



HAL
open science

Le médecin généraliste face à une morsure de tique : enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine

Pierre Guillou

► **To cite this version:**

Pierre Guillou. Le médecin généraliste face à une morsure de tique : enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02098649

HAL Id: dumas-02098649

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02098649>

Submitted on 12 Apr 2019

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.



**Le médecin généraliste face à une morsure de tique :
enquête de pratique auprès des médecins généralistes de
Nouvelle Aquitaine**

Pierre Guillou

► **To cite this version:**

Pierre Guillou. Le médecin généraliste face à une morsure de tique : enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02098649

HAL Id: dumas-02098649

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02098649>

Submitted on 12 Apr 2019

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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

Thèse N° 41

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

Pierre GUILLOU

Né le 06 Janvier 1987 à Lorient (56)

Le 27 Mars 2019

Le médecin généraliste face à une morsure de tique : Enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine.

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur DESCLAUX Arnaud

Jury

Monsieur le Professeur Didier NEAU, Président du jury

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU, Rapporteur

Monsieur le Professeur Philippe CASTERA, Juge

Madame le Docteur Martine CHARRON, Juge

Monsieur le Docteur DESCLAUX Arnaud, juge

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Médecin Infectiologue, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de mon profond respect.

Au Rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre DUFFAU,

Médecin Interniste, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'évaluer et de vous prononcer sur l'intérêt de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

Aux membres du Jury de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe CASTERA,

Médecin Généraliste, Professeur associé,
Département de Médecine Générale, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Martine CHARRON,

Médecin Épidémiologiste,
Santé Publique France – Cire Nouvelle Aquitaine

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Arnaud DESCLAUX,

Médecin infectiologue, Praticien Hospitalier
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Je te suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de me guider tout au long de ce travail. Merci pour ta disponibilité, tes connaissances, ta rigueur et ton esprit de synthèse qui ont permis l'aboutissement de ce travail. Merci pour ta sympathie, ta patience et ton écoute.

À ma famille,

À mes parents, Pauline et Philippe, soutiens de toujours et de toute circonstance. Vous ferez très bientôt, j'en suis sûr, de merveilleux grands-parents. Merci pour tout votre amour.

À mes petites sœurs, Louise et Paule, malgré la distance nos retrouvailles sont toujours un bonheur.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines.

À mes grands parents, Papy et Mamie Puce, Grand-Père et Mamie Paule, vous me manquez tant.

À Quentin, notre marin d'eau douce.

À ma belle-famille,

Arnaud et Barbara, merci de m'avoir chaleureusement accueilli dans votre famille.

Louis, tu es toujours le bienvenu dans notre salon.

Aux amis,

Les Villeneuvois avec qui tout a commencé : Sam (Louis la brocante), Raphaël et Charlotte, que de bons souvenirs partagés ensemble.

Les bordelais,

Claire, ma pote à la compote, et Clément. Merci pour notre coloc' paloise où j'ai découvert les talents d'imitateurs de cochon de Clément et son appétence pour les lipides.

Charlie, le plus mignon qui a toujours raison, qui forme avec Justine le couple le plus glam'.

Florian et Hélène, dynamiques et toujours de bonne humeur.

À Charles, Charlotte, Mathi et ses 360, Anaïs, Déborah, Jean, PDG.

Aux gens du Nord,

Camille et Nicolas toujours enclins à manger des fajitas entre amigos, c'est à chaque fois un plaisir de vous retrouver. Nico, j'attends toujours ton invitation au palais de la pizz'.

Lise-Marie la sage-femme du 9-3.

Henri le quiberonnais qui vit du mauvais côté de la baie.

À Rémy, ami de toujours.

À la next gen',

Adèle, Gabin, James, Juliette, Louis, Marceau, Swann. Je suis impatient de vous présenter notre enfant.

À Roxane,

La vie est si douce à tes côtés, je te remercie de m'apporter du bonheur au quotidien. Il me tarde de découvrir notre avenir en famille.

À Carnac et ses mégalithes,

Cité millénaire et ville balnéaire du Morbihan qui font d'elle une destination de rêve.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIÈRES	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1 : LA MALADIE DE LYME	13
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	13
A. États-Unis	13
B. Europe	17
C. France	17
1. Au niveau national	17
2. Au niveau régional	20
II. LE VECTEUR	21
A. Place des tiques parmi les arthropodes	21
B. Systématique des tiques	22
C. Biologie des tiques	23
D. Les tiques dans l'environnement	26
E. Maladies transmises par les tiques	27
III. LA RELATION TIQUE-HÔTE	32
A. Rôle sur l'hémostase	32
B. Rôle sur l'immunité innée	33
C. Rôle sur l'immunité adaptative	33
IV. LE PATHOGENE	34
A. Structure cellulaire	35
B. Génome et métabolisme	36
C. Relations avec l'hôte	37
D. Échappement à la réponse immunitaire de l'hôte	37
V. PRISE EN CHARGE	39
A. Aspects clinique	39
1. La forme localisée précoce	40
2. Les formes disséminées précoces	40
a. Symptômes articulaires et musculaires	40
b. Symptômes neurologiques	40
c. Symptômes cardiaques	41
d. Symptômes cutanés	41
3. Les formes disséminées tardives	41
a. Symptômes articulaires	41
b. Symptômes cutanés	42

c. Symptômes neurologiques	42
B. Diagnostic biologique	43
1. Diagnostic biologique direct	44
2. Diagnostic biologique indirect	44
3. Limites et interprétations des tests sérologiques	45
C. Traitement	46
1. La forme localisée précoce	46
2. Les formes disséminées	46
VI. PRÉVENTION	46
A. Prévention primaire	46
B. Prévention secondaire	48
1. Risque de maladie de Lyme après morsure	48
2. Auto-inspection et retrait de la tique	49
3. Antibioprophylaxie	50
a. Recommandations des sociétés savantes	50
b. Données de la littérature	50
c. Population et situations particulières	51
I. Femme enceinte	51
II. Population pédiatrique	52
III. Patients immunodéprimés	52
IV. Zone de forte endémie de la maladie de Lyme	52
V. Morsures multiples	52
VI. Antécédents de maladie de Lyme	53

CHAPITRE 2 : LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE FACE À UNE MORSURE DE TIQUE :
ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE NOUVELLE
AQUITAINE

I. QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	54
II. MATÉRIEL ET MÉTHODE	54
A. Type d'étude	54
B. Population étudiée	55
C. Période d'étude	55
D. Recueil de données	55
1. Élaboration du questionnaire	55
2. Recrutement des praticiens	56
E. Analyses des données	56
F. Aspects éthiques et réglementaires	56
III. RÉSULTATS	57
A. Caractéristiques de la population étudiée	57

1. Mode de recrutement des médecins	57
2. Démographie médicale	58
3. Consultation pour morsure de tique	58
B. Objectif principal : prescription d'une antibioprofylaxie	59
C. Objectifs secondaires	60
1. Facteurs motivant la prescription d'une antibioprofylaxie	60
2. Choix de l'antibiotique et de la durée d'administration	61
3. Recours à la sérologie de Lyme	62
D. Prescription d'une antibioprofylaxie selon le praticien et le lieu d'exercice	63
IV. DISCUSSION	64
A. Principaux résultats	65
1. Recours à l'antibioprofylaxie	65
2. Facteurs motivant la prescription d'une antibioprofylaxie	66
3. Schéma thérapeutique	67
4. Recours à la sérologie de Lyme	68
B. Points forts de l'étude	68
C. Limites de l'étude	69
D. Perspectives	69
CHAPITRE 3 : CONCLUSION	71
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
ANNEXES	81
SERMENT D'HIPPOCRATE	105
RÉSUMÉ	106
ABSTRACT	107

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Nombre de cas annuels de maladie de Lyme aux États-Unis sur la période 1996-2016 – CDC.

Figure 2 : Nombre de cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis répartis par âge et par sexe sur la période 2001-2016 – CDC.

Figure 3 : Nombre de cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis répartis par mois sur la période 2001-2016 – CDC.

Figure 4 : Répartition des cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis par symptômes sur la période 2001-2016 – CDC.

Figure 5 : Répartition géographique des cas de maladie de Lyme aux États-Unis en 2016 – CDC.

Figure 6 : Taux d'incidence annuel moyen pour 100 000 habitants des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale par tranche d'âge, réseau Sentinelles, France, 2009-2016 – BEH 2018.

Figure 7 : Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme par région, France, 2016 (réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018.

Figure 8 : Placement du sous-ordre des Ixodida au sein des Arthropodes - Tiques et maladies à tiques.

Figure 9 : Arbre phylogénétique des Ixodida – Tiques et maladies à tiques.

Figure 10 : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) - Collection Philippe Parola.

Figure 11 : Cycle de vie d'une tique dure – CDC.

Figure 12 : Distribution des *Ixodes* transmettant *Borrelia burgdorferi* *s.l.* aux humains. Reproduit de Lyme borreliosis.

Figure 13 : Interaction de la salive et des SGE d'une tique avec les défenses immunitaires de l'hôte. Reproduit de Modulation of host immunity by tick saliva.

Figure 14 : Distribution géographique de *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Figure 15 : Morphologie et architecture cellulaire de *Borrelia burgdorferi*. Reproduit de Lyme borreliosis.

Figure 16 : Les étapes et les caractéristiques cliniques les plus communes de la borréliose de Lyme d'après Steere et al. .

Figure 17 : Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme – BEH Juin 2018.

Figure 18 : Répartition du nombre de consultations suite à une morsure de tique au cours des 12 derniers mois.

Figure 19 : Fréquence du recours à l'antibioprophylaxie.

Figure 20 : Indications à la prescription d'une antibioprophylaxie parmi les 238 médecins prescrivant parfois.

Figure 21 : Choix de l'antibiothérapie et de sa posologie.

Figure 22 : Recours des médecins généralistes à la sérologie de Lyme.

Tableau I : Taux d'incidence annuels pour 100 000 habitants (avec IC 95%) des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale par manifestation clinique, réseau Sentinelles, France, 2009-2016 – BEH 2018.

Tableau II : Caractéristiques démographiques et cliniques des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale (N=819), France, 2009-2016 - BEH 2018.

Tableau III : Principaux parasites transmis par les tiques.

Tableau IV : Principaux virus transmis par les tiques.

Tableau Va : Principales bactéries transmises par les tiques.

Tableau Vb : Principales bactéries transmises par les tiques.

Tableau VI : Exemples de molécules retrouvées dans la salive des tiques impliquées dans la maladie de Lyme chez l'Homme, d'après Kazimírová et Stibrániová.

Tableau VII : Mode de recrutement des médecins généralistes.

Tableau VIII : Caractéristiques démographiques des médecins interrogés.

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACA : Acrodermatite chronique atrophiante

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

B. : Borrelia

BL : Borréliose de Lyme

CD : Cluster of Differentiation

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CDOM : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins

CNR : Centre National de Référence des Borrelia

I. : Ixodes

IL : Interleukin

INF : Interferon

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRAC : Ixodes Ricinus Anticomplement

Isac : Ixodes scapularis salivary anticomplement

HAS : Haute Autorité de Santé

LCS : Liquide cérébro-spinal

LFA-1 : Lymphocyte function-associated antigen 1

MG : Médecin généraliste

ML : Maladie de Lyme

MVT : Maladies vectorielles à tique

Osp : Outer surface protein

RNS : Reactiv Nitrogen Species

ROS : Reactiv Oxygen Species

Salp : Salivary Protein

SGE : tick Salivary Gland Extract

Sl. : Sensu lato

SPIILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TNF : Tumor Necrosis Factor

TROSPA : Tick Receptor for Outer Surface Protein A

VlsE : Variable Like protein Sequence Expressed

INTRODUCTION

La maladie de Lyme (ML) encore appelée Borréliose de Lyme (BL) est une zoonose transmise à l'Homme suite à une morsure de tique. Il s'agit de la maladie vectorielle la plus répandue dans les zones tempérées de l'Hémisphère Nord. Cette pathologie est due à un spirochète, *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) sensu lato, inoculée par les tiques du complexe *Ixodes Ricinus*.

L'érythème migrant (EM) est le symptôme le plus fréquent de la phase précoce. Il s'agit d'une éruption cutanée, apparaissant trois jours à un mois après la morsure, parfois associée à des signes généraux (asthénie, céphalées, arthromyalgies, fébricule). En l'absence de traitement, la bactérie peut atteindre d'autres tissus, responsable des formes disséminées précoces et tardives.

La prise en charge thérapeutique de la ML repose sur une antibiothérapie dont les modalités sont précisées par la conférence de consensus organisée en 2006 par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

La ML fait cependant l'objet de nombreux débats et d'une intense médiatisation. Les controverses mettent en avant une incertitude concernant l'épidémiologie de la maladie en France, les mauvaises performances des tests biologiques, la reconnaissance d'une symptomatologie polymorphe après la morsure de tique comme étant liée à *Borrelia*.

C'est dans ce contexte sensible qu'en 2016 le ministère des Affaires sociales et de la Santé a lancé le « Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques » dont l'un des axes était l'élaboration d'un programme national de diagnostic et de soins.

La prévention de la ML est une problématique de 1^{er} plan dans cette période d'inquiétude partagée par les patients et certains professionnels de santé. La conduite à tenir après une morsure de tique chez un patient asymptomatique est pourtant mal codifiée dans les recommandations de 2006. Si le retrait rapide de la tique et la surveillance de l'état cutané

sont la règle, le texte recommande « en zone d'endémie », « dans les situations à haut risque de contamination » que l'antibioprophylaxie soit « discutée au cas par cas ».

Le but de notre travail était donc de décrire l'attitude des médecins généralistes de Nouvelle-Aquitaine face au patient asymptomatique récemment mordu par une tique.

CHAPITRE 1 : LA MALADIE DE LYME

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques dépendent de multiples facteurs tels que la diversité des vecteurs et pathogènes, les périodes d'études, les sources de données, le calibrage des tests biologiques, l'existence d'un système de notification aux autorités de santé, la sensibilisation des populations.

Malgré leur hétérogénéité ces données permettent d'estimer l'ampleur de cette maladie vectorielle dite « émergente ».

A. États-Unis

Dans ce pays, la ML fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Chaque année, 30 000 nouveaux cas sont notifiés aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) par les autorités sanitaires des différents états (1) (Figure 1).

Reported Cases of Lyme Disease by Year, United States, 1996-2016

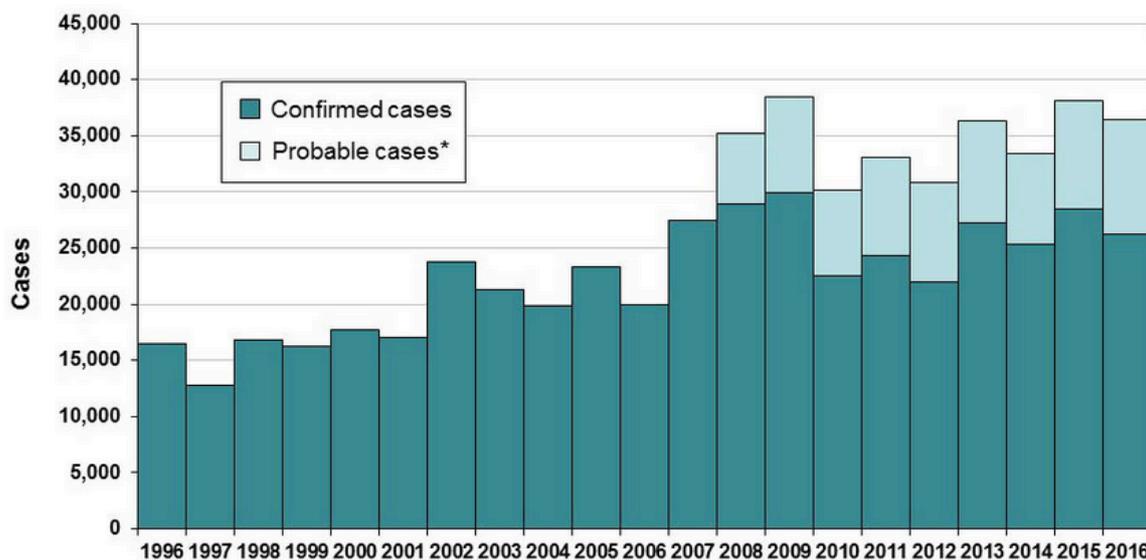


Figure 1 : Nombre de cas annuels de maladie de Lyme aux États-Unis sur la période 1996-2016 – CDC.

Une étude publiée en Mai 2018, a évalué l'incidence des maladies à transmission vectorielle à déclaration obligatoire, à l'échelle nationale au cours de la période 2004 à 2016. Ainsi, 402 502 cas de maladie de Lyme ont été déclarés sur cette période (2).

Cependant ces chiffres souffrent probablement d'un biais de déclaration et sous-estiment l'ampleur de l'incidence de la maladie.

Afin d'évaluer le nombre d'américains malades les CDC ont réalisé deux études.

Une première réalisée en 2008 (3), a estimé le nombre de cas à partir des sérologies de 7 laboratoires d'états endémiques (Connecticut, Maryland, Minnesota et New York) qui traitent plus de 76% des tests déclarés aux services de santé. Elle a estimé 288 000 patients infectés aux États-Unis en 2008.

La seconde, réalisée entre 2013 et 2014, a analysé les données médicales d'une compagnie d'assurance maladie sur la période 2005 à 2010. Elle a fait état de 329 000 cas annuels de ML aux États-Unis sur cette période (4).

D'après les CDC, les cas déclarés de ML sont plus fréquents chez les garçons de 5 à 9 ans. Il existe aussi un pic de déclaration chez les personnes âgées de 45 à 55 ans. Les hommes sont plus à risque de développer la BL sauf à partir de 75 ans où le rapport s'inverse (Figure 2) (1).

Confirmed Lyme Disease Cases by Age and Sex—United States, 2001-2016

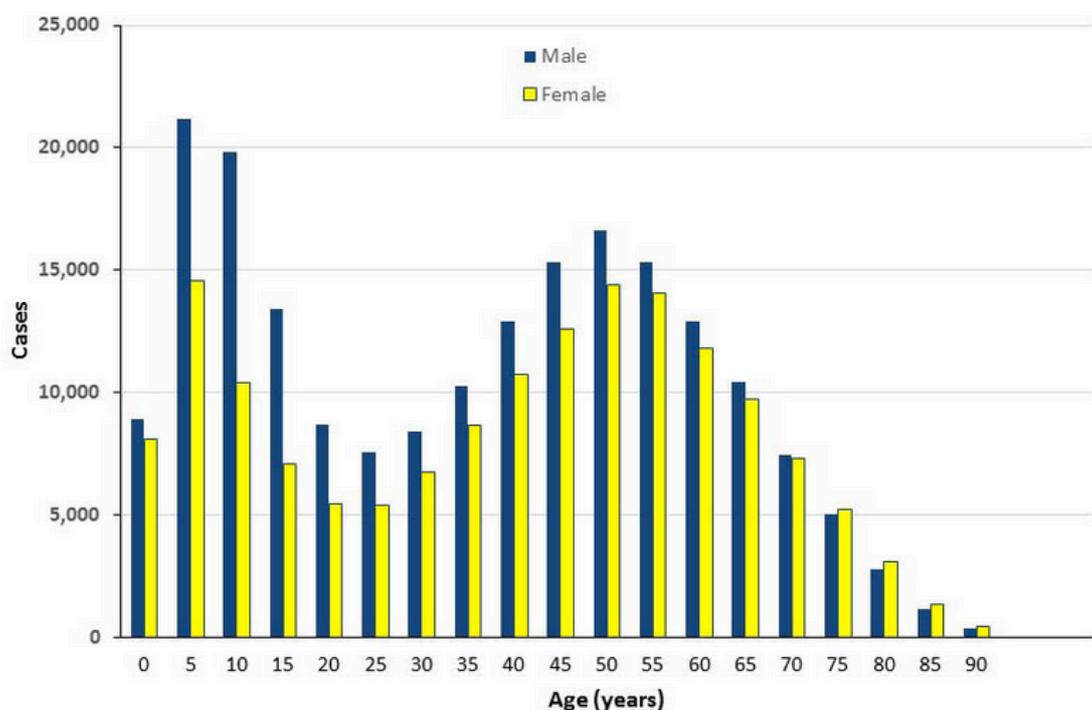


Figure 2 : Nombre de cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis répartis par âge et par sexe sur la période 2001-2016 – CDC.

