C) :<br>- *Ixodes scapularis* adulte ou nymphe formellement identifiée<br>- Attachement de la tique ≥ 36h<br>- ATB débuté moins de 72h après retrait de la tique<br>- Taux régional d'infection des tiques à *Borrelia* ≥ 20%<br>- Doxycycline non contre-indiquée<br>Pas de prophylaxie par Amoxicilline, même si doxycycline contre-indiquée (en particulier femmes enceintes et enfants de moins de 8 ans) (Avis d'experts). | Sérologie non recommandée |
| **Europe** ESCMID (2004) | Pas de recommandations spécifiques sur la prise en charge thérapeutique de la maladie de Lyme.<br>Recommandations uniquement sur la prise en charge diagnostique. | Sérologie non recommandée |
| **Finlande** (2016) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie post-exposition non recommandée. | Pas de sérologie. |
| **France** CNR Borrelia (2014) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie non recommandée. | Pas de sérologie en l'absence de symptômes |
| **France** SPILF (2006) | Prophylaxie systématique non recommandée (Grade A, B).<br>Prophylaxie peut être proposée en zone d'endémie si risque élevé de contamination (piqûres multiples, attachement de la tique ≥ 48-72h) en fonction du rapport bénéfice/risque individuel :<br>- Monodose de Doxycycline chez l'adulte (Grade C)<br>- Amoxicilline (50mg/kg/j), 10 jours, chez l'enfant<br>Chez la femme enceinte, une prophylaxie par amoxicilline 750mg à 3g/j pendant 10 à 21 jours peut être proposée (Avis d'experts).<br>Chez le sujet immunodéprimé, une prophylaxie peut être proposée (Grade C), soit par doxycycline monodose, soit par amoxicilline 3g/j pendant 10 à 21 jours. | Sérologie non recommandée (Grade C) |

| | | |
|---|---|---|
| **Italie**<br>SIMIT | Renvoi aux recommandations de l'IDSA 2006. | |
| **Luxembourg** | Pas de société savante d'infectiologie. | |
| **Norvège**<br>SNMI (2008) | Antibioprophylaxie non recommandée. | Pas de sérologie |
| **Pays-bas**<br>KIZA (2013) | Antibioprophylaxie non systématique.<br>Antibioprophylaxie non recommandée si tique attachée moins de 24h (risque faible) ou si retrait de la tique ≥ 72 heures (absence d'études)<br>Prophylaxie par Doxycycline 200mg monodose (ou 4mg/kg), ou azithromycine 500 mg (10 mg/kg) chez les femmes enceintes ou chez les enfants de moins de 8 ans | Pas de sérologie |
| **Pologne**<br>SPEMI (2015) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie post-exposition non évoquée. | Pas de sérologie |
| **République tchèque**<br>SMIT (2011) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie post-exposition non évoquée. | Pas de sérologie |
| **Roumanie**<br>SMIR (2013) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie post-exposition non évoquée. | Sérologie non recommandée, PCR non recommandée |
| **Royaume-Uni**<br>BIA (2011) | Prophylaxie systématique non recommandée.<br>Chez le sujet immunodéprimé, possible monodose de doxycycline chez l'adulte (200 mg) ou chez l'enfant ≥ 12 ans (4 mg/kg jusqu'à 200 mg).<br>Prophylaxie non recommandée chez les sujets régulièrement exposés aux piqûres de tique.<br>Possible prophylaxie par Amoxicilline chez la femme enceinte. | Sérologie non recommandée, PCR non recommandée |
| **Slovaquie**<br>SSKM (2013) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie non précisée mais non recommandée au-delà de 24h après la piqûre. | Pas de sérologie en l'absence de symptômes |
| **Slovénie**<br>SSCMHI (2011) | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique.<br>Antibioprophylaxie non recommandée. | Pas de sérologie |
| **Suisse**<br>SSI (2006) | Prophylaxie systématique non recommandée.<br>Une prophylaxie par doxycycline monodose peut être envisagée en région de forte endémie (36) mais est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 9 ans et la femme enceinte. | Sérologie non recommandée |
| **Ukraine**<br>IEIK (2014) | Consultation systématique après piqûre.<br>Antibioprophylaxie par doxycycline ou amoxicilline per os pendant 10 jours si « tique engorgée, suivi du patient difficile ou patient anxieux ». | Pas de sérologie |

***Tableau 5 :*** *Synthèse des recommandations de différentes sociétés savantes d'infectiologie nord-américaines et européennes concernant la prophylaxie antibiotique et le diagnostic biologique après piqûre de tique.*

#### *3.1.3.2. Recommandations des agences de santé*

Nous nous sommes également intéressés aux recommandations d'agences de santé gouvernementales, soit lorsque les recommandations des sociétés savantes d'infectiologie manquaient, soit lorsque celles-ci étaient anciennes. Nous avons donc ici reporté les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (72), du *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) des USA, du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) des USA, de la *Public*

*Health Agency of Canada* (PHAC), de la *National Health Society of United Kingdom* (NHSUK), et de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) et du Ministère de la santé et des affaires sociales (73) français.

Dans les recommandations de l'OMS concernant la santé des voyageurs, il n'est pas fait mention de l'antibioprophylaxie après piqûre de tique dans le paragraphe « prophylaxie ». On peut légitimement penser que l'antibioprophylaxie, même non systématique, n'est pas recommandée.

L'InVS (Santé Publique France) ainsi que le Ministère de la santé et des affaires sociales en France indiquent qu'il n'y pas de lieu de mettre en route un traitement systématique suite à une piqûre de tique. Il est rappelé que la simple observation clinique d'un érythème migrant suffit à justifier un traitement antibiotique sans autre investigation complémentaire.

L'ensemble des autres agences de santé auxquelles nous nous sommes intéressés (USA, Royaume-Uni, Canada) préconisent, outre l'inspection du revêtement cutané après une activité à risque de piqûre de tique, de simplement surveiller la zone concernée par une éventuelle piqûre de tique pour détecter l'apparition d'un EM. La prophylaxie antibiotique n'est jamais évoquée (Tableau 6).

| | Prophylaxie antibiotique après piqûre de tique | Tests biologiques |
|---|---|---|
| **OMS** (2016) | Antibioprophylaxie non recommandée. | Sérologie non évoquée |
| **CDC** (2015) Etats-Unis | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique. Antibioprophylaxie non évoquée. | Sérologie non évoquée |
| **NIAID** (2014) Etats-Unis | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique. Antibioprophylaxie non évoquée. | Sérologie non évoquée |
| **PHAC** (2016) Canada | Recommandations identiques à celles de l'IDSA 2006 | |
| ***Public Health England*** (2014), ***NHS UK*** (2014) Angleterre / Royaume-Uni | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique. Antibioprophylaxie non évoquée. | Sérologie non évoquée |
| **InVS / Santé publique France** (2016) France | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique. Antibioprophylaxie non évoquée. | Sérologie non indiquée |

***Tableau 6 :*** *Synthèse des préconisations d'agences de santé gouvernementales ou internationales*

#### *3.1.3.3. Recommandations d'associations spécialisées dans la BL n'émanant pas de sociétés savantes*

Dans plusieurs pays ont émergé en dehors des sociétés savantes des sociétés s'intéressant spécifiquement à la BL et aux maladies vectorielles à tique. Ces associations, que l'on peut qualifier de militantes, rassemblant des médecins, des patients et des biologistes, sont nées nous semble-t-il principalement de la volonté de promouvoir la reconnaissance d'une forme chronique de la maladie de Lyme.

Leurs recommandations sont, à plusieurs égards, en rupture avec l'ensemble des recommandations des sociétés savantes d'infectiologie, et préconisent des prises en charge plus « agressives » de la maladie de Lyme (en particulier : antibiothérapies prolongées et/ou itératives) pour traiter et prévenir ses formes « chroniques ».

Nous avons retranscrit leurs recommandations en termes de prophylaxie après une piqûre de tique ainsi que les études éventuelles sur lesquelles elles étaient basées (Tableau 7).

L'*International Lyme and Associated diseases Society* (ILADS), aux Etats-Unis, ne préconisait pas en 2004 d'antibioprophylaxie systématique, mais elle préconise désormais, dans une revue de la littérature publiée en 2014, une antibioprophylaxie systématique par doxycycline 100 à 200mg, 2 fois par jour, pendant 20 jours, suite à une piqûre de tique *Ixodes*, quel que soit le degré d'engorgement de la tique ou le taux d'infection dans la population locale de tiques (74) (Avis d'experts). Cela correspond à une des modalités du traitement curatif de l'érythème migrant proposées par la plupart des sociétés savantes d'infectiologie.

La *Borreliose Gesellschaft* (75), en Allemagne a recommandé en 2011 de surveiller le site de la piqûre pendant 4-6 semaines, et, en cas d'érythème, de consulter immédiatement un médecin. Elle indique qu'il peut être logique d'examiner la tique à la recherche de *Borrelia*, par PCR, mais qu'un résultat négatif de PCR n'écarte pas complètement l'infectiosité de la tique. Des tests sérologiques sont proposés, pour dater la séroconversion (problématiques d'assurances), et pour les patients ayant des antécédents de BL et s'il est prévu de suivre l'évolution de la maladie.

| | Prophylaxie antibiotique après piqûre de tique | Tests biologiques |
|---|---|---|
| **ILADS** (2004) Etats-Unis | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique. Antibioprophylaxie post-exposition non évoquée | Pas de sérologie |
| **ILADS** (2014) Etats-Unis | Antibioprophylaxie systématique par doxycycline 100 à 200mg, 2 fois par jour, pendant 20 jours, en cas de piqûre de tique *Ixodes*, quel que soit le degré d'engorgement des tiques ou le taux d'infection dans la population locale de tiques | Pas de sérologie |
| ***Borreliose Gesellschaft*** (2011) Allemagne | Surveillance de l'apparition de symptômes après piqûre de tique. Antibioprophylaxie post-exposition non évoquée | Possibles PCR sur la tique et sérologie à 6 semaines |

***Tableau 7 :*** *Synthèse des recommandations des sociétés spécialisées dans la borréliose de Lyme et n'émanant pas de sociétés savantes*

## 3.2. Enquête de pratiques professionnelles

Nous avons recueilli 322 réponses à notre questionnaire, diffusé entre le 1er février et le 1er mars 2017. Ont été exclues du recueil de données et de l'analyse statistique 5 réponses de médecins exerçant dans d'autres disciplines que la médecine générale ou la médecine d'urgence, portant ainsi le total des réponses soumises à l'analyse statistique à 317.