La période de déclaration s'étend d'Avril à Novembre, pour être maximale en Juin-Juillet-Août (Figure 3).

Entre les années 2001 à 2016, sur 253 690 cas, 70% des symptômes étaient un EM, 30% des arthrites, 9% des paralysies faciales, 4% des polyradiculonévrites, 2% des méningites/encéphalites et 1% des manifestations cardiaques (Figure 4).

Géographiquement, la Maladie de Lyme est surtout présente dans deux grandes régions des États-Unis : le Nord-Est et la région se situant autour des Grands Lacs d'Amérique du Nord. Il existe quelques foyers le long de la côte Pacifique (Figure 5) (1).

Confirmed Lyme disease Cases by Month of Disease Onset–United States, 2001-2016

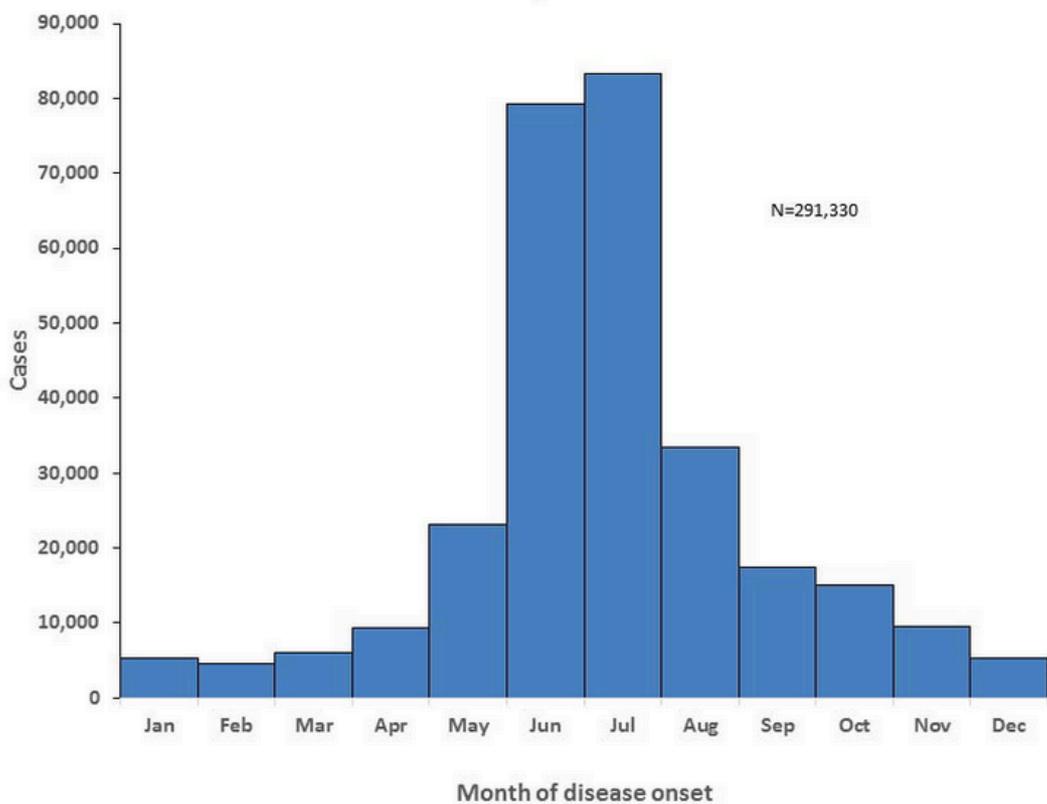


Figure 3 : Nombre de cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis répartis par mois sur la période 2001-2016 – CDC.

Clinical Manifestations of Confirmed Lyme Disease Cases–United States, 2001-2016

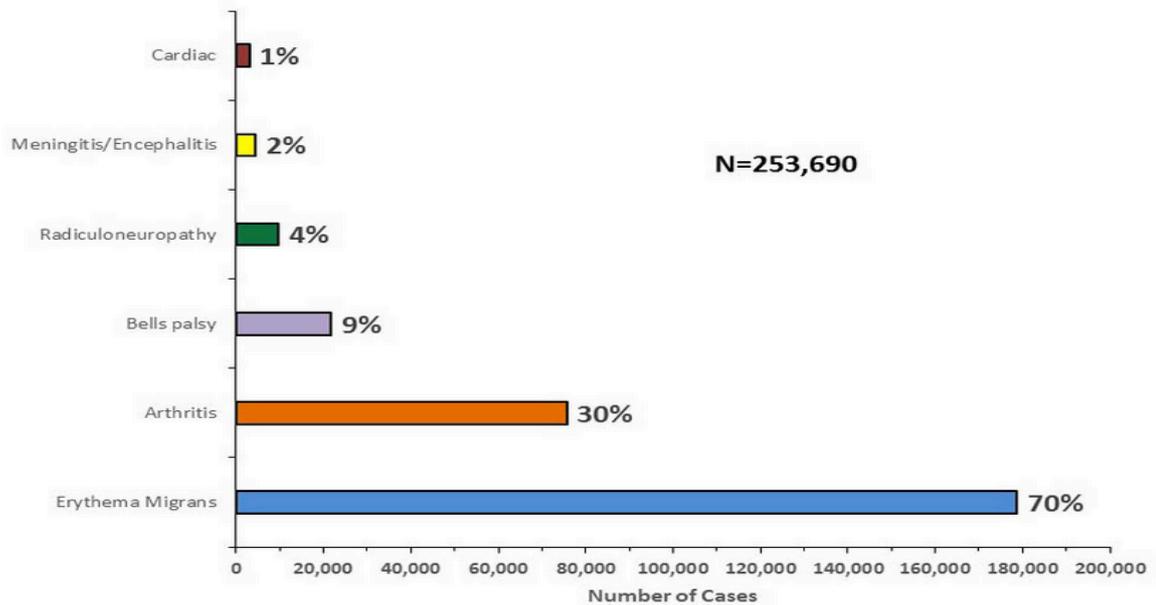


Figure 4 : Répartition des cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis par symptômes sur la période 2001-2016 – CDC.

Reported Cases of Lyme Disease–United States, 2016

Each dot represents one case of Lyme disease and is placed randomly in the patient's county of residence. The presence of a dot in a state does not necessarily mean that Lyme disease was acquired in that state. People travel between states, and the place of residence is sometimes different from the place where the patient became infected.

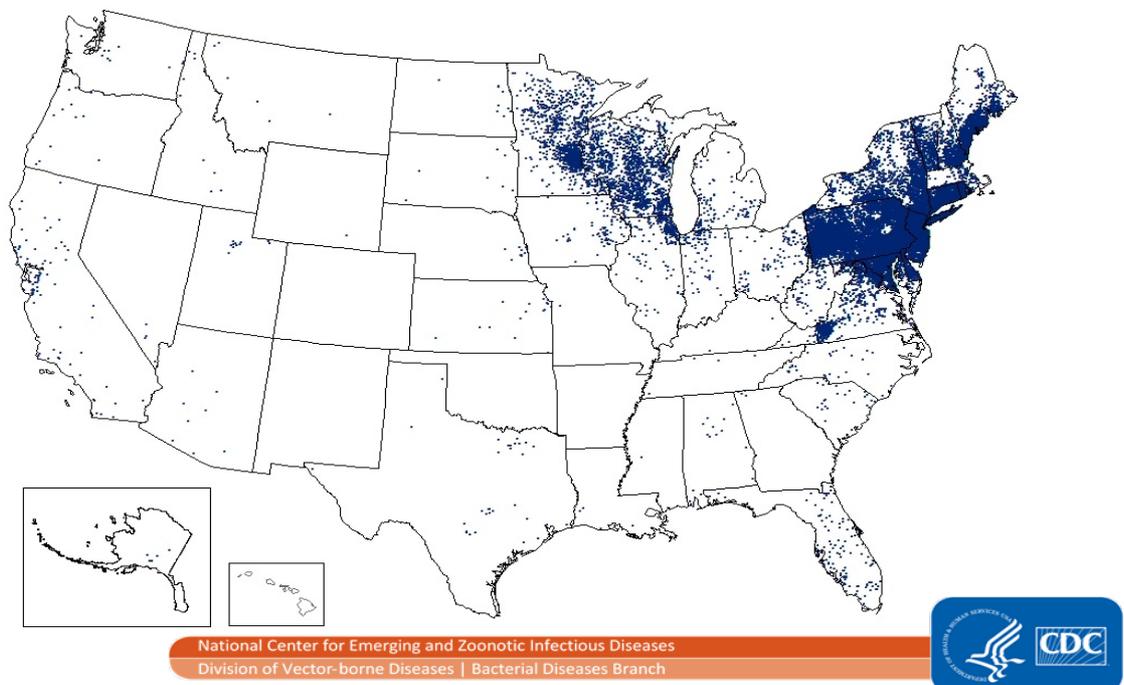


Figure 5 : Répartition géographique des cas de maladie de Lyme aux États-Unis en 2016 - CDC.

B. Europe

À ce jour, il n'existe pas de réseau de surveillance européen de la borréliose de Lyme. La ML n'est pas à déclaration obligatoire dans certains pays (Autriche, Suède, Suisse, France, Belgique, Pays-Bas, Angleterre, Irlande, Pays de Galles...) (5). Elle s'étend du 35^{ème} au 60^{ème} parallèle Nord et se situe à des altitudes inférieures à 1300 mètres au dessus du niveau de la mer. La symptomatologie varie selon les pays (71% de neuroborréliose en Norvège, 85% d'EM en Allemagne) (6), l'EM restant le symptôme le plus fréquent de la forme précoce. La neuroborréliose représente le symptôme majeur des formes disséminées, suivie de l'arthrite, du lymphocytome borrélien et plus rarement de l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) et des atteintes cardiaques (7). Le nombre annuel moyen de cas est de 65 500 sur la période 1987-2006. Les taux d'incidence varient de moins d'1 cas à 350 cas pour 100 000 habitants. Chaque année, plus de 100 cas/100 000 habitants sont déclarés dans certaines régions de la Slovénie, de l'Allemagne et de l'Autriche, la côte baltique du sud de la Suède et certaines îles estoniennes et finlandaises (6). L'incidence régresse du sud au nord dans les régions scandinaves et inversement dans les pays méridionaux que sont l'Italie, la Grèce et l'Espagne (8). Les personnes à risque travaillent dans les forêts, dans les terrains agricoles ou ont des loisirs dans ces mêmes écosystèmes. Deux groupes d'âge sont particulièrement exposés : les enfants de 5 à 14 ans et les adultes de 50 à 64 ans. La période de déclaration maximale se fait en Juin-Juillet dans les pays nordiques et le centre de l'Europe. Un second pic, plus faible apparaît à la fin de l'été et au début de l'automne dans les pays du Sud (6).

C. France

1. Au niveau national

Depuis 2009, le réseau Sentinelles surveille de manière continue la ML. Ce système national de surveillance, composé de médecins généralistes (MG) libéraux, volontaires (ainsi que des pédiatres libéraux depuis 2015), recueille, analyse, et publie des données épidémiologiques issues de leurs activités. Il surveille neuf indicateurs, dont huit « infectieux » parmi lesquels la ML.

Les cas sont validés suivant plusieurs critères :

- Présence d'un EM sans restriction sur le diamètre.
- Manifestation articulaire, cutanée (hors EM), ou cardiaque évocatrice de ML chez un patient dont la sérologie est positive en ELISA et Western Blot.

- Manifestation neurologique évocatrice de ML chez un patient dont la sérologie est positive dans le sang et le liquide cérébro-spinal (LCS).
- Méningo-radiculite ou paralysie faciale unilatérale associée à un antécédent d'EM dans les 2 mois précédents le début des signes neurologiques, avec une sérologie positive par ELISA confirmée par Western-Blot même en absence d'analyse du LCS (9).

Sur la période 2009-2015 l'incidence annuelle de la ML varie entre 41 cas/100 000 habitants en 2011 et 2014, à 55 cas/100 000 habitants en 2013 soit approximativement 45 cas/100 000 habitants par an.

Pour l'année 2016, elle est estimée à 84 cas/100 000 habitants, en hausse significative par rapport à 2015 (51 cas/100 000) (Tableau I) (9).

Tableau I : Taux d'incidence annuels pour 100 000 habitants (avec IC 95%) des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale par manifestation clinique, réseau Sentinelles, France, 2009-2016 – BEH 2018.

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Borréliose de Lyme	46 [34;58]	42 [32;52]	41 [31;51]	44 [32;56]	55 [43;67]	41 [30;52]	51 [38;64]	84 [70;98]
Érythème migrant	39 [28;51]	41 [31;51]	37 [27;46]	41 [29;53]	54 [42;66]	39 [29;49]	50 [38;63]	80 [66;93]
Érythème migrant ≥ 5 cm*	-	-	30 [22;38]	28 [18;38]	45 [35;56]	25 [16;33]	37 [25;48]	59 [47;71]
Manifestations disséminées	2 [0;5]	1 [0;2]	5 [1;8]	3 [0;6]	1 [0;3]	2 [0;4]	1 [0;3]	4 [1;7]
Érythème migrant ≥ 5 cm ou manifestations disséminées	-	-	35 [26;44]	31 [21;41]	47 [36;58]	26 [18;35]	38 [26;49]	63 [51;75]

* Donnée collectée à partir de 2011.

Parmi les cas (N=819), 95% ont présenté un EM, les autres avaient une manifestation disséminée (arthrite 46,3%, manifestation neurologique 21,9%, acrodermatite 17,1%, lymphocytome borrélien 12,2%). Les hommes représentaient 46,2% de la population (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques démographiques et cliniques des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale (N=819), France, 2009-2016 - BEH 2018.

Caractéristiques	N (%)
Sexe (25 valeurs manquantes)	
Homme	367 (46,2)
Notion de piqûre (112 valeurs manquantes)	
Oui	508 (71,8)
<i>Piqûre en France</i> (9 valeurs manquantes)	497 (99,6)
Érythème migrant (0 valeur manquante)	778 (95,0)
≥5 cm* (159 valeurs manquantes)	465 (75,1)
<i>Lésion unique</i> (29 valeurs manquantes)	710 (94,8)
<i>Centre clair</i> (197 valeurs manquantes)	393 (67,6)
<i>Extension centrifuge</i> (206 valeurs manquantes)	537 (93,9)
Manifestations disséminées (0 valeur manquante)	41 (5,0)
<i>Acrodermatite</i> (0 valeur manquante)	7 (17,1)
<i>Lymphocytome borrélien</i> (0 valeur manquante)	5 (12,2)
<i>Arthrite</i> (0 valeur manquante)	19 (46,3)
<i>Manifestation neurologiques</i> (0 valeur manquante)	9 (21,9)

* Depuis 2011.

Les taux d'incidence annuels moyens étaient plus élevés chez les 60-69 ans, l'âge médian étant de 53 ans (Figure 6). 85% des cas sont survenus entre Mars et Octobre avec un pic en Juillet correspondant à la période d'activité des tiques (9).

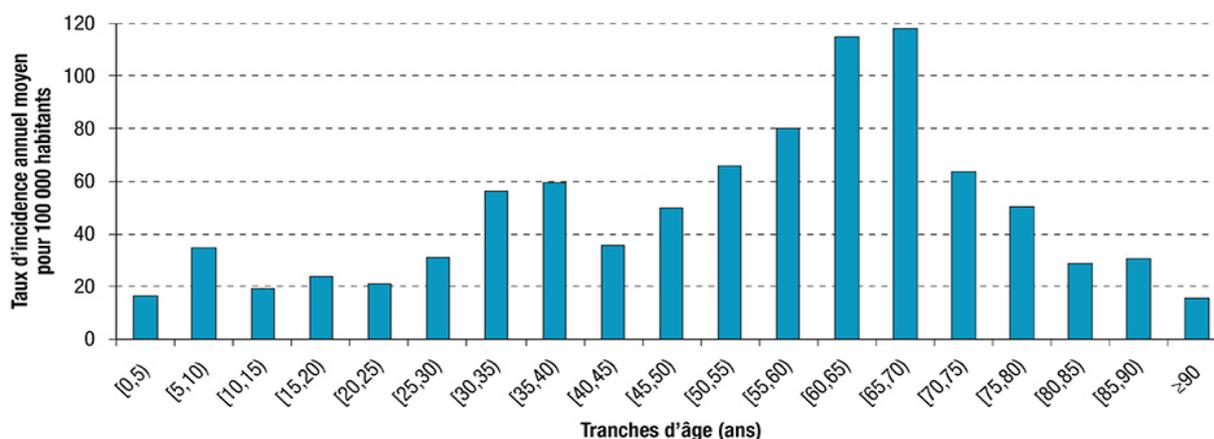


Figure 6 : Taux d'incidence annuel moyen pour 100 000 habitants des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale par tranche d'âge, réseau Sentinelles, France, 2009-2016 – BEH 2018.

2. Au niveau régional

À l'échelon régional, la surveillance de la ML est assurée par le réseau Sentinelles, les études InVS/Cire et les travaux du Centre National de Référence (CNR). Il existe de forts contrastes géographiques entre les taux d'incidence régionaux sur la période 2009-2016. Les taux les plus élevés sont constatés dans le Centre et l'Est du territoire. Selon le réseau Sentinelles, le Limousin a enregistré les taux d'incidence annuels les plus élevés : 29 cas/100 000 habitants en 2012 et 617 cas/100 000 habitants en 2016, tandis que les taux en Alsace fluctuaient entre 87 en 2014 et 281 en 2016 (Figure 7).

En région Rhône-Alpes, ils variaient entre 56 en 2009 et 164 en 2013 (9).

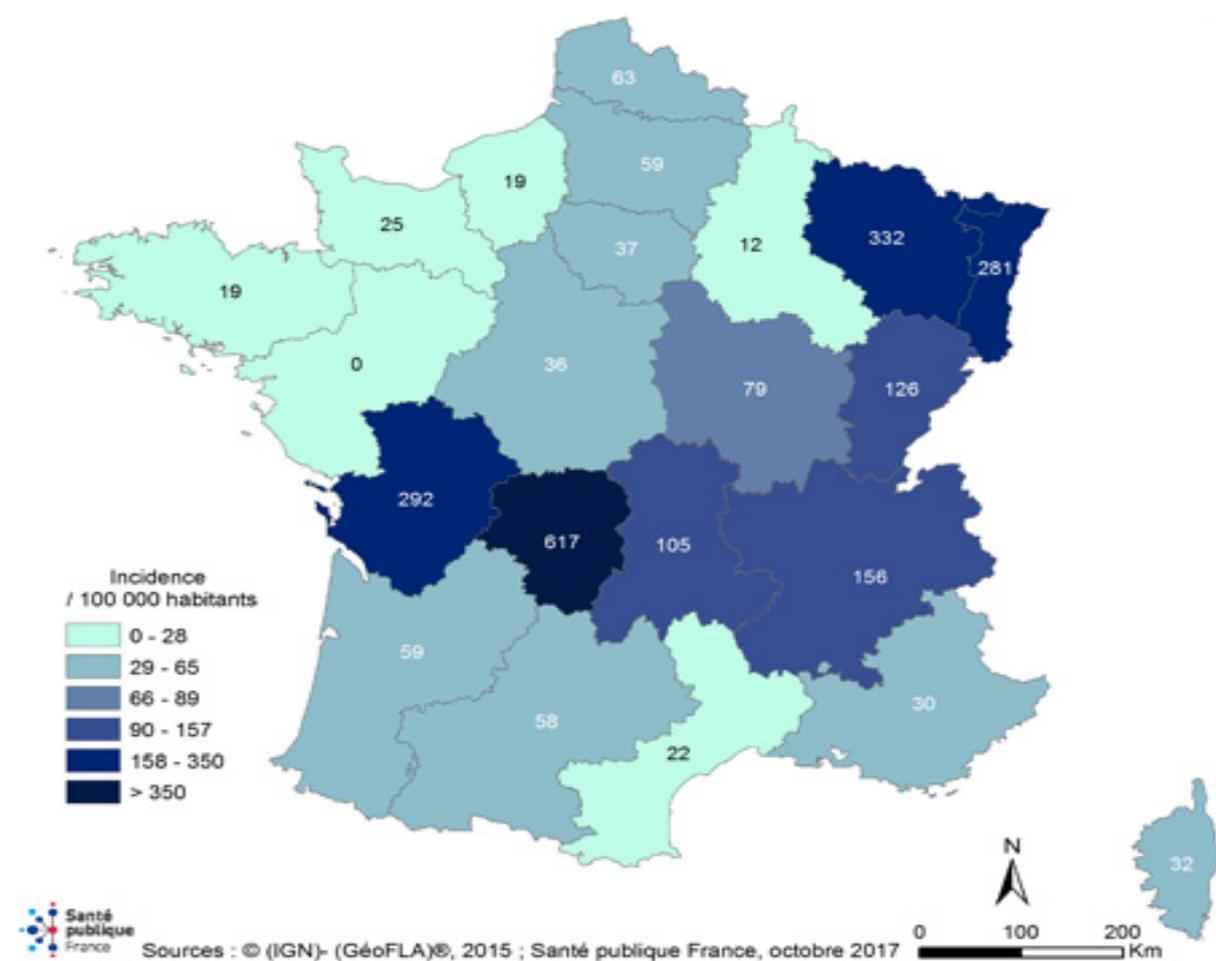


Figure 7 : Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme par région, France, 2016 (réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018.

En Aquitaine, le Réseau Aquitain de surveillance de la ML a mené une étude épidémiologique de Mai 2010 à Avril 2012. Ce réseau repose sur un échantillon de médecins

volontaires généralistes et spécialistes, libéraux et hospitaliers. La forme clinique la plus fréquente était l'EM et représentait 87% des cas (n=106), puis les neuroborrélioses (n=6), les arthrites (n=6), les lymphocytomes (n=3) et les acrodermatites atrophiantes (n=1). Le sex-ratio H/F était de 1,44 et l'âge médian était de 54 ans avec un pic entre 50 et 70 ans. La répartition des signalements montrait un pic estival de diagnostic (10).

II. LE VECTEUR

Les tiques sont des arthropodes, caractérisés par la présence d'un exosquelette et d'appendices articulés, hématophages, ectoparasites de vertébrés. Il en existe approximativement 900 espèces dont 700 dites « dures » et 200 « molles ». À titre de comparaison avec d'autres groupes d'arthropodes hématophages, il existe environ 2300 espèces de puces, 3500 espèces de moustiques et 500 espèces de poux. Il est probable que ce nombre de 900 soit sous-estimé, puisque les études scientifiques concernent les espèces touchant l'Homme et les animaux, qu'il côtoie directement (11).

A. Place des tiques parmi les arthropodes

Ces arthropodes appartiennent à la sous-classe des Acariens, qui se divisent en deux ordres : les Acariformes et les Parasitiformes dont fait partie le sous-ordre *Ixodida* ou encore tique (Figure 8) (11).

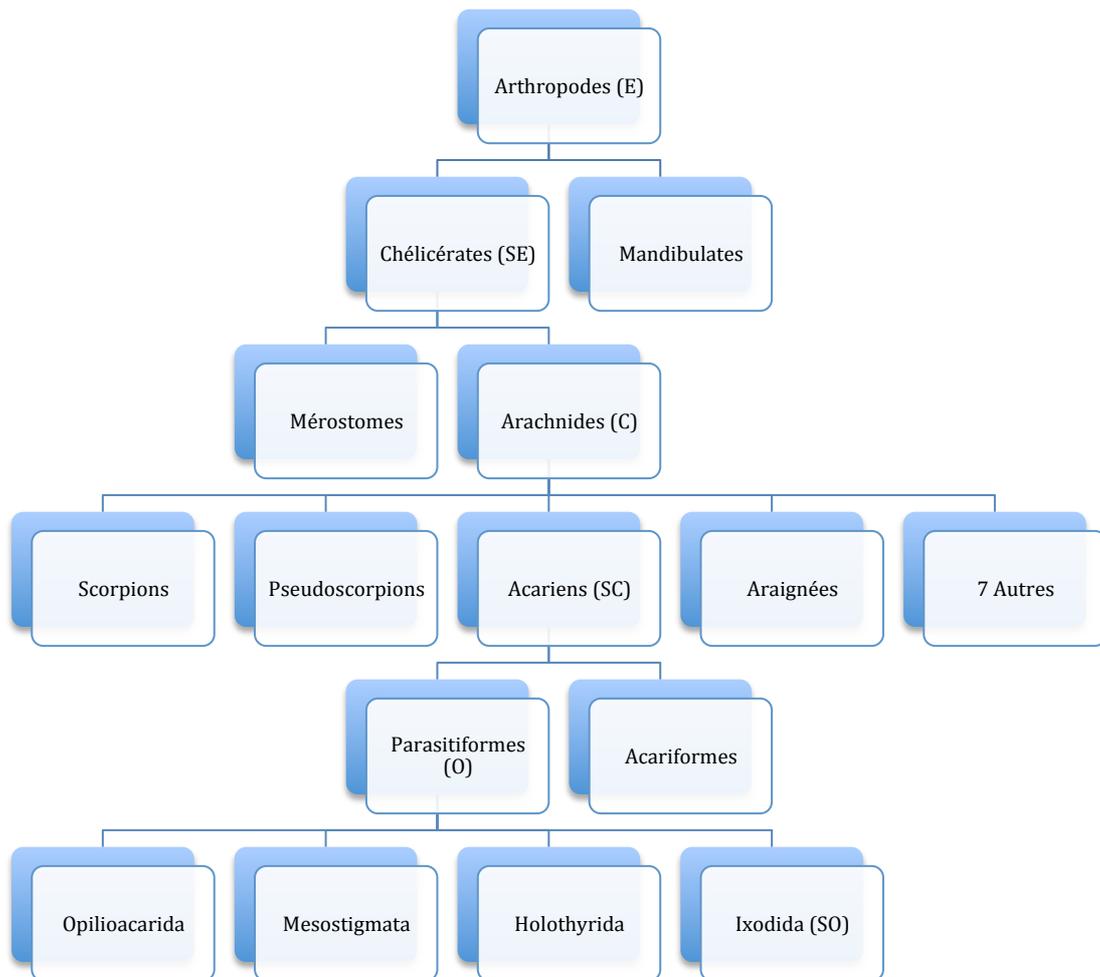
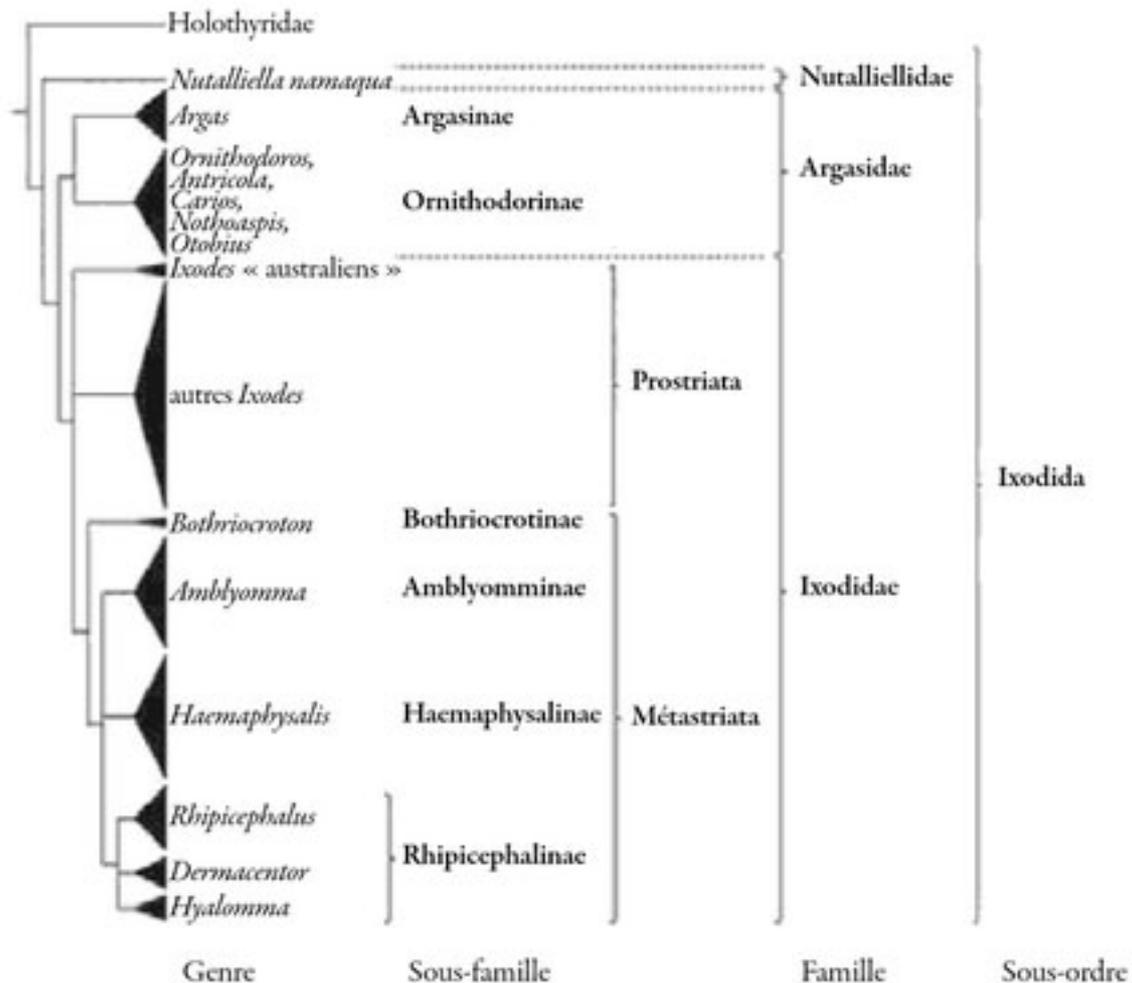


Figure 8 : Placement du sous-ordre des Ixodida au sein des Arthropodes - Tiques et maladies à tiques (11).

E : Embranchement ; SE = Sous-Embranchement ; C = Classe
 SC = Sous-Classe ; O = Ordre ; SO = Sous-Ordre

B. Systématique des tiques

La classification présentée tient compte des études de phylogénie moléculaire et des caractéristiques biologiques des tiques. Les tiques sont réparties selon trois familles, dont la monophylie est bien établie, au sein des Ixodida : les Ixodidae (tiques dures), les Argasidae (tiques molles) et les Nuttalliellidae possédant une morphologie intermédiaire ne représentant qu'une seule espèce (Figure 9).



Arbre phylogénétique détaillant les relations entre les différents genres, sous-familles et familles de tiques dans le sous-ordre Ixodida*. La hauteur des triangles est proportionnelle au nombre d'espèces décrites dans chaque genre.

Figure 9 : Arbre phylogénétique des Ixodida – Tiques et maladies à tiques (11).

Les tiques impliquées dans la transmission de la maladie de Lyme font partie du genre *Ixodes*. Il s'agit du complexe *Ixodes ricinus* qu'on retrouve dans les zones tempérées de l'Hémisphère Nord. Il comprend *I. ricinus sensu stricto*, *I. pacificus*, *I. scapularis*, *I. persulcatus* (11).

C. Biologie des tiques

Sur le plan morphologique, le corps se divise en deux parties :

- Le capitulum où se fixe les pièces buccales.
- L'idiosome qui porte les quatre paires de pattes et est recouvert d'une cuticule extensible, permettant la dilatation de la tique pendant le repas.

Chez les tiques, il existe 3 stases (Figure 10). Chacune correspond à une étape du développement :

- La larve : Elle mesure 1 mm et n'a que 3 paires de pattes. Sa cuticule durcit et s'assombrit en quelques jours. Elle reste à l'affût en attendant un hôte. Sa métamorphose dure 2 à 8 semaines en fonction des conditions climatiques (12).
- La nymphe : Elle mesure 2 à 4 mm et possède 4 paires de pattes, son comportement est semblable à celui de la larve et sa métamorphose est plus longue, jusqu'à 25 semaines (12). C'est la stase la plus impliquée dans la transmission de pathogène du fait de sa petite taille, la rendant peu visible, et de sa répartition plus élargie dans le milieu naturel (13).
- L'adulte (stase mature) : Il mesure 3 à 6 mm hors réplétion. L'accouplement a lieu au sol ou sur l'hôte et voit le mâle mourir après la fécondation. La femelle peut commencer son repas avant d'être fécondée mais ne le terminera qu'après. Elle meurt après la ponte (12). Le mâle se différencie de la femelle, par le port sur sa face dorsale, d'une couche rigide, indéformable : le scutum. Ils absorbent ainsi peu ou pas de sang (11).



Figure 10 : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) - Collection Philippe Parola.

Le stade correspond à des mues successives sans métamorphose. Ainsi chez les tiques dures, les trois stases correspondent aux trois stades, alors que la stase nymphale des tiques molles comprend plusieurs stades.

Les tiques possèdent un organe spécifique : l'organe de Haller, situé à l'extrémité distale de la première paire de pattes. Il est sensible aux phéromones et au degré d'hygrométrie. Il permet à la tique de repérer son hôte, en détectant le taux de dioxyde de carbone ainsi que la chaleur et les métabolites qu'il émet (11).

Du point de vue anatomique, les tiques possèdent deux glandes salivaires, une de chaque côté du corps, constituées de grains (acini) regroupés en grappe, et dont la taille fluctue en fonction de l'état physiologique.

En période de jeûne, afin de ne pas se déshydrater, la tique secrète une solution hygroscopique sur ses pièces buccales, permettant d'absorber l'humidité qu'elle avalera ensuite.

Certaines glandes sont impliquées dans la transsudation post-prandiale qui consiste à évacuer l'eau du repas sanguin en la réémettant dans la plaie de l'hôte.

Afin de protéger ses pièces buccales du système immunitaire de l'hôte et d'y rester fermement attachée, la tique produit un ciment au sein de ses glandes (14).

Les cycles biologiques, diffèrent selon les espèces. Les tiques molles sont endophiles, elles vivent à l'abri (nids, grottes, terriers) et à proximité de leurs hôtes. Au contraire, les tiques dures sont exophiles et vivent dans les forêts, prairies.

On distingue deux phases dans la vie des tiques : La phase libre lors des métamorphoses, de la ponte ou encore de l'incubation des œufs, et la phase parasitaire lorsque les tiques se nourrissent.

Le cycle de vie d'une tique est conditionné par la recherche d'hôte mais aussi par des périodes de diapauses (arrêt momentané du développement) plus ou moins longues. La diapause morphogénétique correspond au temps nécessaire pour les métamorphoses, l'ovogénèse et l'embryogénèse. La diapause comportementale correspond à la période où les tiques ne sont pas en recherche d'hôte (11). En zone tempérée, cette dernière a lieu en hiver (Figure 11).

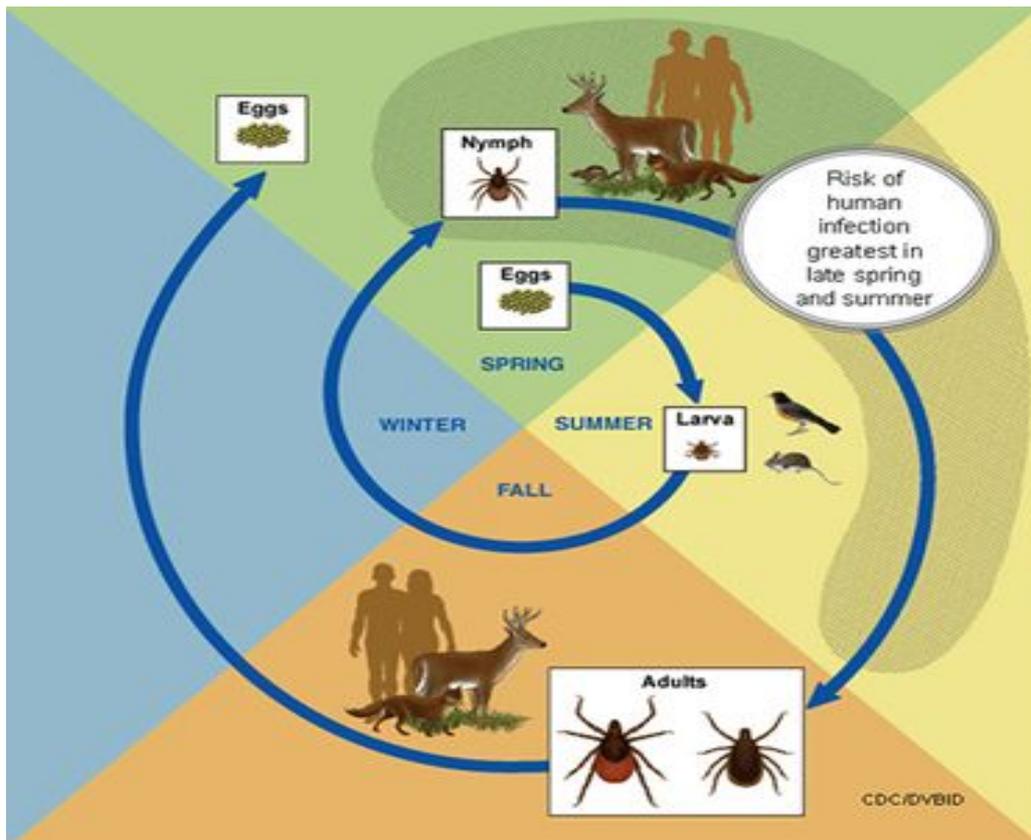


Figure 11 : Cycle de vie d'une tique dure – CDC.