Sur ces 317 réponses retenues, 251 émanaient de médecins généralistes et 66 de médecins urgentistes. La majorité d'entre eux (71,6%) exerçaient en région Rhône-Alpes, en particulier en Isère (25,2%) et en Haute-Savoie (38,8%). Les caractéristiques géographiques de la population de médecins interrogés sont résumées dans le Tableau 8.

| **Département d'exercice** | **Médecins généralistes n = 251 (%)** | **Médecins urgentistes n = 66 (%)** | **Tous les médecins n = 317 (%)** |
|---|---|---|---|
| **Région Rhône-Alpes** | 177 (70,5) | 50 (75,8) | 227 (71,6) |
| Dont : | | | |
| Ain (1) | 8 (3,2) | 1 (1,5) | 9 (2,8) |
| Ardèche (7) | 1 (0,4) | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Drome (26) | 2 (0,8) | 0 (0) | 2 (0,6) |
| Isère (38) | 63 (25,1) | 17 (25,8) | 80 (25,2) |
| Loire (42) | 1 (0,4) | 1 (1,5) | 2 (0,6) |
| Rhône (69) | 0 (0) | 1 (1,5) | 1 (0,3) |
| Savoie (73) | 8 (3,2) | 1 (1,5) | 9 (2,8) |
| Haute-Savoie (74) | 94 (37,5) | 29 (43,9) | 123 (38,8) |
| **Autres départements** | 74 (29,5) | 16 (24,2) | 90 (28,4) |

***Tableau 8 :*** *Départements d'exercice des médecins interrogés.*

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe) des médecins ayant répondu à notre enquête sont résumées dans le Tableau 9, par spécialité. Dans ce tableau figurent également les données concernant l'activité de consultation pour piqûre de tique (sur l'année écoulée), et la fréquence de prescription d'une prophylaxie suite à ces consultations.

| | Médecins généralistes n = 251 | Médecins urgentistes n = 66 | Tous les médecins n = 317 |
|---|---|---|---|
| **Sexe :** | | | |
| Homme, n (%) | 127 (50,6) | 40 (60,6) | 167 (2,7) |
| Femme, n (%) | 124 (49,4) | 26 (39,4) | 150 (47,3) |
| **Âge moyen (DS)** | 41,1 (10,9) | 39,1 (10,1) | 40,7 (10,7) |
| **Nombre de consultations post-piqûre de tique sur l'année écoulée (Question 5) :** | | | |
| ≤5, n (%) | 100 (39,8) | 42 (63,6) | 142 (44,8) |
| >5, n (%) | 151 (60,2) | 24 (36,4) | 175 (55,2) |
| **Nombre de ces patients ayant bénéficié d'une prophylaxie (Question 6) :** | | | |
| Plus de la moitié, n (%) | 55 (21,9) | 14 (21,2) | 69 (21,8) |
| Moins de la moitié, n (%) | 128 (51,0) | 24 (36,4) | 152 (47,9) |
| Aucun, n (%) | 57 (22,7) | 23 (34,8) | 80 (25,2) |
| Pas de consultation pour ce motif, n (%) | 11 (4,4) | 5 (7,6) | 16 (5,0) |
| **Prescrivez-vous régulièrement ou avez-déjà prescrit une prophylaxie en post-piqûre de tique ? (Question 7)** | | | |
| Oui, n (%) | 150 (59,8) | 40 (60,6) | 190 (59,9) |
| Non, n (%) | 101 (40,2) | 26 (39,4) | 127 (40,1) |

***Tableau 9 :*** *Caractéristiques démographiques des médecins interrogés et activité de consultation en post-piqûre de tique.*

Plus de la moitié (55,2%) des médecins interrogés déclaraient avoir vu en consultation plus de 5 patients dans les suites immédiates d'une piqûre de tique. Une grande partie de ces patients se sont vus prescrire une antibioprophylaxie suite à cette consultation : 21,8% des médecins interrogés déclaraient avoir mis en route une prophylaxie pour plus de la moitié de ces patients ; 47,9% déclaraient avoir mis en route un traitement dans moins de la moitié des cas. Enfin, 25,2% des médecins interrogés n'avaient pas prescrit de prophylaxie en post-piqûre et 5% n'avaient pas eu de consultations pour ce motif.

Plus généralement, 59,9% des médecins interrogés se déclaraient prescripteurs réguliers d'une prophylaxie (Question 7 : « Prescrivez-vous régulièrement ou avez-vous déjà prescrit un traitement prophylactique par antibiotique dans les suites immédiates d'une piqûre de tique ? »).

Nous avons souhaité étudier les différents facteurs associés à la prescription d'une antibioprophylaxie dans les suites d'une piqûre de tique, et avons donc comparés les médecins qui déclaraient prescrire régulièrement ou avoir déjà prescrit une prophylaxie post-exposition à ceux déclarant le contraire (Question 7). Les groupes ainsi constitués comptaient 127 médecins (40,1% de l'ensemble des médecins interrogés) dans le groupe « non-prescripteurs de prophylaxie » contre 190 médecins (59,9%) dans le groupe « prescripteurs de prophylaxie ».

Il n'existait pas de différence significative quant à la prescription ou non d'une prophylaxie pour les variables suivantes : la spécialité exercée, l'âge, le sexe, et le nombre de consultations portant sur les problématiques de post-piqûre de tique. Ces résultats sont détaillés dans le tableau 10.

| | **Non-prescripteurs de prophylaxie n = 127** | **Prescripteurs de prophylaxie n = 190** | **Total des médecins n = 317** | ***p*** |
|---|---|---|---|---|
| **Spécialité :** | | | | |
| Généraliste, n (%) | 101 (79,5) | 150 (78,9) | 251 (79,2) | p=0,901 |
| Urgentiste, n (%) | 26 (20,5) | 40 (21,1) | 66 (20,8) | |
| **Sexe :** | | | | |
| Homme, n (%) | 70 (55,1) | 97 (51,1) | 167 (52,7) | p=0,477 |
| Femme, n (%) | 57 (44,9) | 93 (48,9) | 150 (47,3) | |
| **Age moyen** (DS[1]) | 41,8 (10,2) | 39,9 (11,9) | 40,7 (10,7) | p=0,232 |
| **Nombre de consultations post-piqûre de tique sur l'année écoulée :** | | | | |
| ≤ 5, n (%) | 65 (51,2) | 77 (40,5) | 142 (44,8) | p=0,062 |
| > 5, n (%) | 62 (48,8) | 113 (59,5) | 175 (55,2) | |

***Tableau 10 :*** *Caractéristiques de la population de médecins « prescripteurs » et « non-prescripteurs ».*
*[1] : Déviation Standard*

Toujours pour identifier les facteurs associés à la prescription d'une antibioprophylaxie, nous nous sommes également intéressés au département d'exercice, aux sources documentaires ou scientifiques utilisées par les médecins, à la crainte de BL perçue chez le patient (Question 14) et à la prescription d'une antibioprophylaxie dans le but de rassurer le patient (Question 15). Les résultats figurent dans le Tableau 11.

Parmi les médecins interrogés, 80,8% déclaraient utiliser plus de 2 sources d'informations, ce qui était par ailleurs associé de façon significative à une prescription plus fréquente d'antibioprophylaxie : 91,1% des médecins du groupe « prescripteur » déclaraient utiliser au moins 2

sources d'informations contre seulement 65,4% dans le groupe « non-prescripteur » de prophylaxie (p<0,001). Par ailleurs, le fait d'utiliser les outils d'aide à la prescription d'antibiotiques (AntibioClic ou Antibiogarde) était associé à une prescription plus fréquente de prophylaxie (p=0,009). Ces derniers étaient la source d'information majoritairement utilisée (65,9% des médecins interrogés). Concernant les autres sources documentaires/scientifiques, aucune (parmi les recommandations de la SPILF, les recommandations de l'ILADS, les publications de Prescrire, les informations recherchées sur Internet au cours de la consultation, ou le VIDAL) ne semblaient associée à des fréquences de prescription de prophylaxie significativement distinctes.

Vingt-et-un médecins (6,6%) déclaraient utiliser d'autres sources que celles citées ci-dessus ; 7 d'entre eux citaient la « conduite à tenir en cas de piqûre de tique en Franche-Comté » (76) rédigée en 2005, et mise à jour en 2012, par le Dr Leroy (CHU de Besançon) ; certains déclaraient recourir à l'avis d'un infectiologue ; les autres disaient tenir leurs informations en termes de prophylaxie des Journées d'Enseignement d'Infectiologie (JEDI) (Une journée d'enseignement organisée annuellement, conjointement par les infectiologues des hôpitaux de l'arc alpin, à destination des généralistes d'Isère, Savoie et Haute-Savoie).

Les médecins étaient également interrogés sur la clarté des recommandations de bonnes pratiques à leur disposition : une majorité d'entre eux (54,3%) les jugeaient équivoques concernant l'antibioprophylaxie post-piqûre, sans qu'il n'y ait de différence significative entre les groupes « prescripteurs » et « non-prescripteurs » (p=0,834).