D. Les tiques dans l'environnement

La durée de vie d'une tique est variable, dépendant de l'espèce et des conditions environnementales. Les étapes de développement sont longues, de quelques semaines à quelques mois, et peuvent être prolongées par des diapauses. Le temps passé sur l'hôte est négligeable, par rapport à la durée totale du cycle, allant de quelques minutes pour les tiques molles, à quelques jours pour les tiques dures. Une bonne partie du cycle correspond au temps nécessaire à la recherche d'un hôte, pouvant se compter en jours ou années. Ainsi, le cycle de vie d'*I. persulcatus* est de deux ans, celui d'*I. ricinus* peut aller jusqu'à 6 ans. Certaines tiques molles comme *Ornithodoros spp* peuvent vivre entre 10 et 20 ans.

Il existe une forte mortalité à chaque stase, plus particulièrement lors des saisons défavorables (hiver et été en climat tempéré). Chez *I. ricinus*, la ponte de 2000 œufs donnerait 100 larves, puis 10 nymphes, puis 1 mâle et 1 femelle (11).

L'activité des tiques est définie par la capacité des formes libres à chercher un hôte. Ces périodes sont aussi variées qu'il existe d'espèces et de stases. Par exemple, en Europe centrale, *I. ricinus* a une activité bimodale : au printemps et à l'automne. Ces périodes sont influencées par les conditions environnementales, et la disponibilité des hôtes qui modifie la

saisonnalité des diapauses. Ces dernières seraient déclenchées par la photopériode et modulées par la température. Elles réduiraient la propension des tiques à rechercher des hôtes, à une période défavorable, diminuant la mortalité (11).

Plusieurs facteurs environnementaux influent sur la population des tiques : la température et l'hygrométrie (une humidité > 80% assure une activité optimale pour *I. ricinus* par exemple), la densité de la végétation et des hôtes, la présence de prédateurs.

Les Ixodes rencontrés sont différents selon les régions du monde comme en témoigne la figure ci dessous (Figure 12). En Europe, prédominent *I. Ricinus* et *I. Persulcatus* alors qu'à l'Est des États-Unis il s'agit d'*I. Scapularis* et d'*I. Pacificus* à l'Ouest (15).

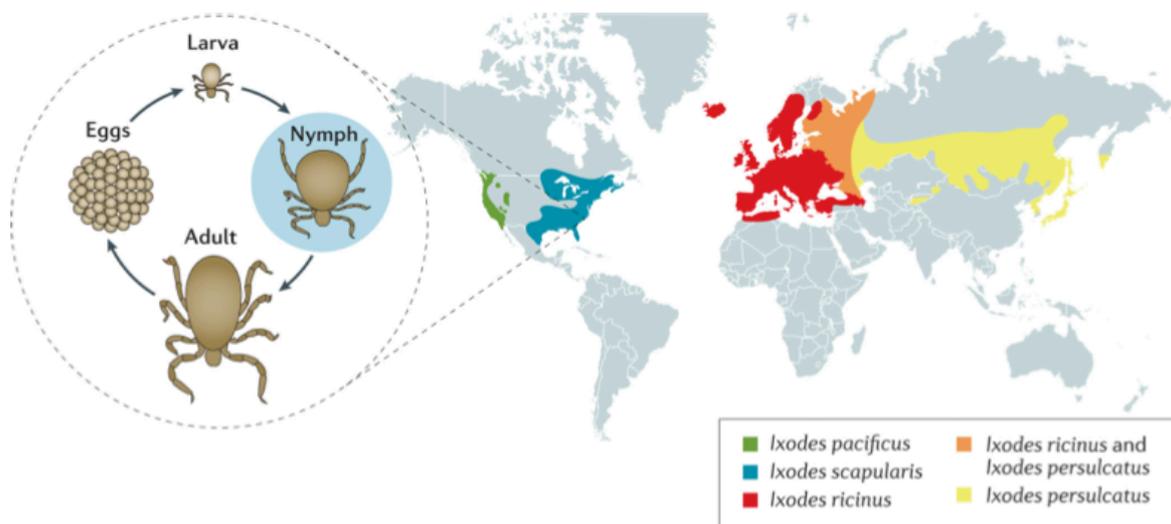


Figure 12 : Distribution des Ixodes transmettant *Borrelia burgdorferi* sl aux humains. Reproduit de Lyme borreliosis (15).

E. Maladies transmises par les tiques

Les tiques ont un rôle pathogène direct (réaction allergique, plaie, spoliation sanguine) mais aussi indirect par la transmission d'agents infectieux. Elles représentent les vecteurs qui transmettent la plus grande variété d'agents infectieux au monde (12). Elles sont responsables de parasitoses (Tableau III) comme la babésiose et la theilériose. Elles sont impliquées dans certaines viroses (Tableau IV) comme la méningo-encéphalite à tique, les fièvres hémorragiques à tiques comme la fièvre hémorragique de Crimée-Congo. Elles sont aussi vectrices de bactéries (Tableau Va et Vb) responsables de rickettsioses à tiques, de borréliose à tique, de tularémie, bartonellose, fièvre Q, ehrlichiose et anaplasmosse granulocytaire humaine.

Une étude a été menée aux États-Unis, en 2015 afin d'estimer le taux d'infestation par sept pathogènes humains des nymphes *I. scapularis* dans le Minnesota. Elle a été réalisée du 31 Mai au 30 Juin 2015 dans 81 espaces boisés répartis sur 42 des 87 comtés de l'état. *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) sensu stricto (ss) était retrouvé dans 25,24% des nymphes, *Anaplasma phagocytophilum* (*A. phagocytophilum*) infestait 6,29% des nymphes et *Babesia microti* 4,68%. Deux pathogènes ou plus étaient retrouvés dans 7,26% des nymphes : *B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum* co-infestaient 4,11% des nymphes (16).

Le risque d'exposition aux maladies transmises par les tiques a été évalué de 2014 à 2015 dans 9 Parcs Nationaux de l'Est des États-Unis. La densité nymphale allait de 0,40 à 13,73 nymphes par 100m². La densité des nymphes infectées par *B. burgdorferi* allait de 0,06 à 5,71 nymphes par 100m² (17).

En Europe la prévalence moyenne de *B. burgdorferi* sensu lato (sl) chez *I. ricinus* est de 13,7%. Elle atteint 18,6% chez les adultes et 10,1% chez les nymphes. Les pays d'Europe centrale (Autriche, République Tchèque, Allemagne, Suisse, Slovénie et Slovaquie) ont les prévalences les plus élevées : au delà de 11% chez les nymphes et de 20% chez les adultes (6).

En France, entre 2005 et 2009, le CNR des *Borrelia* a recensé 17 000 tiques réparties entre la Normandie, le Limousin et l'Île de France. Le taux d'infestation médian des adultes variait de 19% dans le Limousin à 8% en Basse-Normandie et respectivement de 12% à 8% chez les nymphes (18).

Plus récemment, en Alsace, la densité des nymphes d'*I. ricinus* et le risque acarologique pour les espèces de *Borrelia* a été évalué de 2013 à 2016. Par la même occasion, ont été recherchés *B. miyamotoi*, agent pathogène émergent mais jamais retrouvé chez l'homme en France (19), et *A. phagocytophilum* responsable de l'anaplasmose granulocytaire humaine. Les collectes ont été effectuées sur deux sites de moyenne montagne, un site de plaine et un site péri-urbain en plaine. La densité moyenne était de 30,9 nymphes par 100m² et pouvait aller jusqu'à 81,9 nymphes pour 100m². La densité de nymphes infectées allait de 0,6 à 12,3 nymphes par 100m². Le taux d'infection était en moyenne de 11,8%. Parmi les espèces de *Borrelia*, il y avait 40% de *B. afzelii*, 34% de *B. garinii* et 10,7% de *B. burgdorferi* ss. Les co-infections entre deux espèces de *Borrelia* sont peu fréquentes entre 4 et 7%. Le taux d'infection des

tiques avec *A. phagocytophilum* variait de 0,36% en 2015 et 1,35% en 2016. Pour *B. miyamotoi*, ce taux variait de 0,75% en 2014 à 4,2% en 2016 (13).

Tableau III : Principaux parasites transmis par les tiques.

Pathologie	Parasite	Tique vectrice	Réservoirs	Répartition géographique
Babésiose	- <i>B. divergens</i> - <i>B. microti</i> - <i>B. venatorum</i> (EU-1)	- <i>I. ricinus</i> - <i>Ixodes spp.</i> - <i>I. ricinus</i>	- Bovins - Rongeurs - Chevreuils	- Europe - Amérique du Nord, Europe - Europe, Chine
Theilériose	<i>T. microti</i>	<i>I. scapularis</i>	Rongeurs	Amérique du Nord

Tableau IV : Principaux virus transmis par les tiques.

Pathologie	Virus	Tique vectrice	Réservoirs	Répartition géographique	
Méningo-Encéphalite à tique	<i>TBEV</i> (1) (<i>flavivirus</i>)	- <i>I. ricinus</i> - <i>I. persulcatus</i>	Rongeurs	- Est de la France, Europe centrale et de l'Est. - Asie	
Louping ill	<i>Flavivirus</i>	<i>I. ricinus</i>	Ovins	Îles britanniques	
Fièvre à tiques du Colorado	<i>Colitivirus</i>	<i>D. andersoni</i>	Écureuils, autres rongeurs	Amérique du Nord	
Fièvres hémorragiques à tiques	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	<i>CCHFV</i> (2) (<i>naïrovirus</i>)	Genre <i>Hyalomma</i>	Rongeurs, bovins, ovins, chevaux, porcs, caprins, lièvres, hérissons.	Balkans, Afrique, Moyen-Orient, Asie
	Fièvre hémorragique d'Omsk	<i>Flavivirus</i>	- <i>I. persulcatus</i> - Genre <i>Dermacentor</i>	Rongeurs	Sibérie
	Maladie de la forêt de Kyasanur	<i>Flavivirus</i>	<i>Haemaphysalis spinigera et spp.</i>	Singes, rongeurs	Inde

(1) TBEV : Tick-Borne Encephalitis Virus

(2) CCHFV : Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Tableau Va : Principales bactéries transmises par les tiques.

		Pathologie	Bactérie	Tique vectrice	Réservoirs	Répartition géographique
		Tularémie (maladie à déclaration obligatoire)	- <i>Francisella tularensis</i> type A (très virulent) - <i>F. tularensis</i> type B	- <i>Dermacentor andersoni</i> - <i>D. marginatus</i> , <i>D. reticulatus</i> - <i>I. ricinus</i>	Rongeurs, lièvres, lapins	- Amérique du Nord - Hémisphère Nord
Les borrelioses à tiques	Fièvres récurrentes à tiques	East african tick fever	<i>B. duttonii</i>	<i>O. moubata</i>	Humains	Afrique (Centre, Est, Sud)
		Fièvre récurrente dakaroise	<i>B. crocidurae</i>	<i>O. erraticus sourai</i>	Rongeurs	Maroc, Libye, Égypte, Iran, Sénégal
		Fièvre récurrente hispano-nord-africaine	<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus erraticus</i>	Rongeurs	Péninsule ibérique, Afrique du Nord, Grèce, Chypre, Syrie
	Borreliose de Lyme	- <i>B. afzelii</i>	- <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	- Rongeurs	- Europe	
		- <i>B. bavariensis</i>	- <i>I. ricinus</i>	- Rongeurs		
- <i>B. burgdorferi</i> ss		- <i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. uriae</i>	- Rongeurs	- Europe, Amérique du Nord		
- <i>B. garinii</i>		- <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. uriae</i>	- Oiseaux, rongeurs	- Europe		
	- <i>B. spielmanii</i>	- <i>I. ricinus</i>	- Loirs, rongeurs	- Europe		

Tableau Vb : Principales bactéries transmises par les tiques.

	Pathologie	Bactérie	Tique vectrice	Réservoirs	Répartition géographique
Rickettsioses à tiques	Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i>	Genre <i>Dermacentor</i> et <i>Amblyomma</i>	Lapins, rongeurs	Amérique du Nord, centrale et du Sud
	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	- Complexe <i>R. conorii</i> - <i>R. massiliae</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> et <i>Haemaphysalis eachi</i>	Chiens ? Rongeurs ?	Pourtour méditerranéen, Afrique, Moyen-Orient
	Fièvre à tique africaine	<i>R. africae</i>	- <i>Amblyomma</i> spp - <i>Rhipicephalus</i> spp	Bovins, chevaux, ovins, porcs	Afrique subsaharienne, Éthiopie, Antilles, Réunion, Nouvelle-Calédonie
	LAR (1)	<i>R. sibirica mongolitimonae</i>	- <i>Hyalomma</i> spp. - <i>Rhipicephalus pusillus</i> ?	?	Mongolie, France, Portugal
	TIBOLA (2)	- <i>R. slovacica</i> - <i>R. raoultii</i>	Genre <i>Dermacentor</i>	Chiens ?	France, Slovaquie, Suisse, Hongrie, Eurasie
Ehrlichioses et anaplasmoses humaines	Ehrlichiose monocytique humaine	<i>Ehrlichia chaffensis</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Cerfs de Virginie, chiens, chèvres	Amérique du Nord et du Sud, Afrique, Asie, Europe
	Anaplasmoses granulocytaires humaines	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	- <i>Ixodes ricinus</i> - <i>I. scapularis, pacificus</i> - <i>I. scapularis, oersulcatus</i>	Ruminants, chiens, chevaux, rongeurs, oiseaux	- Europe de l'Ouest, Est de la France - États-Unis - Asie
	Ehrlichiose granulocytaire	<i>Ehrlichia ewingii</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Cerfs de Virginie, chiens	États-Unis
	Bartonellose	- <i>B. henselae</i> (griffe du chat) - <i>B. quintana</i> - <i>B. bacilliformis</i>	<i>D. reticulatis</i> et <i>Ixodes</i> spp.	Canidés, félidés, rongeurs	Mondiale
	Fièvre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Dizaine d'espèces dans le monde, mais rôle secondaire dans la transmission	Rongeurs, ovins, caprins, bovins	Mondiale

(1) LAR : Lymphangitis-Associated Rickettsiosis

(2) TIBOLA : Tick-borne lymphadenopathy

III. LA RELATION TIQUE-HÔTE

Avec l'évolution, les tiques se sont adaptées au repas sanguin. Elles ont développé des substances immunomodulatrices, vasodilatatrices, anti-hémostatiques, anti-inflammatoires, cytolytiques, créant un milieu favorable pour l'alimentation et la transmission de micro-organismes tels que *B. burgdorferi* sl.

A. Rôle sur l'hémostase

La lésion du vaisseau provoquée par la morsure de tique entraîne la libération de vasoconstricteurs (thromboxane A₂, sérotonine), mécanisme précoce de l'hémostase. Les tiques sécrètent de nombreuses substances vasodilatatrices (prostacycline, facteur de libération d'histamine) (20).

L'agrégation des plaquettes entre elles ou au sous-endothélium est perturbée par plusieurs substances issues de la salive de tique dont l'inhibiteur de sérine protéase IRS-2 ou l'apyrase salivaire (20).

La salive des tiques *Ixodes* possède une activité anticoagulante par la sécrétion de protéines inhibant le facteur X activé, le complexe facteur VII/facteur tissulaire, la thrombine (20) (Tableau VI).

Tableau VI : Exemples de molécules retrouvées dans la salive des tiques impliquées dans la maladie de Lyme chez l'Homme, d'après Kazimírová et Stibrániová (20).

Espèces de tique	Molécule	Cible ou fonction
Vasodilatation		
<i>I. Scapularis</i>	Prostacycline, tHRF (1)	Vasodilatation
<i>I. Ricinus</i>	IRS-2	Cathepsine G, Chymase
Inhibition agrégation plaquettaire		
<i>I. Scapularis</i>	Apyrase	ADP, ATP
<i>I. Scapularis</i> et <i>Pacificus</i>	Ixodegrin	Antagoniste d'intégrine
<i>I. Ricinus</i>	IRS-2	Thrombine
Anticoagulation		
<i>I. Scapularis</i>	Ixolaris	Inhibiteur facteur tissulaire
<i>I. Scapularis</i>	Salp14 (2)	Voie intrinsèque
<i>I. Scapularis</i>	TIX-5 (3)	Inhibition du facteur V par le FXa
<i>I. Ricinus</i>	Ir-CPI (4)	Voie intrinsèque et fibrinolyse

(1) tHRF : tick histamin release factor

(2) Salp 14 : salivary protein 14

(3) TIX-5 : tick inhibitor of factor Xa toward factor V

(4) Ir-CPI : coagulation contact phase inhibitor from *I. ricinus*

B. Rôle sur l'immunité innée

La peau représente la première défense face à la tique. La salive d'*I. ricinus* inhibe l'activation kératinocytaire, limitant la production de peptides anti-microbiens, chimiokines et cytokines pro-inflammatoires (20,21).

Les tiques produisent des kininases salivaires et des lipocalines fixant l'histamine permettant de diminuer le prurit et la douleur liées à la morsure (20,21).

D'autres études *in vitro* ont montré que l'ensemble des cellules immunitaires résidentes de la peau (y compris mastocytes, cellules dendritiques) et les cellules circulantes (polynucléaires neutrophiles, basophiles, éosinophiles) sont sensibles à la salive de tique, qui a une activité anti-inflammatoire, anti-migratrice et anti-proliférative (22).

Le complément est un système d'une vingtaine de protéines réagissant en cascade, activant la réponse inflammatoire et facilitant phagocytose.

La voie alterne est la plus fréquemment sollicitée contre les pathogènes mais aussi celle qui intervient dans les mécanismes de résistance aux tiques. Elle est particulièrement ciblée par les mécanismes de défense de la tique (20,21). Les extraits de glandes salivaires (SGE) d'*I. scapularis* et *ricinus* contiennent des molécules (respectivement Isac, Isac-1, Salp20 et IRAC I, IRAC II) qui inhibent la formation de la C3 convertase alterne en empêchant la liaison du complément B au complément C3b (20). La salive d'*I. ricinus* interagit avec le facteur P dont le rôle est de stabiliser la C5 convertase (21). *Ornithodoros moubata* complément inhibiteur sécrétée par la tique *O. moubata* inhibe la production de C5a en empêchant le clivage de C5 par la C5 convertase (20,21).

C. Rôle sur l'immunité adaptative

La salive de tique polarise la réponse immunitaire T vers un profil Th2 comme en témoignent la diminution *in vitro* des taux d'IL2, TNF- α et IFN- γ et l'augmentation d'une cytokine « signature » comme l'IL4. Les études utilisant les extraits de glandes salivaires montrent une inhibition de la prolifération des lymphocytes B, une diminution de l'expression de LFA-1, protéine d'adhésion lymphocytaire d'importance majeure pour la cytotoxicité dépendante des lymphocytes T CD8. L'ensemble de ces mécanismes concourt à limiter l'inflammation et favoriser l'alimentation de la tique (21,22) (Figure 13).