Nous nous sommes par ailleurs intéressés à l'influence de l'anxiété que le médecin perçoit chez son patient, et du souhait éventuel de ce dernier de bénéficier d'un traitement antibiotique. Trois cents neuf médecins (97,5%) sur les 317 ayant participé au questionnaire avaient le sentiment que le risque de contracter une maladie de Lyme après une piqûre de tique faisait l'objet d'une inquiétude particulière chez leurs patients ; cette proportion atteignait même 100% dans le groupe de médecins déclarant ne pas prescrire de prophylaxie. Par ailleurs, 47,9% des médecins « prescripteurs » de prophylaxie déclaraient qu'il leur arrivait de la prescrire afin de rassurer le patient, contre 22,8% des médecins « non-prescripteurs » (p<0,001).

L'ensemble de ces résultats est détaillé dans le tableau 11.

| | Non-prescripteurs de prophylaxie n = 127 (%) | Prescripteurs de prophylaxie n = 190 (%) | Total des médecins n = 317 (%) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| **Département d'exercice :** | | | | |
| Isère | 33 (26,0) | 47 (24,7) | 80 (25,2) | p=0,802 |
| Haute-Savoie | 57 (44,9) | 66 (34,7) | 123 (38,8) | p=0,069 |
| Autres | 37 (29,1) | 77 (40,5) | 114 (36,0) | p=0,054 |
| **Source(s) d'information :** | | | | |
| AntibioClic ou Antibiogarde | 73 (57,5) | 136 (71,6) | 209 (65,9) | **p=0,009** |
| SPILF | 62 (48,8) | 78 (41,1) | 140 (44,2) | p=0,172 |
| VIDAL | 15 (11,8) | 27 (14,2) | 42 (13,2) | p=0,537 |
| ILADS | 7 (5,5) | 14 (7,4) | 21 (6,6) | p=0,515 |
| Prescrire | 28 (22,0) | 27 (14,2) | 55 (17,4) | p=0,071 |
| Internet | 28 (22,0) | 43 (22,6) | 71 (22,4) | p=0,903 |
| **Nombre de source(s) d'information utilisée(s) :** | | | | |
| Une ou moins | 44 (34,6) | 17 (8,9) | 61 (19,2) | **p<0,001** |
| Deux ou plus | 83 (65,4) | 173 (91,1) | 256 (80,8) | |
| **Recommandations de prise en charge (Question 13) :** | | | | |
| Jugées équivoques | 68 (53,5) | 104 (54,7) | 172 (54,3) | p=0,834 |
| Jugées univoques | 59 (46,5) | 86 (45,3) | 145 (45,7) | |
| **Facteurs liés au patient et à la relation médecin/patient :** | | | | |
| Possibilité d'une BL perçue comme une inquiétude importante chez le patient. (Question 14) | 127 (100,0) | 182 (95,8) | 309 (97,5) | **p=0,023** |
| Prescription d'un ATB si le patient en fait la demande. (Question 15) | 29 (22,8) | 91 (47,9) | 120 (37,9) | **p<0,001** |

***Tableau 11 :*** *Facteurs associés à la prescription d'une antibioprophylaxie.*

Nous nous sommes intéressés aux déterminants de la prescription de l'antibioprophylaxie post-piqûre de tique. Les médecins étaient interrogés sur l'objectif d'un tel traitement (Question 8), sur les conditions nécessaires à sa mise en route (Question 9). Ces résultats figurent dans le Tableau 12.

Concernant les buts de la prescription, les médecins « prescripteurs » déclaraient prescrire une antibioprophylaxie afin de prévenir la survenue d'un EM (40% d'entre eux), afin de prévenir la

survenue d'une BL (73,2% d'entre eux) ou afin de prévenir d'autres maladies transmises par les tiques (6,8%). Chez ces derniers, la prophylaxie était jugée nécessaire lorsque la piqûre avait lieu en zone d'endémie (21,6% d'entre eux), ou lorsque la tique était gorgée de sang, ou en place depuis plus de 48h, ou en cas de piqûres multiples (84,2% d'entre eux). L'antibioprophylaxie était jugée indiquée de façon systématique chez les femmes enceintes pour 40,5% d'entre eux, chez les enfants de moins de 8 ans pour 19,5% d'entre eux, chez l'immunodéprimé pour 38,4% d'entre eux, et finalement chez tous les patients pour 5,8% d'entre eux.

| | **Non-prescripteurs de prophylaxie n = 127 (%)** | **Prescripteurs de prophylaxie n = 190 (%)** | **Total des médecins n = 317 (%)** |
|---|---|---|---|
| **But(s) de l'antibioprophylaxie (plusieurs réponses possibles) (question 8) :** | | | |
| - Prévenir un EM | 8 (6,3) | 76 (40,0) | 84 (26,5) |
| - Prévenir d'autres manifestations de la BL | 21 (16,5) | 139 (73,2) | 160 (50,5) |
| - Prévenir d'autres maladies transmises par les tiques | 0 (0) | 13 (6,8) | 13 (4,1) |
| - Aucune de ces raisons | 93 (73,2) | 13 (6,8) | 106 (33,4) |
| **Condition(s) de sa mise en œuvre (plusieurs réponses possibles) (question 9) :** | | | |
| - Zone d'endémie | 10 (7,9) | 41 (21,6) | 51 (16,1) |
| - Tique gorgée de sang, en place depuis > 48h | 50 (39,4) | 160 (84,2) | 210 (66,2) |
| - Systématiquement chez la femme enceinte | 31 (24,4) | 77 (40,5) | 108 (34,1) |
| - Systématiquement chez l'enfant de moins de 8 ans | 16 (12,6) | 37 (19,5) | 53 (16,7) |
| - Systématiquement chez l'immunodéprimé | 33 (26,0) | 73 (38,4) | 106 (33,4) |
| - Systématiquement chez tous les patients | 1 (0,8) | 11 (5,8) | 12 (3,8) |
| - Aucune de ces conditions | 56 (44,1) | 5 (2,6) | 61 (19,2) |

***Tableau 12 :*** *Déterminants de la prescription d'une antibioprophylaxie.*

Interrogés sur les conditions de mise en œuvre de la prophylaxie, certains médecins ont renseigné d'autres réponses : 2 d'entre eux (0,6%) déclaraient prescrire une prophylaxie si la région de la piqûre était difficile à surveiller (en citant l'exemple du cuir chevelu), un autre déclarait prescrire

une prophylaxie lorsque le principe de la surveillance n'était pas compris et que cette dernière risquait de ne pas être effectuée correctement.

Concernant l'attitude face à des patients théoriques (une femme enceinte, un enfant de 5 ans, un homme de 40 ans, sans antécédents particuliers) consultant dans les suites immédiates d'une piqûre de tique, avec une tique encore en place, il était proposé plusieurs stratégies de prise en charge (Question 11) :

- Prescription d'une antibioprophylaxie parmi :
    a. Monodose de doxycycline 200mg (ou 4mg/kg)
    b. Monodose d'amoxicilline 1g (ou 15mg/kg)
    c. Doxycycline 200mg/j (ou 4 mg/kg/j) en 2 prises, pendant 14 à 21 jours
    d. Amoxicilline 3g/j (ou 50mg/kg/j) en 3 prises, pendant 14 à 21 jours
    e. Amoxicilline 3g/j (ou 50mg/kg/j), en 3 prises, 10 jours
- Pas de traitement antibiotique, surveillance simple

De façon surprenante, les médecins s'étant déclarés comme non-prescripteurs réguliers de prophylaxie en post-piqûre (Question 7) ont été nombreux à opter, dans ces 3 cas théoriques, pour une antibioprophylaxie.

Dans le cas d'un homme de 40 ans, 44,9% des médecins choisissaient de mettre en place une antibioprophylaxie, en premier lieu par doxycycline monodose (25,6%), le schéma prophylactique retenu par les recommandations françaises actuelles (SPILF). L'amoxicilline, pendant 14 à 21 jours ou pendant 10 jours, était choisie respectivement par 11,4% et 3,2% des médecins interrogés.

Dans le cas d'une femme enceinte, une prophylaxie était prescrite par 69,4% des médecins interrogés, le plus souvent par amoxicilline pendant 14 à 21 jours (45,3%), en second lieu par amoxicilline pendant 10 jours (21,5%). Un traitement par doxycycline (contre-indiqué chez les femmes enceintes) était prescrit par 2,5% des médecins.

Enfin, dans le cas d'un garçon de 5 ans, une prophylaxie était prescrite par 58,4% des médecins, L'amoxicilline en schéma curatif 14 à 21 jours était choisie par 25,6% des médecins. L'amoxicilline pendant 10 jours était choisie par 18,3% des médecins. La doxycycline, contre-indiquée chez l'enfant, était choisie par 4,8% des médecins interrogés.

L'amoxicilline monodose, schéma n'apparaissant dans aucune recommandation, était choisie par 12,3% de l'ensemble des médecins interrogés, tous cas de figure confondus. La doxycycline était choisie dans des cas où elle était contre-indiquée par 6,3% de l'ensemble des médecins interrogés.

La sérologie Lyme était prescrite, toutes temporalités de réalisation confondues (à réaliser immédiatement, à une semaine, ou à un mois), par 5,4% des médecins interrogés (Question 10).