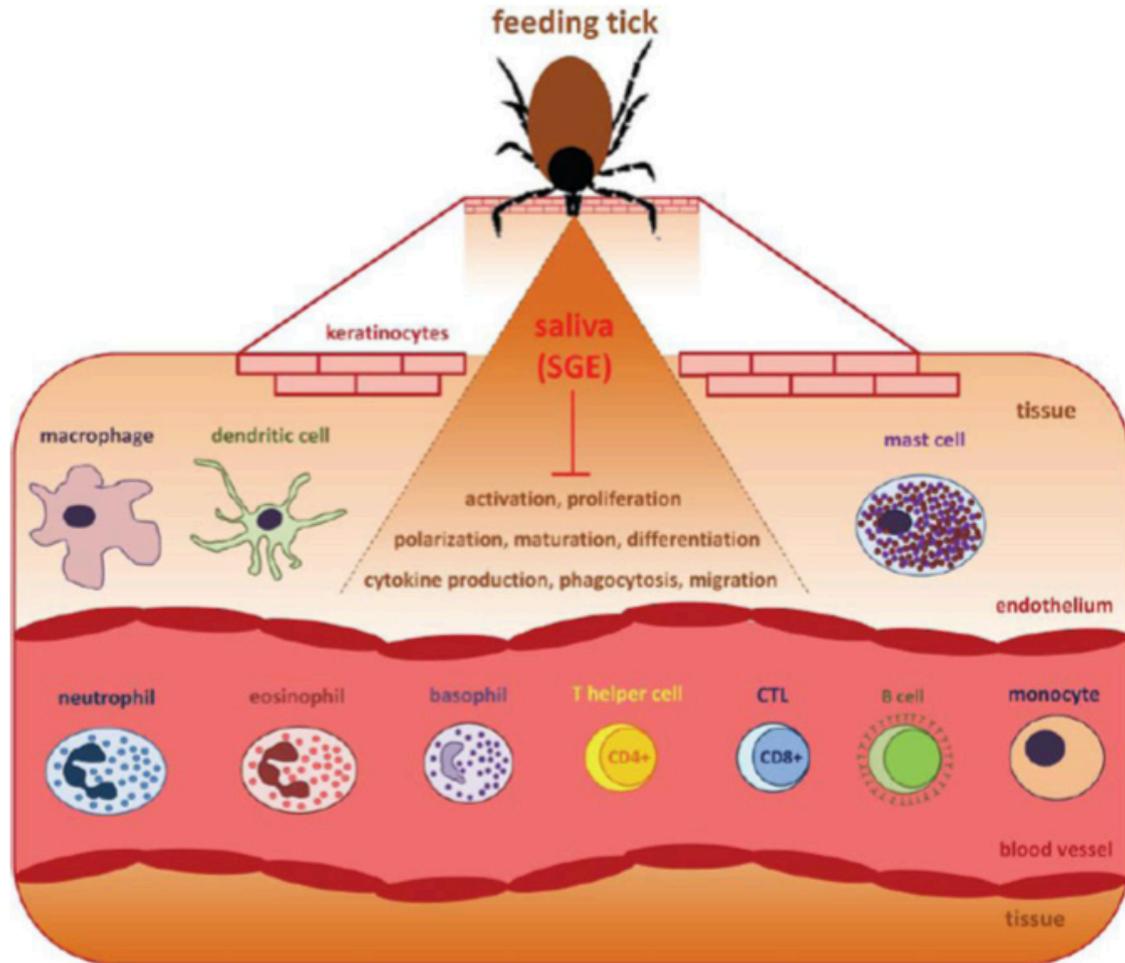


Figure 13 : Interaction de la salive et des SGE d'une tique avec les défenses immunitaires de l'hôte. Reproduit de Modulation of host immunity by tick saliva (22).

IV. LE PATHOGENE

Il s'agit d'un groupe de bactéries regroupées sous le nom de *Borrelia burgdorferi* s.l, comprenant 20 espèces de spirochètes. Aux États-Unis, *B. burgdorferi* ss est le pathogène quasi exclusif, *B. mayonii* et *B. miyamotoi* ayant récemment été reconnus comme responsables de la ML (11,19,23). En Europe, il s'agit de *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi* ss, *B. bavariensis* et *B. spielmanii* (11,19) (Figure 14). Ces différents génotypes expliquent probablement la diversité des symptômes rencontrés dans la maladie de Lyme. *B. Garinii* entrainerait principalement des troubles neurologiques, *B. afzelii* des signes cutanés et *B. burgdorferi* ss des symptômes rhumatologiques (24).

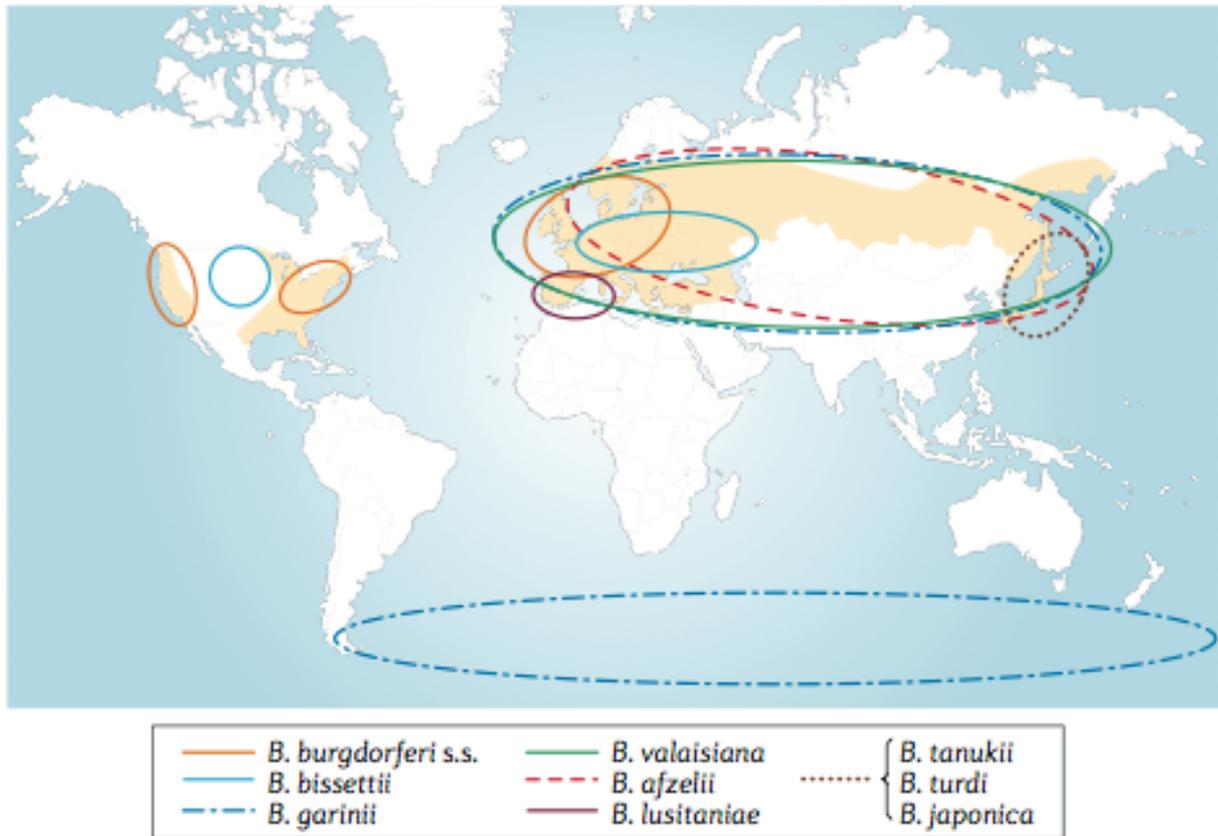


Figure 14 : Distribution géographique de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (25).

A. Structure cellulaire

Les *Borrelia* sont des bactéries spiralées d'une longueur de 4 à 30 micromètres et d'un diamètre de 0,2 à 0,5 micromètres.

Elles comprennent en leur centre un cylindre protoplasmique, correspondant au corps cellulaire, délimité par une membrane cytoplasmique et un peptidoglycane.

Entre le cylindre protoplasmique et la membrane externe se trouve l'espace périplasmique. Il renferme 7 à 30 endoflagelles, fixés aux extrémités du cylindre, assurant à la bactérie sa mobilité et sa forme spiralée.

La membrane externe, trilamellaire comprend des polypeptides et des lipoprotéines (26). Les glycolipides de cholestérol forment au sein de la membrane externe des microdomaines dont l'ordre et la taille varient en fonction de la température (15).

La paroi comporte de nombreuses protéines de surface (OspA, OspC, VlsE...) qui confèrent d'importantes capacités d'adaptation aux hôtes et aux environnements (26).

B. Génome et métabolisme

Le génome est constitué d'1,5 millions de bases (15,24,26). Il est constitué d'un chromosome linéaire de 900-950 kb (dont 93% de séquences codantes) et de 21 plasmides faisant en tout 620 kb (dont 71% de séquences codantes). Il y a 9 plasmides linéaires et 12 circulaires, ils représentent 40% du génome (15,24,26,27). Le chromosome linéaire est bien conservé parmi les différents génotypes. Les plasmides ont un degré de variation élevé et contiennent de nombreux gènes associés à la pathogénicité. Cela expliquerait la variabilité clinique de la borréliose de Lyme (15,24). *B. burgdorferi* consacre une partie importante de son génome (8%) à la synthèse de lipoprotéine. La bactérie modifie sa structure superficielle par l'expression différentielle des gènes codant pour ces lipoprotéines, favorisant ses capacités d'adaptation (24). L'expression génique est en partie régulée par des signaux environnementaux (pH, t°, densité cellulaire, l'oxygène) (24,27).

B. burgdorferi a une capacité de synthèse limitée. Elle dépend de l'environnement ou de l'hôte pour survivre. De ce fait, la bactérie doit adapter ses mécanismes d'acquisition des nutriments. Elle est incapable de synthétiser des purines de novo. Le spirochète produit des transporteurs membranaires capables d'importer l'hypoxanthine, la guanine et l'adénine des tissus de son hôte. Ils seront ensuite intégrés au matériel génétique de la bactérie (27).

B. burgdorferi ne peut pas produire d'acides gras de novo. Elle importe ceux de son hôte, raison pour laquelle elle présente plus d'acides gras polyinsaturés dans sa membrane que les autres bactéries. Sa composition lipidique ressemble à celle de l'hôte. L'absence de lipopolysaccharide dans sa membrane faciliterait l'absorption des acides gras à travers la membrane externe (15,27).

La bactérie, via des transporteurs, importe de son hôte des glucides que sont : le glucose, le maltose, le glycérol, le mannose, le chitobiose et la N-Acetyl-Glucosamine. Ils permettent de fournir l'énergie nécessaire à la croissance bactérienne. Ils sont aussi utilisés pour constituer le peptidoglycane, les phospholipides, les lipoprotéines et les acides nucléiques (15,27,28).

B. burgdorferi possède un système de pompe d'efflux, exportant les agents anti-microbiens. Ce système intervient dans la résistance aux antibiotiques, notamment les aminoglycosides et les quinolones (27,29).

C. Relations avec l'hôte

Afin de favoriser sa relation avec l'hôte, le spirochète a développé des protéines de surface spécifiques.

Les protéines de surface externe A (OspA) se lient aux cellules épithéliales de l'intestin moyen des tiques via le récepteur TROSPA. L'expression des TROSPA augmente lors de la colonisation de la tique par les spirochètes et diminue pendant l'engorgement. OspA protégerait la bactérie de la réponse humorale, pendant l'alimentation du vecteur sur un hôte immunisé. Les modifications physico-chimiques dans l'intestin de la tique lors du repas, comme la diminution du pH, l'augmentation de la température, l'apport d'oxygène régulent la protéine *Borrelia* oxidative stress regulator (BosR) et la protéine RpoS. BosR contrôle l'expression d'un certain nombre de gènes mais aussi l'activation de RpoS. Ensemble, elles modifient la transcription du génome et adaptent les protéines de surface en fonction du milieu (15,24,27).

OspC est surexprimée dans l'intestin moyen des tiques au cours de l'alimentation et reste élevée pendant la transmission à l'hôte et le début de l'infection. OspC se lie à la fois à la protéine Salp15 de la tique et au plasminogène du vertébré (24,27). Elle est nécessaire à la transmission, l'initiation de l'infection et la dissémination dans l'hôte vertébré (26).

Borrelia interagit avec la matrice extracellulaire grâce à des protéines de surface qui peuvent lier les glycosaminoglycanes, la fibronectine (BBK32, RevA/RevB), les laminines (ErpX, Bmps), les intégrines (P66) ou les fibres de collagènes par leur interaction avec la décorine (decorin-binding proteins DbpA et DbpB).

Elle est incapable de produire une activité protéolytique, raison pour laquelle elle induit la synthèse de métalloprotéases ou se lie au plasminogène. Elle peut ainsi détruire la matrice extracellulaire et les membranes basales afin de favoriser sa migration et sa pénétration vasculaire (15,24,26,27).

D. Échappement à la réponse immunitaire de l'hôte

La protéine Salp15 contenue dans la salive inhibe les anticorps, les lymphocytes CD4+, les cellules dendritiques et la synthèse de peptides antimicrobiens. Elle empêche aussi le dépôt du complexe d'attaque membranaire sur la bactérie, la mettant à l'abri de la voie du complément. La protéine Salp20, les protéines Isac/Irac contribuent aussi à la protection de *Borrelia* contre le complément (26). OspC est nécessaire, dans un premier temps, à la dissémination chez

l'hôte vertébré. Cependant cette protéine de surface est fortement immunogène, stimulant la réponse immunitaire de l'hôte. Lors de la morsure, Salp15 se lie à OspC, réduisant alors la réponse immunitaire. À distance de la morsure, la bactérie inhibe l'expression d'OspC et surexprime la protéine de surface VlsE (15,26).

B. burgdorferi a développé une résistance au stress oxydatif. Les défenses immunitaires de l'hôte produisent des agents oxydatifs tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou de l'azote (RNS). Pour lutter contre ces défenses oxydatives, *B. burgdorferi* n'utilise pas de fer, limitant sa concentration intracellulaire et donc les agressions oxydatives. La bactérie ne possède pas les enzymes nécessaires au fonctionnement du cycle de Krebs et de la respiration, cibles courantes des ROS. Pourtant son génome code pour quelques homologues d'effecteurs anti-oxydants. *B. burgdorferi* synthétise la superoxyde dismutase dépendante du manganèse qui détoxifie les ROS rencontrés par le spirochète.

Une partie du génome situé sur le locus vls d'un plasmide linéaire code pour la lipoprotéine de surface VlsE. La recombinaison de ce locus entraîne une modification de la surface de la protéine. Elle présente au sein de son domaine des régions invariables, hautement antigéniques, localisées sous la surface de la protéine, les protégeant du système immunitaire de l'hôte. Les recombinaisons du locus, modifient les régions variables de la protéine VlsE, et donc les épitopes de surface. Cette variation antigénique, permet à la bactérie d'échapper au système immunitaire adaptatif de l'hôte. Les signaux déclenchant l'expression et la recombinaison de VlsE semblent différents et leurs mécanismes pas entièrement compris. Le rôle exact de la protéine VlsE reste inconnu. Elle pourrait jouer le rôle d'un antigène leurre, empêchant les anticorps de reconnaître les antigènes de surface invariants. Elle pourrait servir d'adhésine pour favoriser l'interaction avec l'hôte. Elle servirait à maintenir l'intégrité de la membrane, en compensant la régulation négative des autres protéines de surface immunogènes (OspA et OspC) (27).

B. burgdorferi produit des protéines de surface capables d'interagir avec les facteurs inhibiteurs du complément tels que le facteur H, les CRASP (complement regulator-acquiring surface proteins). Les protéines de surface OspE et Erps ont un rôle similaire. Le spirochète est ainsi protégé de l'opsonisation et de la lyse par le complexe d'attaque membranaire (15,24,27).

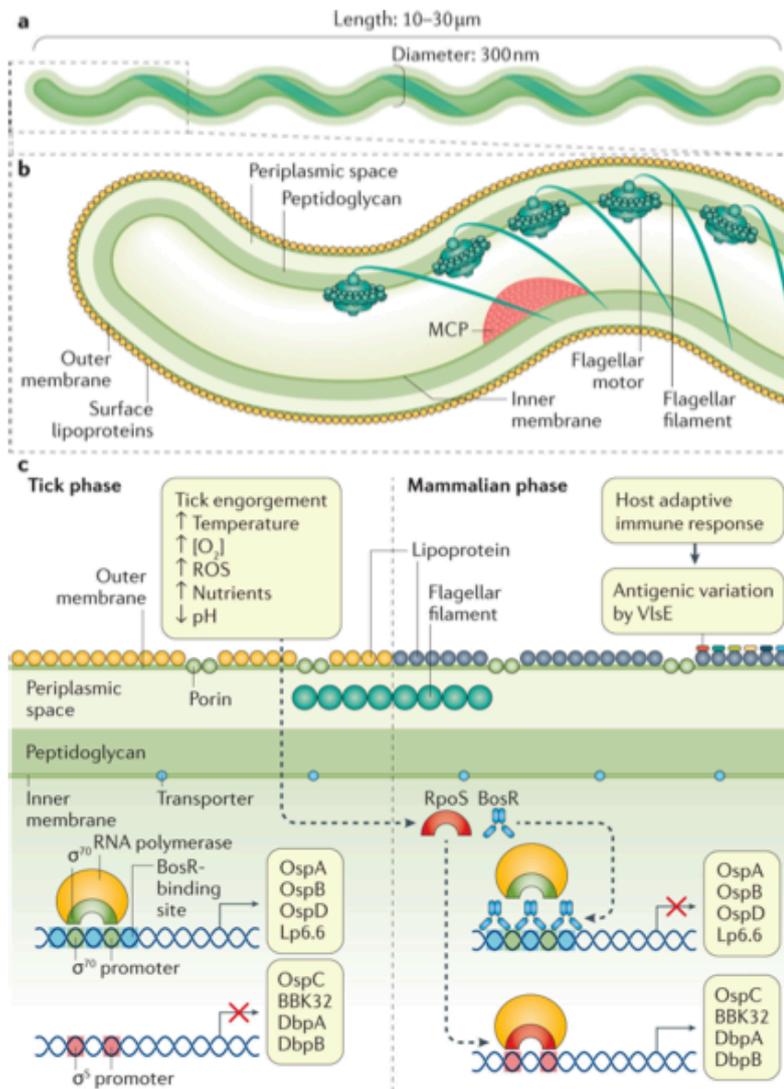


Figure 15 : Morphologie et architecture cellulaire de *Borrelia burgdorferi*. Reproduit de Lyme borreliosis (15).

V. PRISE EN CHARGE

A. Aspects cliniques

Une fois *Borrelia* inoculée au niveau de la morsure, la Borréliose de Lyme évolue en trois phases.

Elle se manifeste initialement par une lésion cutanée qui se développe à partir du lieu de la morsure : l'érythème chronique migrant de Lipschutz. Celui-ci n'est pas systématique et disparaît spontanément en quelques jours. Il s'agit de la forme localisée précoce.

Les formes disséminées précoces apparaissent suite à la dissémination hémotogène des spirochètes vers les organes de l'hôte pouvant déclencher des symptômes cliniques observables quelques semaines après la morsure. Ces symptômes peuvent eux aussi disparaître spontanément en l'absence de traitement.

Plus tardivement, souvent après quelques années, des symptômes chroniques peuvent se manifester définissant les formes disséminées tardives.

1. La forme localisée précoce

Anciennement appelée phase primaire, elle se manifeste par l'érythème migrant qui en est le signe pathognomonique.