Ces résultats sont détaillés dans le Tableau 13.

| | Non-prescripteurs de prophylaxie n = 127 (%) | Prescripteurs de prophylaxie n = 190 (%) | Total des médecins n = 317 (%) |
|---|---|---|---|
| **Homme adulte (40 ans) :** | | | |
| Surveillance simple | 104 (81,9) | 70 (36,8) | 174 (54,9) |
| Doxycycline monodose | 14 (11,0) | 67 (35,3) | 81 (25,6) |
| Amoxicilline monodose | 4 (3,1) | 4 (2,1) | 8 (2,5) |
| Doxycycline 14-21 jours | 1 (0,8) | 7 (3,7) | 8 (2,5) |
| Amoxicilline 14-21 jours | 1 (0,8) | 35 (18,4) | 36 (11,4) |
| Amoxicilline 10 jours | 3 (2,4) | 7 (3,7) | 10 (3,2) |
| **Femme enceinte (25 ans):** | | | |
| Surveillance simple | 70 (55,1) | 27 (14,2) | 97 (30,6) |
| Doxycycline monodose | 1 (0,8) | 2 (1,1) | 3 (0,9) |
| Amoxicilline monodose | 15 (11,8) | 20 (10,5) | 35 (11,0) |
| Doxycycline 14- 21 jours | (0,0) | 5 (2,6) | 5 (1,6) |
| Amoxicilline 14-21 jours | 23 (18,1) | 86 (45,3) | 109 (34,4) |
| Amoxicilline 10 jours | 18 (14,2) | 50 (26,3) | 68 (21,5) |
| **Garçon de 5 ans :** | | | |
| Surveillance simple | 87 (68,5) | 45 (23,7) | 132 (41,6) |
| Doxycycline monodose | 2 (1,6) | 8 (4,2) | 10 (3,2) |
| Amoxicilline monodose | 12 (9,4) | 19 (10,0) | 31 (9,8) |
| Doxycycline 14-21 jours | 1 (0,8) | 4 (2,1) | 5 (1,6) |
| Amoxicilline 14-21 jours | 11 (8,7) | 70 (36,8) | 81 (25,6) |
| Amoxicilline 10 jours | 14 (11,0) | 44 (23,2) | 58 (18,3) |
| **Prescription d'une sérologie Lyme (question 10)**, dont : | 4 (3,1) | 13 (6,8) | 17 (5,4) |
| Sérologie à 1 mois | 2 (1,6) | 8 (4,2) | 10 (3,2) |
| Sérologie à une semaine | 1 (0,8) | 1 (0,5) | 2 (0,6) |
| Sérologie immédiatement | 1 (0,8) | 4 (2,1) | 5 (1,6) |

***Tableau 13 :*** *Stratégies de prise en charge en post-piqûre de tique chez l'enfant, la femme enceinte et l'homme adulte.*

Sur l'ensemble de ces 3 cas de figure, la surveillance simple était choisie dans 42,4% des cas, et l'antibioprophylaxie dans 57,3% des cas. L'amoxicilline pendant 14 à 21 jours était majoritairement choisie (23,8% des cas) ; l'amoxicilline pendant 10 jours était choisie dans 14,3% des cas ; la doxycycline enfin, en monodose ou pendant 14 à 21 jours, était choisie respectivement dans 9,9% et 1,9% des cas.

Les différentes stratégies thérapeutiques adoptées par l'ensemble des médecins interrogés sont représentées dans la Figure 7.

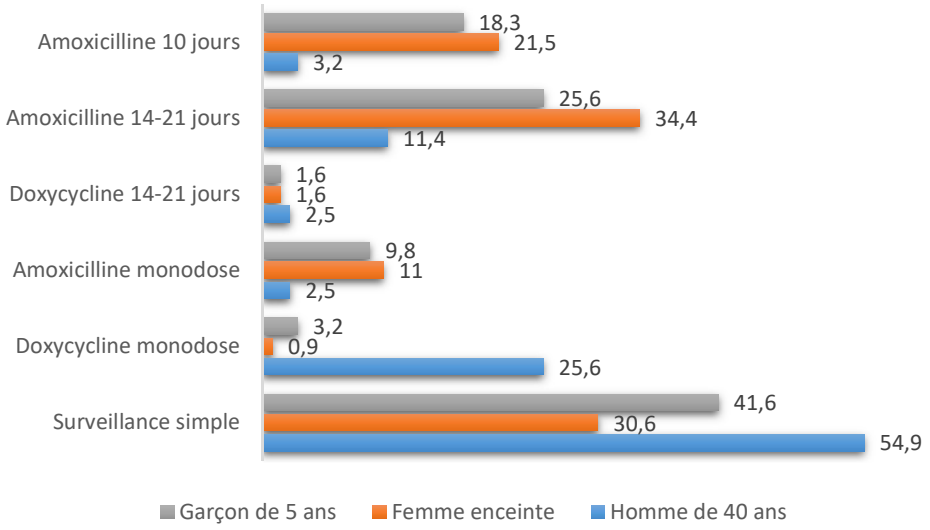



***Figure 7 :*** *Stratégies thérapeutiques choisies par l'ensemble des médecins interrogés (pourcentages).*

Vingt-huit pour cent des médecins interrogés optaient pour une surveillance simple dans chacun de ces 3 trois cas. Quarante-trois pourcents d'entre eux décidaient de prescrire une antibioprophylaxie dans les 3 cas qui leur étaient soumis ; 12,7% n'optaient pour une prophylaxie que chez la femme enceinte ; 12,4% la prescrivaient uniquement chez la femme enceinte et le garçon de 5 ans ; un seul médecin (0,3%) sur les 317 interrogés ne la prescrivait que chez l'homme de 40 ans ; un autre (0,3%) la prescrivait chez l'homme adulte et l'enfant de 5 ans mais pas chez la femme enceinte. Ces résultats sont représentés dans la Figure 8.

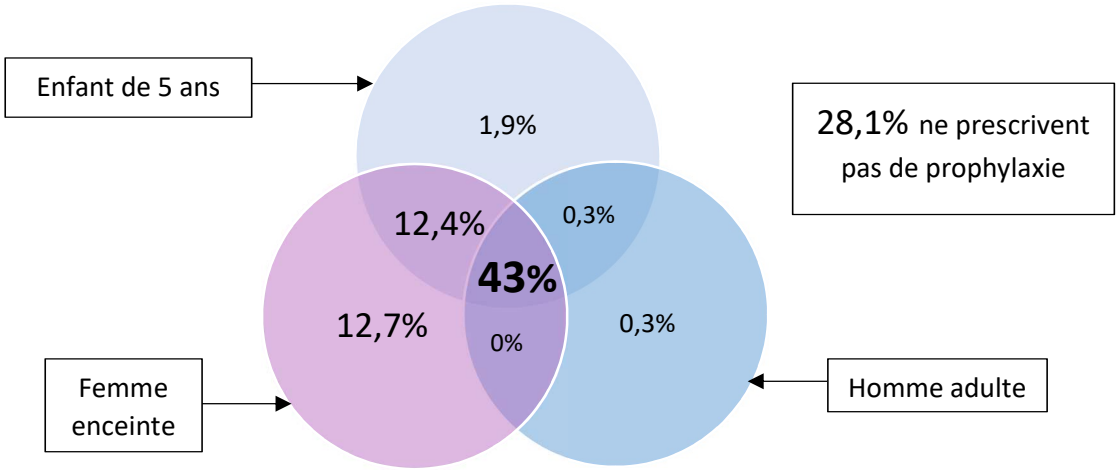



***Figure 8 :*** *Prescription par les médecins d'une antibioprophylaxie dans les suites immédiates d'une piqûre de tique en fonction de la population concernée (Cas théoriques).*

# 4. Discussion

## 4.1. Revue de la littérature

A ce jour, la revue de la littérature permet de retrouver seulement cinq études prospectives réalisées entre 1989 et 2001 sur la prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique. Parmi ces études, seule l'étude de Nadelman et al. est un essai randomisé de qualité de véritable chimioprophylaxie. Trois autres études de prévention post-exposition sont en réalité des traitements curatifs post-exposition.

Sur l'ensemble de ces cinq études, seules deux études retrouvent un résultat statistiquement significatif en faveur d'un traitement antibiotique prophylactique après piqûre de tique (études de Nadelman et al. et Korenberg et al.) mais ces études présentent de nombreuses limites rendant difficile la généralisation de leurs résultats et leur application à notre terrain d'exercice.

L'étude de Korenberg et al., en Russie, est réalisée dans un contexte épidémiologique différent de celui existant en France : si les tiques sont, comme en France, porteuses de *B. Afzelii* et *B. Garinii,* leur taux d'infection est bien supérieur à celui des tiques en France : environ 30% des tiques analysées dans l'étude étaient infectées, alors que le taux de portage avoisine les 10% en Europe, et est moindre en France. Par ailleurs le vecteur infectant est différent : *I. persulcatus* en Russie et en Europe de l'est, *I. ricinus* en Europe centrale et de l'ouest et nous n'avons pas de données sur les différences éventuelles d'infectiosité de ces 2 espèces. Enfin, cette étude présente de nombreuses limites et de nombreux biais : absence de randomisation, absence de placebo pour le groupe contrôle, population de l'étude non décrite, perdus de vus non évoqués, caractère flou de la durée l'antibiothérapie (3 ou 5 jours) et des critères déterminant l'attribution d'un schéma plutôt qu'un autre, absence de comparaison entre le groupe « 3 jours » et le groupe « 5 jours ». Ces manques diminuent grandement la valeur des résultats obtenus et rendent leur application à notre pratique difficile.

Un résultat intéressant de cette étude est la mauvaise valeur prédictive négative de l'analyse microscopique des tiques à la recherche de *Borrelia*, puisque parmi les personnes piquées par des tiques en apparence non infectées, 6 ont développé une BL. Le coût d'une telle analyse est par ailleurs élevé. En tout état de cause, aucune des sociétés savantes dont nous avons étudié les recommandations ne propose d'effectuer des tests diagnostiques, quels qu'ils soient, sur les tiques extraites après une piqûre, sauf la *Borreliose Gesellschaft* qui indique qu'une PCR pourrait être réalisée sur les tiques extraites, mais sans que la négativité de cette dernière ne soit synonyme de non-infectiosité.