Il apparaît quelques jours à un mois après la morsure (3 à 30 jours). Il s'agit d'une macule ou papule rouge peu inflammatoire centrée par la morsure. L'EM évolue de façon centrifuge et peut mesurer jusqu'à 20-30 centimètres de diamètre. Il est arrondi ou ovalaire avec une périphérie plus rouge et inflammatoire lieu d'activité des spirochètes.

Les lésions surviennent aux endroits où les tiques se nourrissent : les jambes, les organes génitaux masculins, les seins, les plis, les fesses (30).

2. Les formes disséminées précoces

Les manifestations sont principalement neurologiques et rhumatologiques mais peuvent aussi intéresser la peau (érythème migrant multiple, lymphocytome borrélien) le cœur, les yeux. *B. afzelii* peut persister au niveau des sites cutanés. *B. garinii* est quant à lui plutôt neurotrophe (15).

a. Symptômes articulaires et musculaires

Les arthrites sont plus fréquentes aux États-Unis (31) et y serait même le symptôme le plus représenté (32). Elles se manifestent sous forme de mono ou oligoarthrite des grosses articulations, le plus fréquemment au genou. Des myalgies ont été observées aux États-Unis ou en Slovénie pouvant expliquer des élévations de créatine phosphokinase. De rares cas de myosite ont été observés lors de différentes études (31).

b. Symptômes neurologiques

Les manifestations neurologiques ont une incidence de 0,6 cas/100 000 en France. Ces manifestations sont multiples. La méningoradiculite est le tableau le plus fréquent représentant 67% à 85% des neuroborrélioses. Les méningites sont plus rares et représentent 2

à 5% des atteintes neurologiques touchant plus fréquemment les enfants. Les myélites représentent 4 à 5% des cas. Les encéphalites aiguës représentent 0,5% à 8% des atteintes neurologiques s'accompagnant de céphalées dans 66% des cas (33).

c. Symptômes cardiaques

Les manifestations cardiaques sont rares aussi bien en Europe qu'aux États-Unis. Elles surviennent chez 0,3-4% des adultes européens non traités et chez 1,5-10% des adultes américains (34). Les symptômes sont multiples mais les plus fréquents sont les troubles de la conduction AV. Il est fréquent d'observer une péricardite en Europe, 23% des patients en seraient atteints contre 2-5% aux États-Unis. On peut observer des myocardites, de l'ordre de 10% aux États-Unis et de 0,4-4% en Europe chez les adultes non traités. Elles sont peu sévères, transitoires et spontanément résolutive. Plus rarement surviennent endocardites, lésions valvulaires, pancardites, cardiomyopathies dilatées (35).

d. Symptômes cutanés

Il existe des formes d'érythème migrant à lésions multiples. Elles sont peu fréquentes et surviennent dans 5-6% des cas aux États-Unis contre 3-4% en Europe (19). Il existe une particularité en Europe, due à *B. afzelii* : le lymphocytome borrélien. Il est plus fréquent chez les enfants, il s'agit d'un nodule ou d'une plaque ferme rouge/brun/bleu mesurant 1 à 5 centimètres localisé typiquement sur le lobule de l'oreille, ou le scrotum chez l'enfant et l'aréole mammaire chez l'adulte mais peut se voir sur le tronc et la face (30,36).

3. Les formes disséminées tardives

Anciennement appelée phase tertiaire, elle survient au moins six mois après une morsure de tique non traitée.

a. Symptômes articulaires

Des ostéoarthropathies peuvent survenir à proximité des lésions d'ACA (31).

« L'arthrite de Lyme » survient préférentiellement aux États-Unis, elle est très rare en Europe. Les signes inflammatoires apparaissent par intermittence, s'espaçant avec le temps, les douleurs modérées contrastant avec l'aspect inflammatoire majeur de l'arthrite (15). Il s'agit le plus souvent d'une mono-arthrite qui intéresse le genou mais plus globalement les « grosses » articulations (épaule, coude, cheville) (31,32). L'évolution est favorable sous antibiotique (19).

b. Symptômes cutanés

L'ACA survient en Europe et reste exceptionnelle aux États-Unis. Elle touche préférentiellement les femmes adultes et rarement les enfants. Elle apparaît 6 mois à 8 ans après la morsure. Elle est principalement due à *B. afzelii* mais peut être causée par *B. garinii* ou les *B. burgdorferi* européennes. Elle débute par une phase inflammatoire qui peut évoluer en l'absence de traitement en une phase atrophique (15).

La phase inflammatoire est caractérisée par un érythème bleu violacé associé à un œdème prédominant aux extrémités et en regard des surfaces articulaires : dos du pied ou de la main, sur le genoux, les cuisses et les fesses.

La phase atrophique est définitive et les traitements ne pourront modifier son aspect. L'épiderme est fin, aminci et ressemble à du « papier cigarette » laissant apparaître le réseau veineux sous-jacent.

La peau peut être hypo ou hyperpigmentée, prurigineuse, douloureuse, squameuse et être accompagnée de paresthésies.

D'autres lésions peuvent y être associées comme les nodules fibrotiques, érythémateux ou bleutés au voisinage des articulations (30).

c. Symptômes neurologiques

Ils sont rares et représentés par trois grandes classes : les encéphalomyélites chroniques, les neuropathies périphériques et les troubles cognitifs (33). L'évolution des troubles neurologiques est favorable sous traitement en quelques semaines ou mois (88% à 12 mois et 95% en 33 mois) (19).

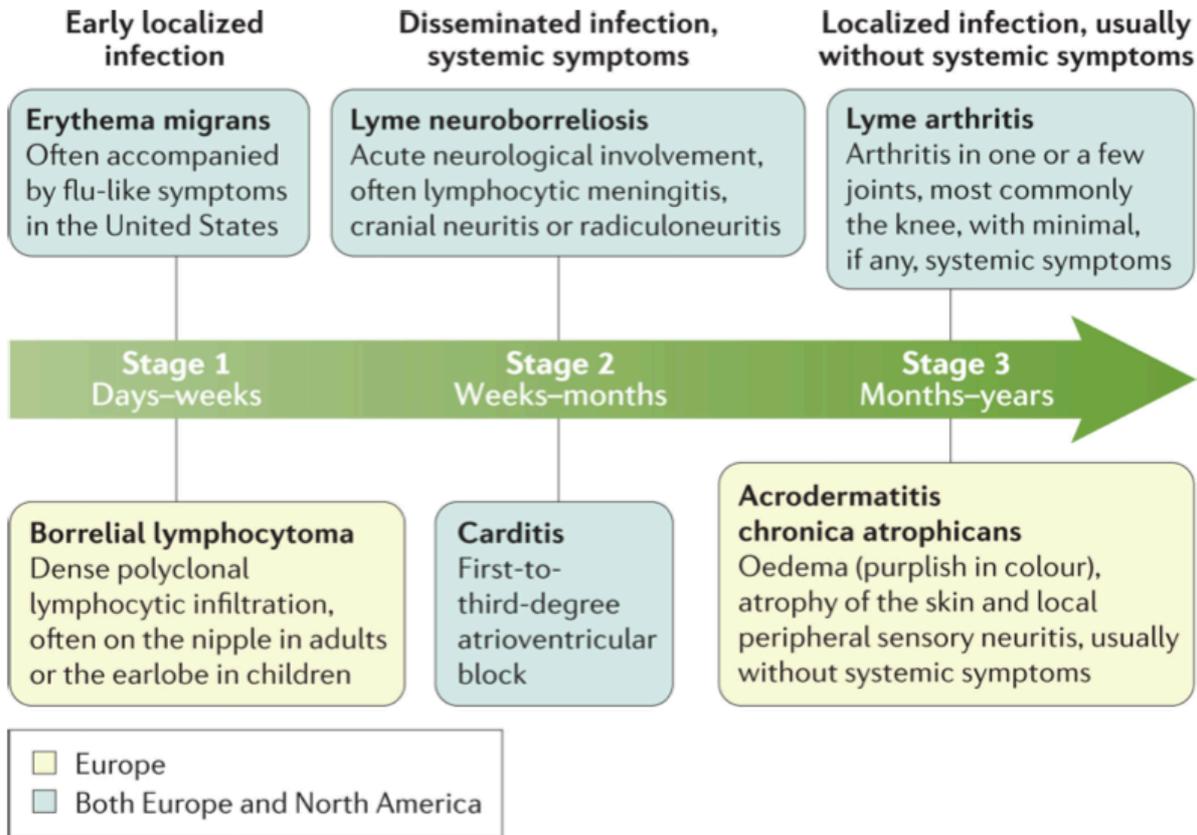


Figure 6. The stages and most common clinical features of Lyme borreliosis

Figure 16 : Les étapes et les caractéristiques cliniques les plus communes de la borréliose de Lyme d’après Steere et al. (15).

B. Diagnostic biologique

Suite à une morsure de tique infectante, une séroconversion sera observée dans 95% des cas, souvent en l’absence de symptômes. C’est la raison pour laquelle le diagnostic de ML ne se fait pas uniquement avec la sérologie mais en association avec les manifestations cliniques et les données épidémiologiques (37).

Il existe deux types de technique biologique résumés dans la figure 17 :

- Le diagnostic biologique direct qui a pour but de mettre en évidence la bactérie ou son ADN.
- Le diagnostic biologique indirect qui n’est autre que la sérologie (37).

1. Diagnostic biologique direct

L'examen au microscope est réalisé à partir d'une biopsie cutanée ou d'un prélèvement liquidien (articulaire/LCS). Il a une spécificité modérée. Sa sensibilité est médiocre car les spirochètes sont rares et en très faible quantité dans les tissus ou liquides de ponction (26).

La technique par amplification génique utilise la PCR, elle à l'avantage de pouvoir typer l'espèce pathogène. Elle présente une sensibilité moyenne sur les lésions cutanées (EM et ACA : 50 à 80%) et sur la synovie (60-80%). A contrario, sa sensibilité est médiocre dans le LCS (< 10 à 30% sauf dans les premières semaines de la neuroborréliose) et quasi nulle dans le sang (38).

2. Diagnostic biologique indirect

La sérologie met en évidence les anticorps de l'hôte dirigés contre des antigènes de *B. burgdorferi* *sl.*

Cette sérologie est réalisée en 2 temps : d'abord le test ELISA « de dépistage » dont la sensibilité est maximale au dépend de la spécificité, puis en cas de résultat positif ou douteux, le Western Blot ou immuno-empreinte, dont la spécificité est meilleure.

En effet, il existe des réactions croisées avec d'autres pathogènes et pathologies dysimmunitaires à l'origine de faux positifs (38). L'insuffisance de standardisation des tests vis à vis du choix des antigènes a des répercussions sur l'interprétation des immunoblots qui ne sont pas non plus standardisés. Les différents tests ne sont donc pas comparables, et les résultats ne sont pas garantis (37).

Diagnostic biologique direct		
L'objectif est de mettre en évidence la présence de la bactérie ou de son ADN spécifique		
<p style="text-align: center;">Examen direct</p> <p>La bactérie en culture est observée au microscope à fond noir à partir d'un prélèvement (biopsie cutanée par exemple). La principale difficulté réside dans la rareté des spirochètes et leur localisation intra-tissulaire nécessitant souvent plusieurs semaines de culture pour se positiver. Pratiqué directement sur un prélèvement, l'examen direct n'est qu'exceptionnellement positif.</p> <div style="text-align: center;">  <p><i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> Source : CDC.</p> </div>	<p style="text-align: center;">Mise en culture de <i>Borrelia</i></p> <p>La mise en culture reste la méthode de référence (spécificité 100%). Cependant, elle est réservée à quelques laboratoires spécialisés (comme le Centre national de référence). La culture est lente (deux à huit semaines). Il s'agit d'une technique peu sensible (10 à 50% selon le stade clinique).</p> <p style="text-align: center;">Recherche directe par amplification génique (PCR)</p> <p>Plutôt utilisée en milieu hospitalier, elle présente une bonne sensibilité sur les lésions cutanées et sur le liquide synovial (60 à 90%), mais une sensibilité faible dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (<10% à 40%). Une PCR positive ne traduit pas nécessairement une infection active.</p>	
Diagnostic biologique indirect		
L'objectif est de mettre en évidence la réponse de l'organisme à l'infection par la détection d'anticorps spécifiques dans le sang (IgG et IgM)		
<p style="text-align: center;">Test ELISA (première intention)</p> <p>Le principe des tests ELISA repose sur la fixation d'antigènes spécifiques dans des microcupules avec lesquels réagissent les anticorps présents chez le patient (IgG, IgM ou anticorps totaux).</p>	<div style="text-align: center;">  <p><i>En cas de sérologie positive ou douteuse</i></p> </div>	<p style="text-align: center;">Test Western blot (confirmation)</p> <p>Le principe est basé sur la séparation des antigènes de <i>Borrelia</i> sur gel de polyacrylamide et leur transfert sur une membrane, sur laquelle réagissent les anticorps présents chez le patient.</p>

Figure 17 : Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme – BEH Juin 2018.

3. Limites et interprétations des tests sérologiques.

La production d'anticorps est décalée par rapport à l'apparition des premiers symptômes. Cela explique qu'au stade d'EM, 50% des patients ont une sérologie négative et qu'elle n'a donc pas d'intérêt (38).

Une sérologie positive traduit uniquement un contact avec *Borrelia* mais ne permet pas d'affirmer un processus infectieux évolutif. Elle peut aussi signifier une cicatrice sérologique notamment chez des patients fréquemment exposés. Les anticorps peuvent persister des années dans l'organisme même après traitement. Cependant ils ne garantissent pas une protection face à une nouvelle infection à *B. burgdorferi* *sl* (37).

Les cas où la sérologie de Lyme n'est pas indiquée sont les suivants :

- Érythème migrant
- Morsure de tique sans signes cliniques
- Symptômes non spécifiques isolés : asthénie, arthralgies diffuses, myalgies
- Patients asymptomatiques
- Contrôle après traitement.

C. Traitement

L'objectif du traitement antibiotique est l'éradication des *Borrelia*. Il ne s'agit en aucun cas de s'assurer de la négativation de la sérologie mais bien de la disparition des symptômes cliniques.

Les molécules ayant démontré une efficacité appartiennent à 3 classes (19) :

- Les β -lactamines : pénicilline G, phénoxyéthylpénicilline, amoxicilline, céfuroxime-axétil, ceftriaxone.
- Les cyclines : tétracyclines, doxycycline, minocycline.
- Les macrolides : azythromycine, érythromycine, roxithromycine.

1. La forme localisée précoce

La HAS recommande d'utiliser l'amoxicilline ou la doxycycline pendant 14 jours. En cas d'allergie, il convient d'utiliser l'azithromycine pendant 7 jours (19).

Chez l'enfant de moins de huit ans et la femme enceinte au delà du premier trimestre, la doxycycline est contre-indiquée (risque de coloration des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire) raison pour laquelle l'HAS recommande d'utiliser l'amoxicilline pendant 14 jours. En cas d'allergie il convient aussi d'utiliser l'azithromycine (19).

2. Les formes disséminées

Hormis les formes cutanées dans lesquelles il est possible d'utiliser l'amoxicilline, les deux molécules de référence dans les formes disséminées précoces et tardives sont la doxycycline et la ceftriaxone. Les durées de traitement sont globalement de 21 jours dans les formes précoces (28 jours pour les atteintes articulaires) et de 28 jours dans les formes tardives (19).

VI. PRÉVENTION

A. Prévention primaire

Cette phase préventive survient avant le contact avec la tique. Il convient d'informer la population sur le risque de transmission, la description du vecteur et les symptômes évocateurs. Il faut sensibiliser les populations sur les mesures de protection, l'auto-examen après exposition dans une zone à risque et si besoin la technique de retrait de la tique.

La protection mécanique repose sur le port de vêtements longs, de chaussettes voire de guêtres de gants et même de chapeaux.

La protection chimique a recours à des répulsifs de synthèse ou des extraits de plantes. Ces substances largement répandues dans la lutte contre le moustique sont peu utilisées contre les tiques.

Parmi les répulsifs de synthèse il existe :

- Le DEET (N,N,-diethyl-m-toluamide) qui est le plus ancien, le plus utilisé et qui serait le plus efficace. Mais c'est aussi le plus irritant, il altère le plastique et les fibres synthétiques (39). L'efficacité de ce répulsif, à une concentration de 30%, est de 80 à 100% pendant 2 à 5 heures. Les complications sévères mais rares sont neurologiques (encéphalopathies, crises comitiales), doses dépendantes et surviennent principalement chez les enfants. Il est aussi rapporté des irritations cutanées dose dépendantes. Il est recommandé de l'utiliser à une concentration inférieure à 30% pour l'enfant de moins de 12 ans et la femme enceinte. Il peut être utilisé à des concentrations plus élevées chez l'enfant de plus de 2 ans et la femme enceinte en cas de fort risque de maladie vectorielle (19).

- Des molécules plus récentes et moins toxiques peuvent être utilisées telles que l'IR 35/35 (N-acétyl-N-butyl- β -alaninate d'éthyle) et le KBR 3023 (picaridine). La picaridine est la molécule la plus utilisée en Europe (39). L'IR 35/35 s'utilise à des concentrations inférieures à 25% chez la femme enceinte et les enfants de moins de 2 ans. La picaridine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans et doit être utilisé à une concentration inférieure à 25% chez la femmes enceinte (19).

Parmi les répulsifs cutanés naturels, le PMD (P-menthane-3,8-diol) semble efficace, sans contrainte d'âge mais a fait l'objet de peu d'études sur sa toxicité potentielle. C'est un irritant cutané et oculaire, il est contre-indiqué chez la femme enceinte (19).

Les huiles essentielles sont non recommandées car très volatiles avec un effet répulsif limité dans le temps (20 minutes à une heure). Les chaussettes imprégnées de répulsif ou les bracelets répulsifs ne sont pas recommandés car leurs efficacités n'ont pas été évaluées (39).

Il est aussi possible d'imprégner ses habits de perméthrine. Son effet répulsif persiste six mois, et son efficacité varie entre 70 et 100%, il est toxique pour la peau (19).

Malgré toutes ces mesures, des études ont montré que les individus sont peu enclins à la prévention. Aux États-Unis, 48% des personnes interrogées utilisent un vêtement protecteur

dont un pantalon pour 77% d'entre eux. 38% ont recours à un répulsif, majoritairement le DEET (57%) et 2% la perméthrine. 68% avouent s'examiner après avoir fréquenté une zone à risque dont 52% estiment l'avoir fait correctement (totalité du corps et le cuir chevelu) (40). Aux Pays-Bas (41), 30 % utilisent un vêtement protecteur, 6% un répulsif et 32% vérifient leur peau au décours. Enfin, en Alsace (42) 27% portent pantalons et manches longues, 39% utilisent des chaussures de randonnée ou des baskets et 19% s'examinent après une balade en forêt.

Il existe deux vaccins, l'Encepur® et le Ticovac®, protégeant de l'encéphalite à tique. Le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH), à travers son Hors-série du mois de Mai 2018 sur les recommandations sanitaires aux voyageurs, conseille une vaccination lors de séjours en zone endémique d'Europe centrale, orientale et septentrionale, du nord de l'Asie centrale, du nord de la Chine et du nord du Japon du printemps à l'automne (43). Ces recommandations s'appuient sur l'avis du HCSP émis en 2009 concernant le recours à l'Encepur® (44).

B. Prévention secondaire

1. Risque de maladie de Lyme après morsure

Les études européennes révèlent que le risque de développer une maladie de Lyme après morsure de tique est de l'ordre de 1 à 5,2% selon le taux d'infestation des tiques. Il s'élève à 9% si on prend en compte la séroconversion (45–50). Aux États-Unis, une étude l'a estimé à 3,2% (51).

La grande majorité (95%) des infections à *Borrelia* évolue sur un mode abortif, entraînant la production d'anticorps spécifiques détectables par sérologie, sans la survenue du moindre symptôme (38,52).

Le risque de transmission de *B. burgdorferi* est probablement corrélé à la durée d'attachement de la tique mais peu de publications ont permis de préciser cette association. Une étude américaine publiée en 1987 montrait que des rongeurs mordus par des tiques *I. scapularis* infestées par *B. burgdorferi* ss avaient un risque minime d'être infectés dans les 24 premières heures et maximal dès 48-72 heures (53).

Dans une étude néerlandaise incluant prospectivement les patients consultant leur médecin généraliste pour un EM, la durée d'attachement de la tique était < 24h dans 55% des cas (45).

Le vecteur (*I. ricinus*, *I. scapularis*) et l'espèce bactérienne (*B. afzelii* ou *garii* en Europe, *B. burgdorferi* ss aux États-Unis) déterminent probablement la durée nécessaire d'attachement de la tique avant l'infection.

La zone géographique de survenue de la morsure détermine aussi le risque de ML du fait des disparités régionales dans le taux d'infestation des tiques (54).

2. Auto-inspection et retrait de la tique

Afin de retirer la ou les tique(s) il s'agit dans un premier temps d'examiner minutieusement son corps au retour d'une zone à risque. En effet, la stase majoritairement en cause est la nymphe. Elle mesure quelques millimètres et passe facilement inaperçue. Les tiques se logent principalement en regard des aisselles, des plis du genou, des zones génitales, du nombril et du cuir chevelu. De plus, le caractère indolore et non prurigineux de la morsure, la font souvent passer inaperçue.

Afin de retirer la ou les tique(s) présente(s) sur le corps, plusieurs techniques ont été évaluées et sont réparties en deux groupes : méthodes mécaniques et méthodes physico-chimiques.

Ces dernières peuvent être divisées en 3 groupes :

- Le recours à la chaleur avec les risques de brûlures que cela comporte. En outre un objet chaud pourrait faire exploser et/ou régurgiter la tique augmentant le risque de transmission de pathogènes (55,56).
- L'utilisation de produits chimiques (alcool à 70%, essence, vaseline, vernis à ongle) afin d'asphyxier la tique. Elle ne respire cependant que trois à quinze fois par heure au cours du repas, limitant l'effet escompté (55). Cette méthode provoquerait aussi une régurgitation.
- L'injection d'anesthésiques locaux ou d'épinéphrine, qui n'est pas recommandée (57).

Les méthodes mécaniques consistent à retirer la tique au niveau buccal avec un outil, limitant les risques de régurgitations et les effets indésirables des méthodes chimiques.

Parmi les différents outils utilisés (lasso, pince, carte, refroidissement, tire-tique, stylo pince) la pince ou le tire tique sont les plus efficaces (58–60).

Il semble acquis que les méthodes mécaniques sont supérieures aux méthodes chimiques (55,57).

Ainsi, l'HAS recommande de retirer la tique avec un tire-tique, par rotation-traction perpendiculairement à la peau. Il est conseillé de désinfecter le site de la morsure après ablation et d'effectuer une surveillance (19).

3. *Antibioprophylaxie*

a. Recommandations des sociétés savantes

Le recours à l'antibioprophylaxie dans un contexte de morsure de tique asymptomatique, fait l'objet de nombreux débats.

La conférence de consensus de la SPILF en 2006 (61) ne recommande pas la pratique systématique de l'antibioprophylaxie après morsure de tique, mais laisse une grande latitude au clinicien, puisque celle-ci peut-être discutée au cas par cas « dans des situations à haut risque de contamination ». Deux schémas thérapeutiques sont proposés : une monodose de doxycycline à 200 mg ou 10 à 14 jours d'amoxicilline à 3g par jour. Les recommandations édités par la HAS en 2018 proposent une abstention thérapeutique quelque soit la situation (19).

Pour l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), depuis 2006, l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée. Elle peut être envisagée en présence d'*I. scapularis*, d'attachement supérieur à 36h, d'engorgement important. Le traitement préconisé est la doxycycline 200mg en prise unique (62).

La British Infection Association, en 2011, ne recommandait pas d'antibioprophylaxie sauf en cas d'immunodépression. Elle préconisait une monodose de 200mg de doxycycline chez l'adulte et de 4mg/kg chez l'enfant de plus de 12 ans (63).

L'European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) n'avait pas émis de recommandations en 2011 (64).

b. Données de la littérature

Une étude américaine, randomisée contre placebo, publiée en 2001, a montré que l'administration d'une dose unique de 200 mg de doxycycline diminue le risque de survenue d'un EM de 3,2% à 0,4% (51). Dans ce travail réalisé dans un comté de l'état de New-York enregistrant un taux d'infestation des tiques par *B. burgdorferi* supérieur à 20%, l'antibiothérapie devait être débutée dans les 72h suivant une morsure par une tique *I. scapularis* « certifiée » par une entomologiste. Il y a eu plus d'effets indésirables (nausée, rash cutané, allergie) dans le groupe doxycycline (30%) que le groupe placebo (11%).

Une seconde étude randomisée, en double aveugle, contre placebo et multicentrique a été menée en Allemagne et en Autriche entre 2011 et 2012 (65). Il s'agissait d'évaluer l'efficacité du traitement local par azithromycine 2 fois par jour pendant 3 jours à l'endroit de la morsure.

L'étude a été stoppée lors de l'analyse intermédiaire pour futilité, 2% des patients dans chaque bras ayant présenté l'événement d'intérêt : séroconversion asymptomatique ou érythème migrant.

Enfin, une méta-analyse de 4 études américaines a été réalisée en 2010 (66). Les 4 essais contre placebo avaient été effectués dans des zones à forte incidence de Lyme. Les résultats de la méta-analyse étaient en faveur d'une antibioprophylaxie, mais il fallait traiter 50 patients pour prévenir un cas. De plus, la prophylaxie était associée à des effets indésirables.

c. Populations et situations particulières

I. Femme enceinte

Tout comme le *Treponema pallidum*, *B. burgdorferi* est un spirochète. Dans le cas de la syphilis, le passage transplacentaire a lieu vers le quatrième mois et entraîne des atteintes multi-organiques pouvant entraîner une fausse couche spontanée précoce, une mort fœtale in utero ou un accouchement prématuré (67). Il semble donc intéressant d'évaluer les risques fœtaux d'une borréliose chez la femme enceinte.

Il existe des cas documentés de femmes ayant eu des issues de grossesse défavorables. Une patiente piquée et non traitée a accouché d'un fœtus mort né à terme pour lequel l'autopsie a révélé une malformation du septum ventriculaire ainsi que des spirochètes au niveau cérébral, dans le cœur, les glandes surrénales et le placenta (68). Une autre patiente a été traitée par de la pénicilline 3 fois par jour pendant une semaine. Elle a accouché à terme mais le nouveau né est mort après 23 heures de vie d'une détresse respiratoire. L'autopsie a mis en évidence des plages hémorragiques sous tentorielles et de la faux du cerveau (69). Les deux femmes avaient été piquées au premier trimestre.

Une étude publiée en 2010 a trouvé une association statistiquement significative entre la borréliose de Lyme non traitée et une issue défavorable de grossesse. Cependant les placentas et les nouveau-nés n'ont pas été analysés empêchant de faire le lien entre anomalies de grossesse et infection fœtale ou placentaire par le spirochète (70).

De nombreuses publications soulignent l'absence d'étude clinique, sérologique ou épidémiologique confirmant le lien de causalité entre le BL et une issue défavorable de la grossesse. Il n'existe par ailleurs pas de cas documenté de transmission par le lait maternel (71)(72).

Pour l'HAS, aucun risque infectieux supplémentaire que chez l'adulte n'a été démontré chez la femme enceinte. Il n'existe pas de recommandation spécifique mais un avis spécialisé peut être demandé (19).

II. Population pédiatrique

Les enfants sont particulièrement exposés à la morsure de tique, et l'incidence de la ML est plus élevée dans cette population. La doxycycline est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans. L'expérience clinique et les essais thérapeutiques publiés rendent compte de l'excellent pronostic de la maladie dans cette tranche d'âge sous réserve d'un traitement approprié (73) (74,75).

L'HAS ne propose pas d'antibioprophylaxie après une morsure de tique chez l'enfant (19).

III. Patients immunodéprimés

Concernant les patients immunodéprimés, une étude rétrospective chez 33 patients, publiée en 2006 s'est intéressée à l'impact de l'immunodépression sur l'évolution d'un érythème migrant. Elle n'a pas montré de différence en terme de présentation clinique, de production d'anticorps et de réponse thérapeutique (76).

L'HAS n'a pas émis de recommandation particulière chez les immunodéprimés mordus par une tique (19).

IV. Zone de forte endémie de la maladie de Lyme

Il existe une corrélation entre la densité des tiques à la stase nymphale, leur degré d'infestation par *B. burgdorferi* et l'incidence de la ML dans un lieu donné. Le principal essai randomisé contre placebo retrouvant un bénéfice de l'antibioprophylaxie a été réalisé dans une zone où le taux d'infestation des tiques dépassait 20 % (51). La SPILF estimait en 2006 (grade C) que l'antibioprophylaxie pouvait être discutée en zone d'endémie en fonction d'un rapport bénéfice/risque individuel (61) sans préciser quelle était la définition d'une telle zone. L' HAS n'en fait pas mention dans ses nouvelles recommandations (19).

V. Morsures multiples

En 2018, une revue de la littérature a comparé les études expérimentales sur rongeur s'intéressant au risque d'infection selon la durée d'attachement d'une ou plusieurs tiques simultanément. En cas de morsures multiples, le risque de transmission semblait accru et la

durée d'attachement nécessaire plus courte (77). Pour la SPILF (61), ce critère de morsures multiples devait faire considérer le recours à l'antibioprophylaxie. L' HAS ne le mentionne pas dans ses dernières recommandations (19).

VI. Antécédent de maladie de Lyme

Peu de données sont disponibles sur le sujet. Dans une étude européenne, prospective, qui évaluait le risque de développer une ML après morsure de tique en Suède et sur les îles Åland, il n'a pas été démontré que les patients aux antécédents de ML étaient plus à risque (46). Un antécédent de ML ne constitue pas dans les recommandations de la SPILF (61) et la HAS (19) une indication à l'antibioprophylaxie après morsure de tique.

CHAPITRE 2 : LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE FACE À UNE MORSURE DE TIQUE : ENQUÊTE DE PRATIQUE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE NOUVELLE AQUITAINE.

I. QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La question de recherche de notre enquête était la suivante : Les médecins généralistes (MG) prescrivent-ils une antibioprophylaxie visant à prévenir la survenue d'une borréliose de Lyme aux patients asymptomatiques se présentant en consultation suite à une morsure ?

Nous avons émis l'hypothèse que l'antibioprophylaxie de la ML après une morsure, était une pratique courante motivée par de nombreux paramètres.

L'objectif principal était d'évaluer le recours à l'antibioprophylaxie par les MG libéraux confrontés à un patient asymptomatique récemment mordu par une tique.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les éléments déclencheurs de la prescription, d'estimer la fréquence de la prescription d'une sérologie de Lyme et de mettre en évidence le schéma thérapeutique préférentiel.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Type d'étude

Notre étude est une enquête de pratique déclarative par questionnaire. Elle est rétrospective, descriptive, quantitative et observationnelle.

B. Population étudiée

La population étudiée lors de cette enquête incluait les MG libéraux de la région Nouvelle-Aquitaine, inscrits aux différents Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins (CDOM) constitutifs de la région.

C. Période d'étude

La période d'étude et donc l'accès au questionnaire était rendu possible du 25 Janvier 2018 au 31 Août 2018 inclus.

D. Recueil des données

1. Élaboration du questionnaire

Le questionnaire a été conçu en collaboration avec mon directeur de thèse, le Dr. Desclaux, Praticien Hospitalier dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Pr. Neau à l'hôpital Pellegrin, au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Afin d'optimiser la participation des MG, nous avons choisi de réaliser un questionnaire court de neuf questions. Ce dernier était centré sur une problématique principale : l'antibioprophylaxie.

Une première partie était dédiée aux données socio-démographiques des participants. Ainsi était demandé :

- Le sexe.
- L'âge
- Le département d'exercice.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés :

- Au nombre de consultation, au cours des douze derniers mois, dont le motif était une morsure de tique.
- Au recours à une antibioprophylaxie dans le cadre d'une morsure de tique asymptomatique.
- Aux éléments déclencheurs dans la décision d'initier une antibioprophylaxie.
- Au type d'antibiothérapie choisie.
- Au schéma posologique.

La troisième et dernière partie avait pour but d'estimer la fréquence de la prescription d'une sérologie sanguine de Lyme en cas de morsure asymptomatique.

2. Recrutement des praticiens

Afin de recruter les MG de Nouvelle-Aquitaine, j'ai contacté les douze CDOM de la région, pour savoir quel soutien logistique ils pouvaient nous apporter.

- Sept CDOM ont accepté de diffuser le questionnaire via mailing list. Aucune relance ultérieure n'était possible. Il s'agissait de la Charente, la Creuse, les Deux-Sèvres, la Dordogne, la Gironde, le Lot-et-Garonne et la Vienne. Dans les Deux-Sèvres, parmi les 296 médecins inscrits au conseil de l'ordre, 259 acceptent de faire partie de la liste de diffusion. Dans la Vienne, sur les 721 médecins, seuls 50 ont donné leur accord pour être intégrés à la liste de diffusion.

- Trois CDOM ont affiché le questionnaire sur leur site en mentionnant le lien pour y répondre. Il s'agissait de la Charente-Maritime, les Landes et les Pyrénées-Atlantiques.

- Concernant la Haute-Vienne et la Corrèze il a fallu que je contacte les médecins par téléphone pour savoir s'ils acceptaient que j'adresse le questionnaire par mail. S'agissant de la Corrèze, aucun listing ne m'a été fourni, j'ai téléphoné aux MG inscrits dans l'annuaire. En Haute-Vienne, le CDOM avait accepté de me transmettre les numéros de téléphone professionnels des MG.

E. Analyse des données

À la fin de la période d'accès au questionnaire, les données anonymes ont été regroupées sur un fichier Excel®. La durée de conservation de ces données était fixée à 5 mois, le temps nécessaire pour les analyser. Les statistiques ont été élaborées avec l'aide de l'Institut de Santé Publique et de Développement de Bordeaux. Des statistiques descriptives (effectifs, pourcentages) ont été utilisées. Les statistiques analytiques ont été menées avec l'aide d'un test du Chi², réalisé sur le site BiostaTGV qui utilise le logiciel de statistique R. Nous avons retenu un seuil de significativité de 5%.

F. Aspects éthiques et réglementaires

Notre étude, non interventionnelle, ne portant pas sur une recherche impliquant la personne humaine, n'entrait pas dans le cadre de la loi Jardé et ne nécessitait pas d'avis auprès d'un comité de protection des personnes.

Les médecins ont été informés de la finalité de l'étude et de l'utilisation des données. Il s'agissait de recueillir de façon anonyme l'âge, le sexe et le lieu d'exercice. Ainsi, nous avons fait une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés qui a

été jugée conforme à la méthodologie de référence MR-003. Le numéro de déclaration que nous a attribué la CNIL est le 2211103 v 0.

III. RÉSULTATS

A. Caractéristiques de la population étudiée

1. Mode de recrutement des médecins

Nous avons recueilli 402 réponses au questionnaire, diffusé entre le 25 Janvier 2018 et le 31 Août 2018 inclus. La majorité (73,4%) a participé via les mailing list, 6,2% via les sites internet des CDOM et 20,4% suite à un appel téléphonique. Les résultats sont détaillés dans le tableau VII ci dessous.

Tableau VII : Mode de recrutement des médecins généralistes.

Département	CDOM via mailing list	CDOM via leur site	Appel téléphonique	Nombre de médecins généralistes libéraux en activité inscrits au CDOM
Charente	34	0	0	278
Charente- Maritime	0	11	0	689
Corrèze	0	0	17	194
Creuse	17	0	0	82
Deux-Sèvres	31	0	0	296
Dordogne	39	0	0	342
Gironde	142	0	0	1778
Haute-Vienne	0	0	65	411
Landes	0	6	0	319
Lot-et-Garonne	3	0	0	229
Pyrénées- Atlantiques	0	8	0	723
Vienne	29	0	0	721
Total	295	25	82	6062

2. Démographie médicale

Parmi les 402 participants, la majorité d'entre eux étaient des hommes (53,2%) et avaient plus de 56 ans (34,3%). La majorité des médecins exerçait en Gironde (35,3%) et en Haute-Vienne (16,2%). Les départements ayant le moins participé étaient le Lot-et-Garonne (0,7%), les Landes (1,5%) et les Pyrénées-Atlantiques (2%). Les caractéristiques socio-démographiques sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Caractéristiques démographiques des médecins interrogés.

Démographie	Médecins généralistes n = 402 (%)
Département d'exercice	
Charente	34 (8,5)
Charente-Maritime	11 (2,7)
Corrèze	17 (4,2)
Creuse	17 (4,2)
Deux-Sèvres	31 (7,7)
Dordogne	39 (9,7)
Gironde	142 (35,3)
Haute-Vienne	65 (16,2)
Landes	6 (1,5)
Lot-et-Garonne	3 (0,7)
Pyrénées-Atlantiques	8 (2)
Vienne	29 (7,2)
Sexe	
Homme	214 (53,2)
Femme	188 (46,8)
Âge	
Moins de 35 ans	104 (25,9)
36 - 45 ans	78 (19,4)
46 - 55 ans	82 (20,4)
Plus de 56 ans	138 (34,3)

3. Consultation pour morsure de tique

Plus de la moitié des médecins ont estimé avoir vu entre 1 et 10 consultations dans les suites d'une morsure de tique. Ils étaient 35,8% à en avoir vu entre 1 et 5 et 28,6% entre 6 et 10. Les médecins n'ayant eu aucune consultation de ce type étaient 1,7%, ceux en ayant eu plus de 20 étaient 15,2%. Ces résultats apparaissent dans la figure 18.