L'étude de Nadelman et al. est, comme les études de Costello et al., Shapiro et al. et Agre et al., réalisée dans des zones d'endémie du nord-ouest américain où le vecteur est *I. scapularis* et le pathogène en cause *B. burgdorferi sensu stricto*. Elle diffère cependant par la taille de la population incluse (plus de 500 patients) et le choix de l'antibiothérapie particulièrement adapté à une prophylaxie (doxycycline monodose). Mais cette étude, avec un suivi de seulement 6 semaines, ne peut affirmer une efficacité de l'antibioprophylaxie que sur l'apparition d'un EM, encore que celui-ci pourrait ne pas être constaté puisque retardé par cette prophylaxie. Les manifestations disséminées n'apparaissant en général que plus tard, elles ont pu intervenir chez les patients traités sans être constatées par les auteurs. Par ailleurs, l'efficacité de cette prophylaxie n'est pas de 100% : une personne a présenté un EM dans le groupe traité. Enfin, comme pour l'étude de Korenberg et al., il existe de nombreuses différences sur le contexte épidémiologique entre le comté de Westchester et la France : différence de vecteur (*I. ricinus* en France), différence de pathogène (*B. garinii* et *B. afzelii* en France), différence d'endémicité. Ses résultats sont donc difficilement transposables à notre pratique.

L'azithromycine topique n'a, quant à elle, dans une étude récente randomisée contrôlée multicentrique de qualité (47), pas fait la preuve de son efficacité.

Il n'existe à ce jour aucune étude de prophylaxie systémique réalisée sur un terrain correspondant au contexte épidémiologique français, tant en termes de vecteur (*I. ricinus*), que de pathogène (*B. afzelii* et *B. Garinii*), que de portage. Nous ne disposons donc pas de données pour soutenir la prophylaxie systématique par antibiotique de la BL à la suite d'une piqûre de tique en France.

Concernant le cas particulier de la femme enceinte, malgré les travaux démontrant la possibilité d'un passage transplacentaire, aucune des très nombreuses études réalisées n'a permis de mettre en évidence à ce jour une forme congénitale de la BL, que l'exposition maternelle ait eu lieu avant la conception ou pendant la grossesse. Il n'existe aucune étude évaluant le bénéfice d'une prophylaxie post-exposition chez la femme enceinte ; Warshafsky et al. (43) estiment malgré tout dans la conclusion de leur méta-analyse que ce bénéfice est probable, tout en reconnaissant que le risque d'une réaction allergique à l'amoxicilline est supérieur au risque de développer la maladie de Lyme, même en zone de forte endémie. Les recommandations françaises (SPILF) de prophylaxie chez la femme enceinte sont donc basées sur des avis d'expert.

Les recommandations des sociétés savantes, plus ou moins récentes, fondées sur ces données, sont assez hétérogènes. Il existe cependant une constante : l'antibioprophylaxie systématique n'est jamais recommandée. Seule l'ILADS, qui a édicté ses propres recommandations, en marge de celles

des sociétés d'infectiologie nationales, recommande une prophylaxie systématique. Le plus souvent, une simple surveillance est conseillée en post-exposition (Slovénie, République Tchèque, Finlande, Pologne, Espagne, Roumanie, Norvège). En Suisse et aux Etats-Unis, quand l'antibioprophylaxie peut être envisagée (piqûre de tique en zone de forte endémie), elle ne concerne ni les femmes enceintes, ni les jeunes enfants, le seul schéma de prophylaxie retenu étant la monodose de doxycycline, contre-indiquée chez ces derniers. En Allemagne, compte-tenu des effets sur le microbiote intestinal, et de ses effets indésirables (au premier rang desquels les nausées), la DGI déconseille la prophylaxie par doxycycline monodose, en insistant sur le fait que le risque de développer une maladie de Lyme, même en zone de forte endémie, est faible, et que les traitements curatifs disponibles sont efficaces. En outre, la DGI rappelle que le suivi, court, de l'étude de Nadelman et al. a pu ignorer des BL disséminées et que l'efficacité de cette prophylaxie est possiblement moindre que celle annoncée, estimée à 87% par les auteurs.

En France, selon la conférence de consensus de 2006 de la SPILF, dont les recommandations s'inspirent en partie de celles de l'IDSA aux Etats-Unis, le traitement antibiotique peut être proposé en post-exposition en zone d'endémie, si le risque de contamination est élevé (piqûres multiples, attachement de la tique ≥ 48-72h). Des schémas de prophylaxie sont également proposés chez les femmes enceintes et les enfants, s'inspirant des études sur les prophylaxies basées sur des antibiothérapies à doses curatives. Cependant, ces prophylaxies restent optionnelles. Par ailleurs, le CNR des *Borrelia* indique que la prévention antibiotique n'est pas recommandée, du fait du faible risque de développer une BL en post-piqûre.

Au terme de cette revue de la littérature et de cette comparaison des recommandations, il nous apparait difficile de répondre clairement à la question du bien-fondé de cette prophylaxie. Si les résultats des études (en particulier celles de Nadelman et al., de Korenberg et al. et la méta-analyse de Warshafsky et al.) que comportait notre revue indiquent une bonne efficacité des traitements prophylactiques (en schéma type « curatif » ou en monodose pour la doxycycline), il n'est pas établi que le rapport bénéfices/risques soit en faveur d'une telle attitude. L'abstention systématique pourrait donc apparaitre comme l'attitude la plus rationnelle. La prophylaxie n'est de fait d'ailleurs jamais recommandée de façon systématique, et est souvent optionnelle même quand la piqûre de tique est jugée à risque (une piqûre dans une zone de forte endémie, une durée d'attachement prolongée, et un niveau d'engorgement important de la tique). Il n'existe par ailleurs aucune donnée sur le cas particulier de la femme enceinte.

## 4.2. Enquête de pratiques professionnelles

L'enquête de pratiques professionnelles réalisée en février 2017 a permis de détailler les pratiques des médecins urgentistes et généralistes exerçant majoritairement en Rhône-Alpes, région à faible incidence de BL (76 cas pour 100 000 habitants en 2013) (1), concernant la prescription d'une antibioprophylaxie après piqûre de tique. Notre questionnaire a recueilli un nombre satisfaisant de réponses (322 en tout) ; nous en avons analysé 317 après exclusion des réponses de médecins n'exerçant pas une spécialité les positionnant en premier recours pour le patient.

Dans cette enquête, la proportion de médecins se déclarant prescripteurs réguliers d'antibioprophylaxie est élevée (59,9%). Ce chiffre est également élevé lorsque les médecins sont questionnés sur des cas théoriques : 45,1%, 58,4% et 69,4% d'entre eux prescrivent une prophylaxie en post-piqûre chez un homme de 40 ans, un enfant de 5 ans et une femme enceinte respectivement. Sur l'ensemble de ces trois cas théoriques, 71,9% des médecins interrogés optent au moins une fois pour une prophylaxie antibiotique.

Ces chiffres, très élevés, ne sont pas en cohérence avec les recommandations françaises (de la SPILF ou du CNR français des *Borrelia*), où cette prophylaxie, lorsqu'elle peut être prescrite (recommandations de la SPILF), reste optionnelle. De plus, ces recommandations réservent la prescription d'un tel traitement à des cas particuliers en zone endémie, lorsque la piqûre est estimée à risque de transmission de *Borrelia* : long temps d'attachement, ou fort taux d'infestation. Ce dernier critère n'est pas rempli en région Rhône-Alpes. Ces chiffres élevés de prescription sont proches de ceux d'une étude réalisée en 2012 aux USA (77), dans laquelle 56,4% des médecins exerçant dans des zones de faible endémie de BL déclaraient avoir prescrit au moins une fois une antibioprophylaxie au cours de l'année précédente.

Nous avons comparé les médecins qui déclaraient prescrire régulièrement une antibioprophylaxie à ceux qui déclaraient le contraire. Les caractéristiques démographiques des 2 groupes ainsi constitués, « prescripteurs » et « non-prescripteurs », étaient comparables (absence de différence statistiquement significative quant à la spécialité des médecins, l'âge médian, le sexe ou le département d'exercice). On constate en comparant ces 2 groupes que l'utilisation d'outils d'aide à la prescription d'antibiotiques (AntibioClic ou Antibiogarde) est associée à une prescription significativement plus fréquente de prophylaxie. Cela n'est pas forcément étonnant : les schémas de prophylaxie y sont clairement évoqués, tandis que le caractère optionnel n'apparait pas aussi clairement (cf. chapitre 3.1.3.1). On peut aussi penser que la consultation de ces sources permet plus de répondre à la question « quelle molécule dois-je prescrire pour une prophylaxie » qu'à la question « faut-il prescrire une prophylaxie ». Par ailleurs, l'utilisation de plusieurs sources est associée de façon

significative à une prescription plus importante de prophylaxie, pour des raisons possiblement identiques. Cette attitude est probablement renforcée par le fait que les informations disponibles, en termes de prophylaxie post-exposition, sont jugées équivoques par plus de la moitié des médecins interrogés (54,3%) ; il est possible pour cette raison que l'attitude la moins attentiste soit préférée, d'autant plus que la possibilité de contracter une BL est perçue comme une inquiétude importante chez le patient par 97,5% des médecins interrogés.

Nous avons observé que le fait pour le médecin de convenir d'un traitement antibiotique lorsque le patient en fait la demande, afin de le rassurer, était corrélée à une prescription plus fréquente d'antibioprophylaxie. Les sollicitations du patient en termes de prescription est un facteur qui avait également été retrouvé dans deux enquêtes américaines comme influençant fortement la pratique des médecins généralistes : dans la première (77) , 40,4% des praticiens interrogés avaient prescrit un traitement prophylactique au moins une fois sur l'année écoulée à la demande du patient ; dans la seconde (78), ils étaient 51,3% à l'avoir fait.

Concernant les objectifs de la prescription d'antibiotique, la prévention de l'EM et d'autres signes de BL était avancée dans le groupe prescripteur d'antibioprophylaxie, mais aussi la prévention d'autres maladies transmises par les tiques, alors qu'il n'existe pas de preuves appuyant un tel concept (10). Si 66,2% des praticiens déclarent prescrire une prophylaxie lorsque la tique est gorgée de sang et depuis 48h en place, ils ne sont que 16,1% à mentionner la forte endémicité comme facteur de décision. Et pour cause : les zones de forte endémie ne sont pas clairement explicitées dans les recommandations, et la définition d'une zone de forte endémie est laissée à l'appréciation du praticien ; on peut penser que cette imprécision laisse plus de place à l'avis et surtout l'inquiétude du patient. Probablement faudrait-il que la notion de zone de forte endémie soit plus clairement établie en fonction de l'incidence de BL dans les subdivisions territoriales, celles utilisées par exemple dans le réseau Sentinelle.

L'analyse du choix des molécules montre des résultats surprenants. La doxycycline était choisie par 6,3% de l'ensemble des médecins interrogés dans des cas où elle était contre-indiquée. L'amoxicilline monodose, schéma n'apparaissant dans aucune recommandation, est choisie par 12,3% de l'ensemble des médecins interrogés, tous cas de figure confondus. Concernant le seul schéma qui corresponde vraiment à ce que l'on peut attendre d'une prophylaxie (faible dose, courte durée, peu d'effets indésirables), *i.e.* la doxycycline monodose, il n'est utilisé exclusivement que par un seul médecin (0,3%) sur les 317 de notre étude (ce schéma est d'ailleurs le seul pouvant être utilisé à visée prophylactique dans certains pays : Suisse, Etats-Unis). Par ailleurs, les médecins optent souvent (25,7% d'entre eux) pour des durées de traitement correspondant à celles des traitements curatifs.

La femme enceinte se voit prescrire une prophylaxie en post-piqûre par 69,4% des médecins interrogés. Une majorité (34%) fait le choix d'une durée de 14 à 21 jours alors que les recommandations et les sources majoritairement indiquées par les médecins (Antibioclic et Antibiogarde) proposent une durée de 10 jours. Une antibioprophylaxie est proposée par les praticiens pour les situations de l'enfant de 5 ans et de l'homme adulte, respectivement par 58,4% et 45,1% des médecins interrogés. Quarante-trois pour cent des médecins interrogés prescrivent dans les trois situations cliniques proposées une prophylaxie par antibiotique. Seuls 28,1% des médecins interrogés ne prescrivent de prophylaxie dans aucun de ces trois cas.

Seuls 5,4% des praticiens ont proposé une surveillance sérologique ce qui montre une bonne application des recommandations qui mentionnent qu'elle n'est pas indiquée en post-exposition.

**Au terme de cette enquête, il semble nécessaire de disposer d'une conférence de consensus plus claire**. Le caractère optionnel de l'antibioprophylaxie n'est pas assez mis en avant dans le texte actuel. Du fait que 97,5% des médecins estiment que la BL fait l'objet d'une inquiétude particulière chez leurs patients, et qu'ils sont 54,3% à trouver les recommandations équivoques, on aboutit de façon compréhensible à une prescription élevée de cette prophylaxie. Un autre point essentiel semble être la définition d'une zone de forte endémie. Si la plupart des territoires français sont des zones d'endémie, il n'est pas toujours évident pour le praticien de déterminer s'il exerce dans une zone de forte endémie ou si la piqûre de tique a eu lieu dans une telle zone.

Notre étude présente certaines limites. Notre questionnaire a été envoyé via des répertoires non exhaustifs (celui entre autres du CDOM 74, comportant 621 adresses mails de médecins généralistes), et via les listes de diffusions hospitalières des médecins urgentistes. Il existait donc un biais de sélection important, à plusieurs égards. Premièrement, afin d'obtenir un nombre important de réponses, nous n'avons pas effectué d'échantillonnage de la population de médecins interrogés. Deuxièmement, nous ne pouvons établir de façon certaine le taux de réponse à notre questionnaire et ne pouvions effectuer de relance auprès des médecins n'ayant pas répondu.

# 5. Conclusion

Notre revue de littérature associée à une comparaison des recommandations européennes ou nord-américaines ne nous permet pas de conclure formellement sur l'indication ou la non-indication d'une prophylaxie par antibiotique après une morsure de tique, qu'elle soit systématique ou au cas par cas. En effet :

- Il n'existe que peu d'études concernant cette prophylaxie.
- Les résultats de la seule étude s'intéressant à un véritable schéma de prophylaxie (doxycycline monodose), ne sont pas facilement transposables à notre région (différence de vecteur, de pathogène, et de portage) et sont critiquables du fait d'un suivi trop court, ayant pu ignorer la survenue d'une BL malgré l'absence de survenue d'un EM. Ces résultats ne s'appliquent ni à l'enfant de moins de 8 ans ni à la femme enceinte.
- De plus, si deux de ces études concluent à l'efficacité (qui n'est cependant pas de 100%) d'une antibioprophylaxie, il n'est pas démontré que le rapport bénéfices/risques d'une telle attitude soit supérieur à celui d'une surveillance post-exposition associée à un traitement en cas de signes de BL.

De façon logique, les recommandations des sociétés savantes, basées sur ces rares études, n'indiquent jamais de prophylaxie systématique, mais l'indiquent souvent comme possible quand le risque est jugé élevé. Les critères de piqûre considérée à risque de transmission de *Borrelia* sont assez consensuels : tique gorgée de sang, en place depuis plus de 48h, piqûres multiples, ou zones de forte infestation. Cependant, même lorsque cette prophylaxie trouve une place dans les recommandations, elle reste optionnelle. Par ailleurs, l'indication de la prophylaxie chez la femme enceinte est basée sur des avis d'experts. Enfin, l'intérêt d'une attitude prophylactique est contrebalancé par l'efficacité et la simplicité d'une attitude curative (lorsqu'une infection est patente).

**Dans l'ensemble, notre analyse de la littérature expérimentale et des recommandations nous fait conclure à l'absence d'argument pour un traitement systématique, et à la fragilité des arguments pour un traitement optionnel.**

Une réponse pourrait être apportée par la réalisation d'une étude de haut niveau de preuve, réalisée en France, afin d'établir le rapport bénéfice/risque d'une telle intervention dans le contexte épidémiologique local. Au vu i) du niveau de preuve actuel d'une telle intervention et ii) de la trop grande différence entre le lieu de réalisation des études fondant ces recommandations (USA, Russie) et le lieu de leur mise en pratique (France), il n'est pas possible aujourd'hui d'en faire un usage clair.

Notre enquête de pratique montre un usage très important de la prophylaxie, supérieur à ce que l'on pourrait attendre au vu des recommandations (59,9% des médecins interrogés se déclaraient prescripteurs réguliers d'une prophylaxie et, dans les cas théoriques proposés dans notre questionnaire, 71,9% des médecins prescrivaient une prophylaxie dans au moins un des cas). Elle met également en évidence une interprétation inégale des recommandations formulées, amenant à des prescriptions parfois inadaptées en termes de molécule (puisque contre-indiquée dans certains cas) mais surtout en termes de durée : les durées correspondant à celles des traitements curatifs sont choisies par 25,7% des médecins. Cette interprétation inégale des recommandations tient pour une grande part dans la définition des situations, rares, dans lesquelles une prescription peut être justifiée, et en particulier de la notion de zone de forte endémie qui n'est pas définie dans les recommandations françaises.

**Ce travail nous permet donc d'affirmer la nécessité de recommandations plus claires quant à l'antibioprophylaxie après piqûre de tique.** En particulier, les libellés tels que « L'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas » ou « il n'est pas recommandé de proposer systématiquement une antibioprophylaxie » devraient peut-être être remplacés par des termes incitant plus à l'abstention. Les zones de forte endémie doivent par ailleurs être plus clairement précisées.

# 6. Bibliographie


1. INVS Santé publique France. Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Borréliose de Lyme. [cité 25 déc 2016]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme

2. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. N Engl J Med. 31 mars 2016;374(13):1209-20.

3. Lyme Disease | Lyme Disease | CDC [Internet]. [cité 24 déc 2016]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/lyme/

4. Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D, et al. Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. Médecine Mal Infect - Vol 46 - N° 7 - P 343-345 [Internet]. 30 sept 2016 [cité 4 janv 2017]; Disponible sur: http://www.em-premium.com/article/1083440/

5. Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweegan E, et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. Lancet Infect Dis. sept 2011;11(9):713-9.

6. Collares-Pereira M, Couceiro S, Franca I, Kurtenbach K, Schäfer SM, Vitorino L, et al. First isolation of Borrelia lusitaniae from a human patient. J Clin Microbiol. mars 2004;42(3):1316-8.

7. Mannelli A, Bertolotti L, Gern L, Gray J. Ecology of Borrelia burgdorferi sensu lato in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. FEMS Microbiol Rev. 1 juill 2012;36(4):837-61.

8. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol. 2009;37:51-110.

9. eucalb.com [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: http://www.eucalb.com/

10. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 nov 2006;43(9):1089-134.

11. Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld K-P, Féménia F, Huet D, et al. Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. Clin Microbiol Infect. 1 août 2016;22(8):735.e1-735.e9.

12. Fishbein DB, Dennis DT. Tick-Borne Diseases — A Growing Risk. N Engl J Med. 17 août 1995;333(7):452-3.

13. Vignes F des, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Iii KCS, Fish D. Effect of Tick Removal on Transmission of Borrelia burgdorferi and Ehrlichia phagocytophila by Ixodes scapularis Nymphs. J Infect Dis. 1 mars 2001;183(5):773-8.

14. Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with Borrelia burgdorferi sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal Ixodes ricinus feeding and the method of tick removal. Zentralblatt Bakteriol Int J Med Microbiol. janv 1998;287(1-2):41-52.

15. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest. 15 avr 2004;113(8):1093-101.

16. Steere AC, Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, Sikand VK, Schoen RT, et al. Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. Am J Med. 1 janv 2003;114(1):58-62.

17. Hofmann H. [Early diagnosis of Lyme borreliosis]. MMW Fortschr Med. 22 juin 2006;148(25):32, 34, 36.

18. Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. oct 1999;18(10):697-703.

19. INVS Santé Publique France. Santé publique France - Borréliose de Lyme : 33 200 personnes touchées par la maladie en France en 2015 [Internet]. [cité 25 déc 2016]. Disponible sur: http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Borreliose-de-Lyme-33-200-personnes-touchees-par-la-maladie-en-France-en-2015

20. Centre National de Référence (CNR) Borrelia | Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg [Internet]. [cité 17 févr 2017]. Disponible sur: http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia

21. Pancewicz SA, Garlicki AM, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Grygorczuk S, et al. Diagnosis and treatment of tick-borne diseases recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Przegl Epidemiol. 2015;69(2):309-16, 421-8.

22. Brititsh Infection Association. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: A position statement by the British Infection Association. J Infect. 1 mai 2011;62(5):329-38.

23. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe - ESCMID. Clin Microbiol Infect. 1 déc 2004;10(12):1108-32.

24. P. Choutet, D. Christmann et al. 16e conference en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme : démarche diagnostiques, thérapeutiques et préventives.

25. Netgen. Borréliose de Lyme. 3e partie : prévention, grossesse, états d'immunodéficience, syndrome post-borréliose de Lyme [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 4 janv 2017]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-60/31228

26. National Center for Biotechnology Information. PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

27. Cochrane Library [Internet]. [cité 22 déc 2016]. Disponible sur: http://www.cochranelibrary.com/

28. Trip Database [Internet]. [cité 25 déc 2016]. Disponible sur: https://www.tripdatabase.com/

29. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 déc 2016]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/home

30. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect. 1 janv 2011;17(1):69-79.

31. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schriefer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. Emerg Infect Dis. juill 2016;22(7):1169-77.

32. Anderson JF, Magnarelli LA. Vertebrate host relationships and distribution of ixodid ticks (Acari: Ixodidae) in Connecticut, USA. J Med Entomol. 31 juill 1980;17(4):314-23.

33. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J Infect Dis. janv 1989;159(1):136-9.

34. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HMJ, Bell GL, et al. A Controlled Trial of Antimicrobial Prophylaxis for Lyme Disease after Deer-Tick Bites. N Engl J Med. 17 déc 1992;327(25):1769-73.

35. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. Am J Dis Child 1960. sept 1993;147(9):945-7.

36. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N Engl J Med. 12 juill 2001;345(2):79-84.

37. Korenberg EI, Vorobyeva NN, Moskvitina HG, Gorban L. Prevention of borreliosis in persons bitten by infected ticks. Infection. avr 1996;24(2):187-9.

38. Moskvitina GG, Korenberg EI, Gorban' LI. [The presence of Borrelia in the intestines and salivary glands of spontaneously infected adult Ixodes persulcatus Schulze ticks during bloodsucking]. Med Parazitol (Mosk). sept 1995;(3):16-20.

39. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In vitro susceptibility testing of four antibiotics against Borrelia burgdorferi: a comparison of results for the three genospecies Borrelia afzelii, Borrelia garinii, and Borrelia burgdorferi sensu stricto. J Clin Microbiol. avr 2003;41(4):1791-3.

40. Schroeter AL, Turner RH, Lucas JB, Brown WJ. Therapy for incubating syphilis. Effectiveness of gonorrhea treatment. JAMA. 1 nov 1971;218(5):711-3.

41. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, Karwacki JJ, Kelley PW, Gray MR, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. N Engl J Med. 23 févr 1984;310(8):497-500.

42. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. J Gen Intern Med. juin 1996;11(6):329-33.

43. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 1 juin 2010;65(6):1137-44.

44. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials. 1 févr 1996;17(1):1-12.

45. Knauer J, Krupka I, Fueldner C, Lehmann J, Straubinger RK. Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model. J Antimicrob Chemother. déc 2011;66(12):2814-22.

46. Piesman J, Hojgaard A, Ullmann AJ, Dolan MC. Efficacy of an Experimental Azithromycin Cream for Prophylaxis of Tick-Transmitted Lyme Disease Spirochete Infection in a Murine Model. Antimicrob Agents Chemother. janv 2014;58(1):348-51.

47. Schwameis M, Kündig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. Lancet Infect Dis. mars 2017;17(3):322-9.

48. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. Ann Intern Med. juill 1985;103(1):67-8.

49. MacDonald AB, Benach JL, Burgdorfer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. N Y State J Med. nov 1987;87(11):615-6.

50. Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH. Borrelia burgdorferi in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. avr 1988;7(4):286-9.

51. MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. Rheum Dis Clin North Am. nov 1989;15(4):657-77.

52. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme Disease During Pregnancy. JAMA. 27 juin 1986;255(24):3394-6.

53. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. Am J Obstet Gynecol. août 1993;169(2 Pt 1):367-74.

54. Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. Paediatr Perinat Epidemiol. 1 juill 1995;9(3):320-30.

55. Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, Hitzig WH, Duc G. Infants born to mothers with antibodies against Borrelia burgdorferi at delivery. Eur J Pediatr. févr 1989;148(5):426-7.

56. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. Am J Obstet Gynecol. 1 mars 1999;180(3):711-6.

57. Figueroa R, Bracero LA, Aguero-Rosenfeld M, Beneck D, Coleman J, Schwartz I. Confirmation of Borrelia burgdorferi spirochetes by polymerase chain reaction in placentas of women with reactive serology for Lyme antibodies. Gynecol Obstet Invest. 1996;41(4):240-3.

58. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Erythema migrans in pregnancy. Wien Klin Wochenschr. 10 déc 1999;111(22-23):933-40.

59. Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. Teratology. nov 2001;64(5):276-81.

60. Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique - Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie (Home Page) [Internet]. [cité 8 janv 2017]. Disponible sur: http://www.sbimc.org/

61. KIZA | Kennissysteem Infectieziekten en Arbeid [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://www.kiza.beroepsziekten.nl/

62. HUS - Bites and stings [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: http://www.hus.fi/en/medical-care/Children_and_adolescents/When_a_Child_Falls_Ill/Bites_and_stings/Pages/default.aspx

63. Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. [Lyme disease]. Enferm Infecc Microbiol Clin. févr 2014;32 Suppl 1:37-42.

64. Swiss Society for Infectious Diseases. Guidelines of the Swiss Society for Infectious Diseases [Internet]. [cité 1 janv 2017]. Disponible sur: http://www.sginf.ch/guidelines/guidelines-of-the-ssi.html

65. Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Van der Linden S, Fahrer H. Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland. Parasite Paris Fr. déc 1998;5(4):383-6.

66. Fingerle V, Wilske B. [Tick removed. Sending on to examination?]. MMW Fortschr Med. 26 sept 2002;144(39):13.

67. Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. Ann Med. 1 janv 2005;37(8):568-79.

68. Dlouhý P, Honegr K, Krbková L, Pícha D, Rohačová H, Štruncová V. [Lyme borreliosis. Recommendations for diagnosis, therapy and prevention]. Klin Mikrobiol Infekcni Lek. août 2011;17(4):144-9.

69. Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Péter O. Risk of Borrelia burgdorferi infection in western Switzerland following a tick bite. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. août 2004;23(8):603-8.

70. Stanek G, Kahl O. Chemoprophylaxis for Lyme borreliosis? Zentralblatt Bakteriol Int J Med Microbiol. déc 1999;289(5-7):655-65.

71. Patey O. Borréliose de Lyme : mesures préventives secondaires après piqûre de tiques. Médecine Mal Infect. juill 2007;37(7–8):446-55.

72. WHO | Lyme Borreliosis (Lyme disease) [Internet]. WHO. [cité 6 janv 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/ith/diseases/lyme/en/

73. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Maladie de Lyme [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2014 [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/maladie-de-lyme

74. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 1 sept 2014;12(9):1103-35.

75. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. - de - Leitlinien [Internet]. [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: http://www.borreliose-gesellschaft.de/de/Leitlinien

76. Leroy J, Estavoyer JM, Hoen PB, Chirouze C, Faucher JF. Conduite à tenir en cas de piqûre de tique en Franche-Comté. [cité 1 janv 2017]; Disponible sur: https://www.chu-besancon.fr/infectiologie/lyme.pdf

77. Perea AE, Hinckley AF, Mead PS. Tick bite prophylaxis: Results from a 2012 survey of healthcare providers. Zoonoses Public Health. août 2015;62(5):388-92.

78. Brett ME, Hinckley AF, Zielinski-Gutierrez EC, Mead PS. U.S. healthcare providers' experience with Lyme and other tick-borne diseases. Ticks Tick-Borne Dis. juin 2014;5(4):404-8.

# ANNEXE : Questionnaire sur la prévention de la Maladie de Lyme après une piqûre de tique

## *Partie 1 : Données sociodémographiques des médecins interrogés*

**1/ Dans quel département exercez-vous ?**

**2/ Vous exercez en tant que :**

- Pédiatre
- Urgentiste
- Généraliste
- Autre spécialité

**3/ En quelle année êtes-vous né(e) ?**

**4/ Vous êtes :**

- Un homme
- Une femme

## *Partie 2 : Prise en charge des patients dans les suites d'une piqûre de tique*

**5/ Sur l'année écoulée, combien de patients vous ont consulté dans les suites immédiates d'une piqûre de tique (tique en place ou retirée quelques jours auparavant) ?**

- Aucun
- 1-5 patients
- 6-10 patients
- 11-25 patients
- 26-50 patients
- Plus de 50 patients

**6/ Sur l'année écoulée, à quelle proportion de ces patients avez-vous prescrit un traitement par antibiotique dans les suites immédiates de leur piqûre de tique ?**

- La totalité en a bénéficié
- Plus de la moitié
- Moins de la moitié
- Aucun
- Vous n'avez pas eu de consultation pour ce motif

**7/ Plus généralement, prescrivez-vous régulièrement ou avez-vous déjà prescrit un traitement prophylactique par antibiotique dans les suites immédiates d'une piqûre de tique ?**

- ○ Oui
- ○ Non

**8/ Dans quel(s) but(s) prescrivez-vous un traitement antibiotique immédiatement après piqûre de tique, en l'absence de symptômes ? (Plusieurs réponses possibles)**

- ☐ Pour prévenir la survenue d'un érythème migrant
- ☐ Pour prévenir la survenue d'autres manifestations de la maladie de Lyme
- ☐ Pour prévenir d'autres maladies transmises par les tiques
- ☐ Dans aucun de ces buts, vous ne prescrivez pas de traitement antibiotique après une piqûre de tique
- ☐ Autre, préciser : …….

**9/ Dans quelle(s) condition(s) prescrivez-vous une prophylaxie antibiotique dans les suites immédiates d'une piqûre de tique ? (Plusieurs réponses possibles)**

- ☐ Si la piqûre de tique a eu lieu dans une région de forte endémie de maladie de Lyme
- ☐ Si le risque de transmission de la maladie de Lyme est élevé : tique gorgée de sang, ou piqûres multiples, ou tique en place depuis plus de 48h
- ☐ Systématiquement chez la femme enceinte
- ☐ Systématiquement chez l'enfant de moins de 8 ans
- ☐ Systématiquement chez le sujet immunodéprimé
- ☐ Systématiquement chez tous les patients
- ☐ Aucune de ces conditions

**10/ Un(e) patient(e) vous consulte dans les suites immédiates d'une piqûre de tique. Lui prescrivez-vous une sérologie Lyme ?**

- ○ Oui, à réaliser immédiatement
- ○ Oui, à réaliser à une semaine du retrait de la tique
- ○ Oui, à réaliser à un mois du retrait de la tique
- ○ Non, vous ne lui prescrivez pas de sérologie Lyme systématique

**11/ Vous voyez en consultation, dans votre région, un(e) patient(e) qui présente une tique gorgée de sang au niveau de la jambe. Selon le cas, quelle stratégie thérapeutique choisiriez-vous après extraction de la tique ? (Une seule réponse par colonne)**

| | Garçon de 5 ans (1 seule réponse) | Femme, enceinte, 25 ans (1 seule réponse) | Homme, 40 ans (1 seule réponse) |
|---|---|---|---|
| - Monodose de doxycycline 200mg (ou 4mg/kg) | ○ | ○ | ○ |
| - Monodose d'amoxicilline 1g (ou 15mg/kg) | ○ | ○ | ○ |
| - Doxycycline 200mg/j (ou 4 mg/kg/j) en 2 prises, pendant 14 à 21 jours | ○ | ○ | ○ |
| - Amoxicilline 3g/j (ou 50mg/kg/j) en 3 prises, pendant 14 à 21 jours | ○ | ○ | ○ |
| - Amoxicilline 3g/j (ou 50mg/kg/j), en 3 prises, 10 jours | ○ | ○ | ○ |
| - Pas de traitement antibiotique, surveillance simple | ○ | ○ | ○ |

**12/ A quel(s) outil(s) ou à quelle(s) source(s) avez-vous recours pour décider de la mise en route ou non d'un traitement antibiotique après une piqûre de tique ? (Plusieurs réponses possibles)**

- ☐ Aide à la prescription d'antibiotiques : AntibioClic.com ou AntibioGarde
- ☐ VIDAL
- ☐ Recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
- ☐ Recommandations de l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS)
- ☐ Revue Prescrire
- ☐ Recherches sur Internet au cours de la consultation
- ☐ Autre, préciser : …….

**13/ L'ensemble des informations médicales à votre disposition sur la maladie de Lyme vous permettent-elles de vous décider sur la prise en charge suite à une piqûre de tique ?**

- ○ Oui, dans tous les cas de figure.
- ○ Non, les recommandations de prise en charge dans certains cas de figure sont équivoques ou contradictoires.
- ○ Non, les recommandations de prise en charge sont équivoques dans tous les cas de figure.

**14/ Dans votre pratique quotidienne, avez-vous le sentiment que le risque de contracter une maladie de Lyme après une piqûre de tique fait l'objet d'une inquiétude particulière chez vos patients ?**

- Oui, souvent.
- Oui, rarement.
- Non.

**15/ Les patients expriment souvent le désir d'un traitement antibiotique. Chez vos patients consultant dans les suites immédiates d'une piqûre de tique, vous arrive-t-il de leur prescrire un traitement antibiotique afin de les rassurer ?**

- Oui, souvent
- Oui, rarement
- Non

*Information aux médecins interrogés et mentions légales*

Les informations recueillies à partir de ce formulaire font l'objet d'un traitement informatique destiné à explorer les pratiques des médecins en matière de prophylaxie après une piqûre de tique. Les destinataires des données sont : David JOSPIN et Thibault SANIEZ.

Nous nous engageons à :

- N'utiliser les données qu'à des fins d'analyse comparative de l'activité de soins.
- Prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations ainsi transmises et notamment empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des tiers non autorisés.
- Ce que les informations tirées des exploitations de fichiers et susceptibles d'être diffusées se présentent uniquement sous la forme de statistiques agrégées de telle sorte que les personnes ne puissent être identifiées.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent.

Vous pouvez accéder aux informations vous concernant en vous adressant à : david-alexandre.jospin@etu.univ-grenoble-alpes.fr ou thibault.saniez@etu.univ-grenoble-alpes.fr.

Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.

Pour en savoir plus, consultez vos droits sur le site de la CNIL.

THESE SOUTENUE PAR :

- David JOSPIN, né le 15 septembre 1983 à Annecy
- Thibault SANIEZ, né le 2 novembre 1987 à Gien

TITRE :

**Prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique : Revue de la littérature et exploration des pratiques professionnelles des médecins généralistes et urgentistes.**

CONCLUSION :

Notre revue de littérature associée à une comparaison des recommandations européennes ou nord-américaines ne nous permet pas de conclure formellement sur l'indication ou la non-indication d'une prophylaxie par antibiotique après une morsure de tique, qu'elle soit systématique ou au cas par cas. En effet :

- Il n'existe que peu d'études concernant cette prophylaxie.
- Les résultats de la seule étude s'intéressant à un véritable schéma de prophylaxie (doxycycline monodose), ne sont pas facilement transposables à notre région (différence de vecteur, de pathogène, et de portage) et sont critiquables du fait d'un suivi trop court, ayant pu ignorer la survenue d'une BL malgré l'absence de survenue d'un EM. Ces résultats ne s'appliquent ni à l'enfant de moins de 8 ans ni à la femme enceinte.
- De plus, si deux de ces études concluent à l'efficacité (qui n'est cependant pas de 100%) d'une antibioprophylaxie, il n'est pas démontré que le rapport bénéfices/risques d'une telle attitude soit supérieur à celui d'une surveillance post-exposition associée à un traitement en cas de signes de BL.

De façon logique, les recommandations des sociétés savantes, basées sur ces rares études, n'indiquent jamais de prophylaxie systématique, mais l'indiquent souvent comme possible quand le risque est jugé élevé. Les critères de piqûre considérée à risque de transmission de *Borrelia* sont assez consensuels : tique gorgée de sang, en place depuis plus de 48h, piqûres multiples, ou zones de forte infestation. Cependant, même lorsque cette prophylaxie trouve une place dans les recommandations, elle reste optionnelle. Par ailleurs, l'indication de la prophylaxie chez la femme enceinte est basée sur des avis d'experts. Enfin, l'intérêt d'une attitude prophylactique est contrebalancé par l'efficacité et la simplicité d'une attitude curative (lorsqu'une infection est patente).

**Dans l'ensemble, notre analyse de la littérature expérimentale et des recommandations nous fait conclure à l'absence d'argument pour un traitement systématique, et à la fragilité des arguments pour un traitement optionnel.**
Une réponse pourrait être apportée par la réalisation d'une étude de haut niveau de preuve, réalisée en France, et afin d'établir le rapport bénéfice/risque d'une telle intervention dans le contexte épidémiologique local. Au vu i) du niveau de preuve actuel d'une telle intervention et ii) de la trop grande différence entre le lieu de réalisation des études fondant ces recommandations (USA, Russie) et le lieu de leur mise en pratique (France), il n'est pas possible aujourd'hui d'en faire un usage clair.

Notre enquête de pratique montre un usage très important de la prophylaxie, supérieur à ce que l'on pourrait attendre au vu des recommandations (59,9% des médecins interrogés se déclaraient prescripteurs réguliers d'une prophylaxie et, Dans les cas théoriques proposés dans notre questionnaire, 71,9% des médecins prescrivaient une prophylaxie dans au moins un des cas). Elle met également en évidence une interprétation inégale des recommandations formulées, amenant à des prescriptions parfois inadaptées en termes de molécule (puisque contre-indiquée dans certains cas) mais surtout en termes de durée : les durées correspondant à celles des traitements curatifs sont choisies par 25,7% des médecins. Cette interprétation inégale des recommandations tient pour une grande part dans la définition des situations, rares, dans lesquelles une prescription peut être justifiée, et en particulier de la notion de zone de forte endémie qui n'est pas définie dans les recommandations françaises.

**Ce travail nous permet donc d'affirmer la nécessité de recommandations plus claires quant à l'antibioprophylaxie après piqûre de tique.** En particulier, les libellés tels que « L'antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas » ou « il n'est pas recommandé de proposer systématiquement une antibioprophylaxie » devraient peut-être être remplacés par des termes incitant plus à l'abstention. Les zones de forte endémie doivent par ailleurs être plus clairement précisées.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 11/04/17

LE DOYEN

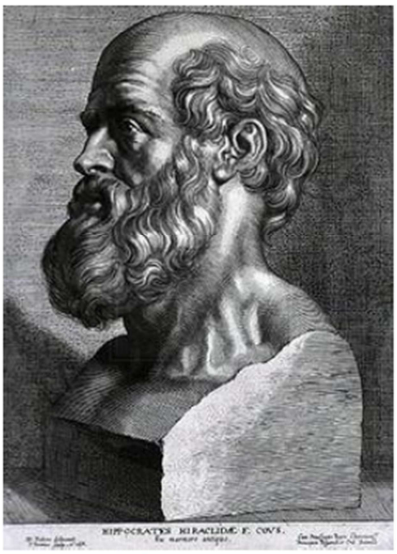
Pr J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr M. MAURIN

04/04/2017




# SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

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

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*