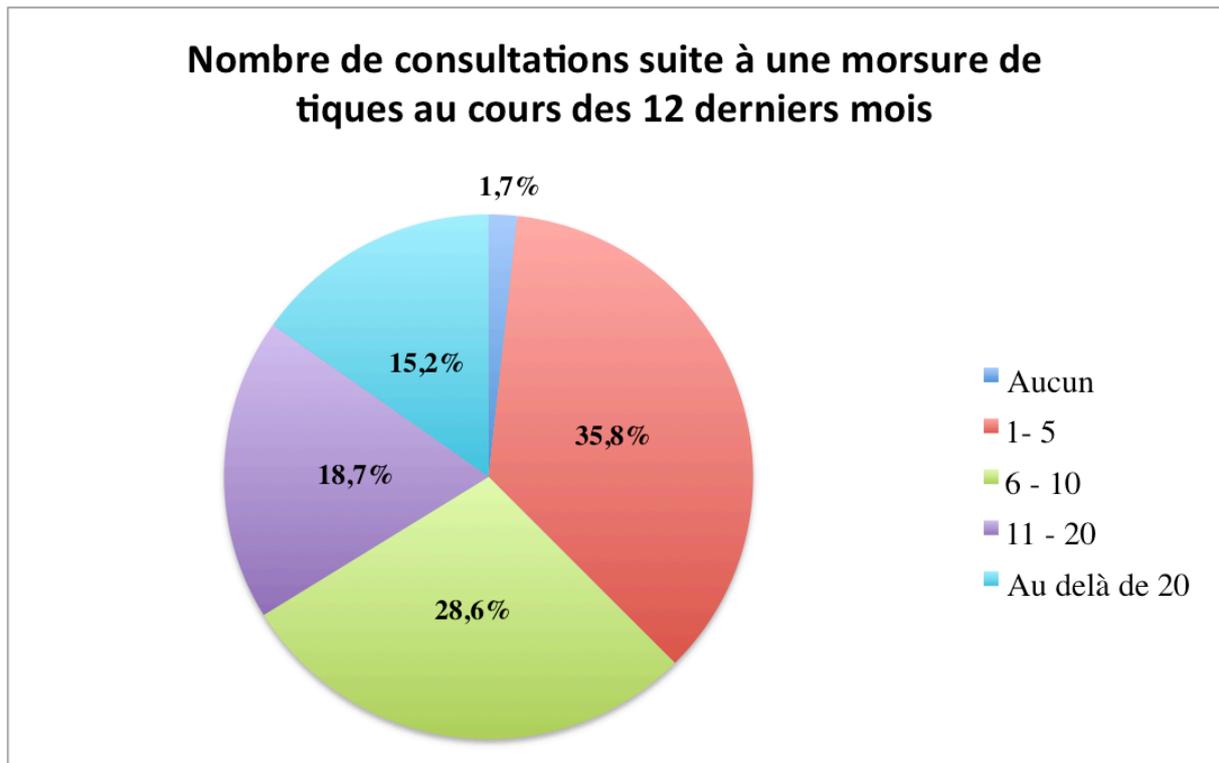


Figure 18 : Répartition du nombre de consultations suite à une morsure de tique au cours des 12 derniers mois.

B. Objectif principal : prescription d'une antibioprophylaxie

Les médecins prescrivant parfois une antibioprophylaxie étaient 59,2%. Ceux qui n'en prescrivait jamais étaient 35,8%. Enfin, les prescripteurs systématiques étaient 5%. Les résultats apparaissent dans la figure 19.

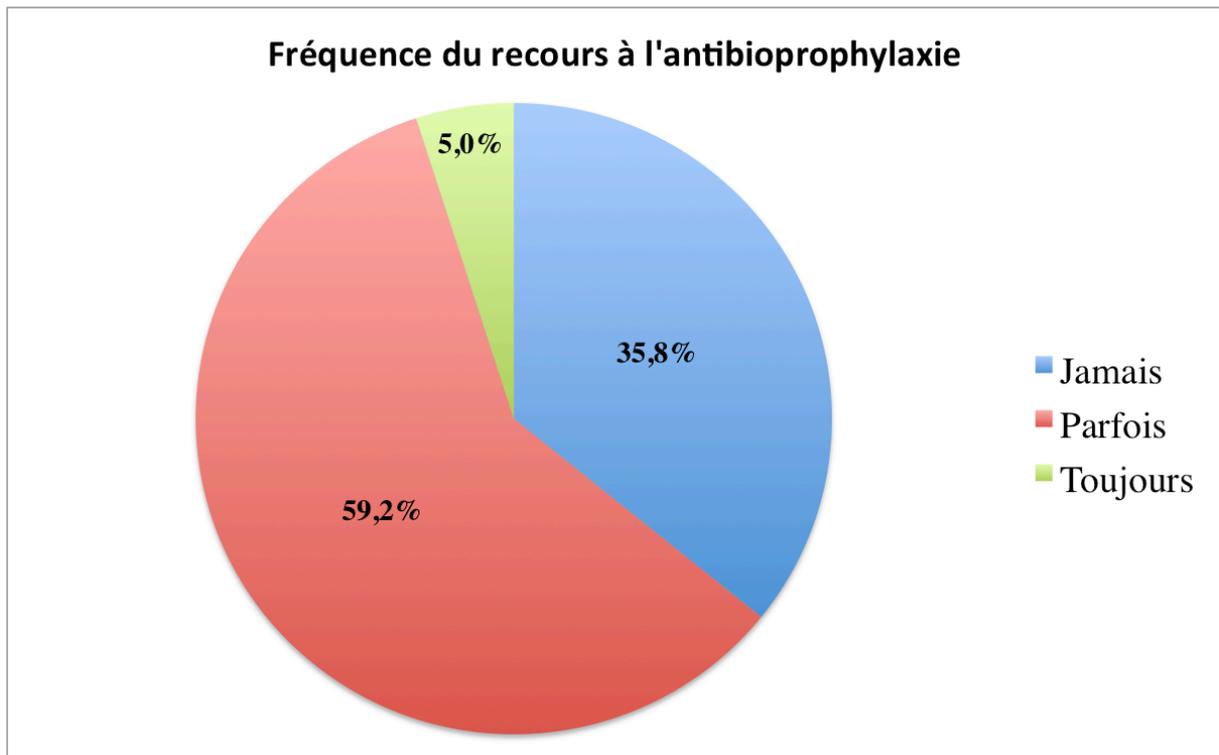


Figure 19 : Fréquence du recours à l'antibioprophylaxie.

C. Objectifs secondaires

1. Facteurs motivant la prescription d'une antibioprophylaxie

Lorsque les médecins avaient recours à une antibioprophylaxie, les trois principales indications étaient la durée d'attachement de la tique supérieure à 48h (81,1%), un(e) patient(e) immunodéprimé(e) (53,4%) et une tique gorgée de sang (50,8%). Ces résultats sont détaillés dans la figure 20.

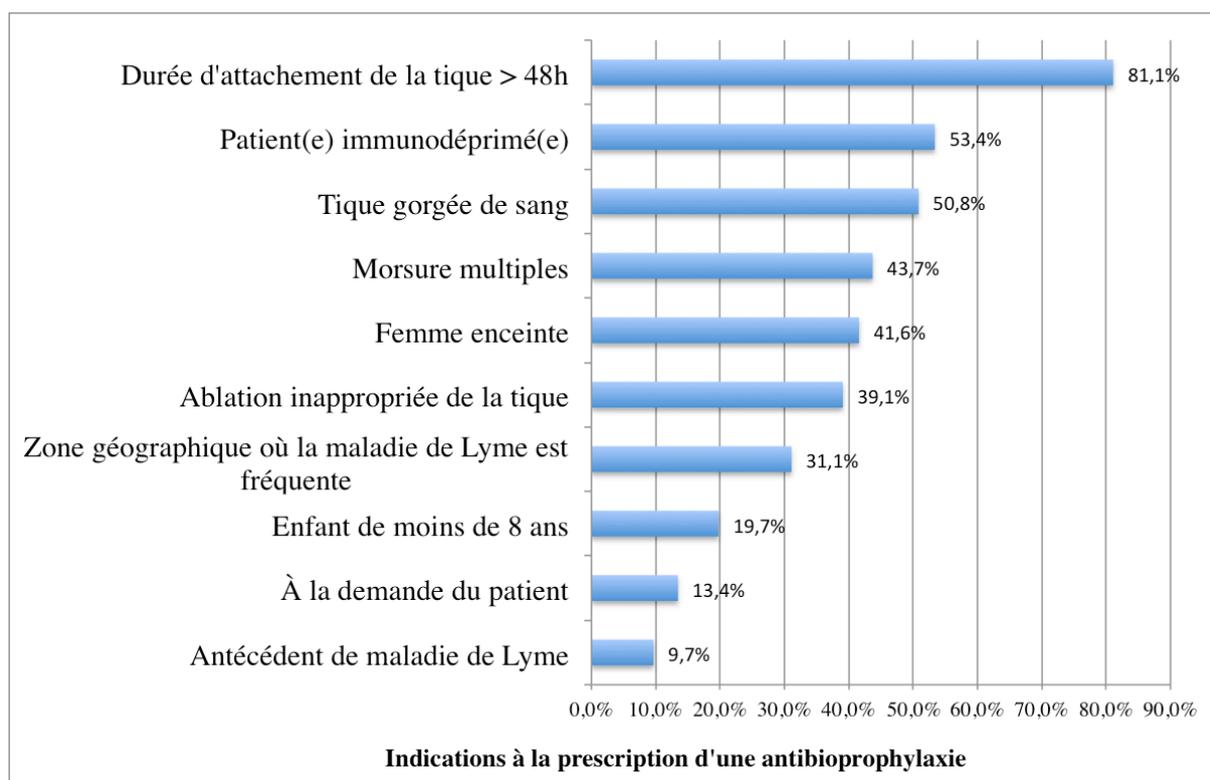


Figure 20 : Indications à la prescription d'une antibioprophylaxie parmi les 238 médecins prescrivant parfois.

2. Choix de l'antibiotique et de la durée d'administration

Les deux molécules les plus utilisées étaient l'amoxicilline (58,2%) et la doxycycline (38,7%). L'amoxicilline – acide clavulanique, l'azithromycine, la ceftriaxone et l'ofloxacine étaient exceptionnellement prescrits. Aucun médecin n'a eu recours à la cefuroxime et à la pristinamycine. Ces six molécules sont regroupées dans la catégorie « autre » de la figure 22.

Le schéma thérapeutique préférentiel des prescripteurs était l'amoxicilline pendant 14 jours (32,9%) puis la doxycycline en dose unique (30,6%). Ensuite, il s'agissait de l'amoxicilline pendant 7 jours (13,6%), puis 21 jours (10,1%). Les résultats apparaissent dans la figure 21.

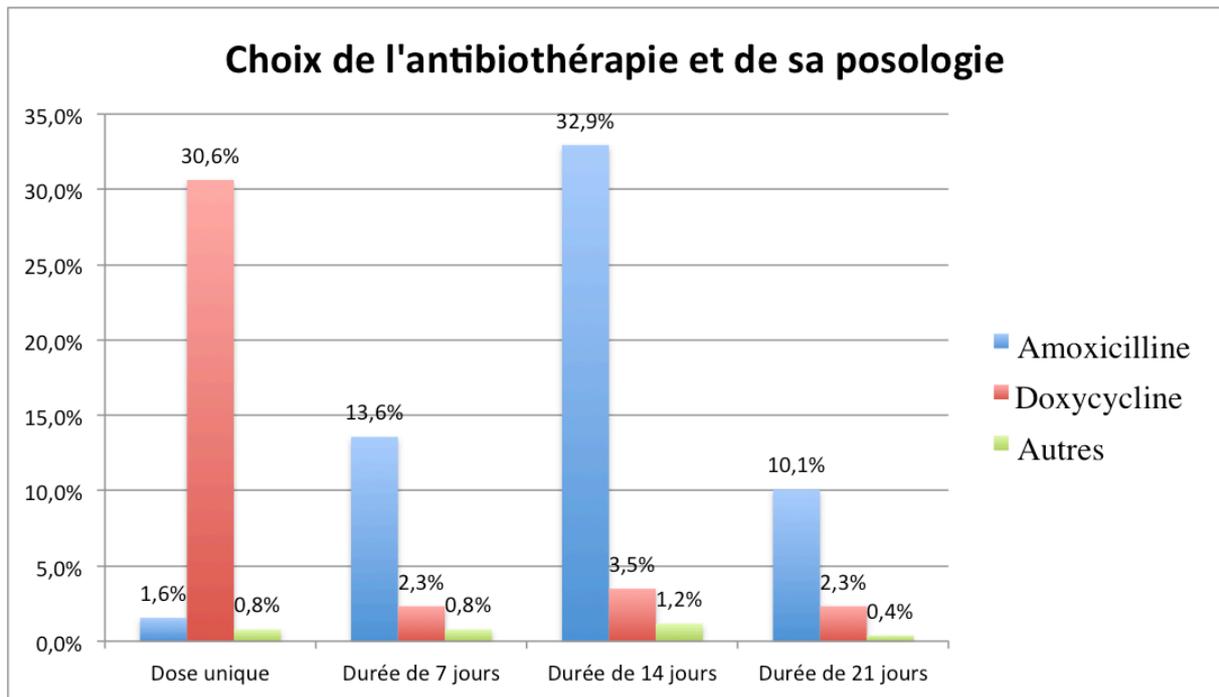


Figure 21 : Choix de l'antibiothérapie et de sa posologie.

3. Recours à la sérologie de Lyme

Dans un contexte de morsure de tique asymptomatique, une majorité de médecins (85,6%), ne prescrivait pas de sérologie sanguine de Lyme (Figure 22).

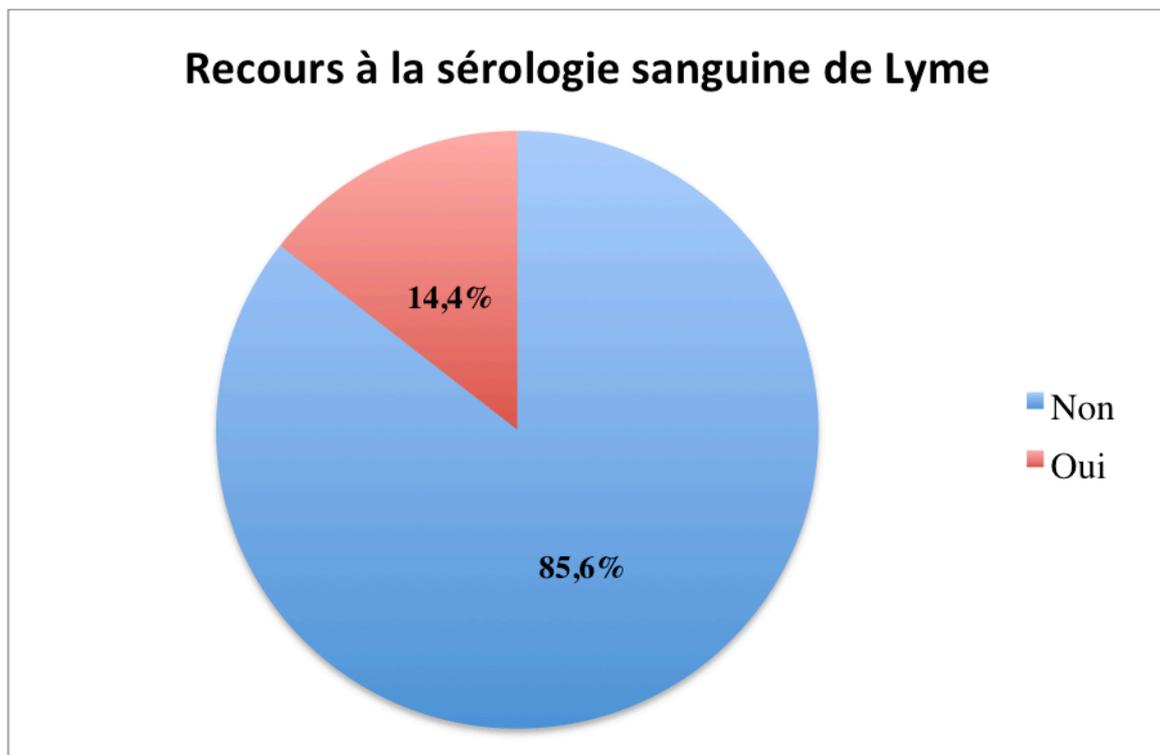


Figure 22 : Recours des médecins généralistes à la sérologie de Lyme.

D. Prescription d'une antibioprophylaxie selon le praticien et le lieu d'exercice.

Nous avons essayé d'évaluer les facteurs associés à la prescription d'une antibioprophylaxie suite à une morsure de tique asymptomatique. Pour ce faire, nous avons comparé entre eux les médecins non prescripteurs (n=144) et les médecins prescripteurs (n=258). Lorsque les effectifs étaient trop faibles, ils ont été regroupés. Cela a été le cas pour la variable « Nombre de consultations » entre « aucun » et « 1 à 5 ». Pour la variable « Région », les effectifs ont été regroupés par anciennes régions administratives. Afin d'éviter l'inflation du risque alpha, les tranches d'âge ont été regroupées en « moins de 45 ans » et « plus de 45 ans ». Parmi les médecins interrogés, ceux qui avaient « moins de 45 ans » prescrivaient significativement plus d'antibiotiques (73,6%) que les « plus de 45 ans » (56,4%) ($p = 0,0003$). Les médecins issus de l'ancienne région administrative du Limousin prescrivaient significativement moins d'antibiotiques (49,5%) ($p = 0,0004$) que les médecins des régions Aquitaine (70,2%) et Poitou-Charentes (66,7%). Il n'existait pas de différence statistiquement significative pour les variables « sexe » et « nombre de consultations ». Les résultats sont résumés dans le Tableau IX.

Tableau IX : Facteurs associés à la prescription d'une antibioprofylaxie.

	Total des médecins généralistes n = 402		p
	Médecins jamais prescripteurs n = 144	Médecins prescripteurs n = 258	
Âge, n (%)			
Moins de 45 ans	48 (26,4)	134 (73,6)	p = 0,0003
Plus de 45 ans	96 (43,6)	124 (56,4)	
Sexe, n (%)			
Homme	79 (36,9)	135 (63,1)	p = 0,625
Femme	65 (34,6)	123 (65,4)	
Nombre de consultations, n (%)			
Aucun à 5	48 (31,8)	103 (68,2)	p = 0,394
6-10	42 (36,5)	73 (63,5)	
11-20	27 (36)	48 (64)	
Au delà de 20	27 (44,3)	34 (55,7)	
Région, n (%)			
Aquitaine	59 (29,8)	139 (70,2)	p = 0,013
Limousin	50 (50,5)	49 (49,5)	p = 0,0004
Poitou-Charentes	35 (33,3)	70 (66,7)	p = 0,536

IV. DISCUSSION

Cette enquête de pratiques professionnelles, conduite du 25 Janvier au 31 Août 2018, nous renseigne sur l'attitude des MG libéraux de Nouvelle-Aquitaine face au patient récemment mordu par une tique. Ce travail a inclus 402 praticiens exerçant dans 12 départements correspondant à une situation épidémiologique hétérogène. En 2016, le taux d'incidence annuel moyen de BL était faible en Aquitaine (59 cas/100 000 habitants), élevé en Poitou-Charentes (292 cas/100 000 habitants) et très élevé, la plus forte incidence en France, en Limousin (617 cas/100 000 habitants) (78).

A. Principaux résultats

1. Recours à l'antibioprophylaxie

Dans notre enquête, la proportion totale de médecins prescripteurs était de 64,2%. Les prescripteurs systématiques étaient 5%, ceux qui prescrivaient en fonction de la situation clinique étaient 59,2%. Dans une étude menée en Rhône-Alpes en 2017, région de faible incidence, sur les pratiques professionnelles des MG et urgentistes concernant la prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une morsure de tique, les médecins prescripteurs étaient 59,9% (79). Une enquête de pratique réalisée en 2012, aux États-Unis, concernant l'antibioprophylaxie face à une morsure de tique révèle que les médecins prescripteurs étaient 56,4%. Cette proportion variait en fonction des états à risque élevé de BL (73,9%) et à risque faible de BL (48,3%) (80).

Concernant la fréquence de l'utilisation de l'antibioprophylaxie nos résultats sont en accord avec les études récentes. La proportion de médecins prescripteurs d'antibiotiques en post-exposition varie dans le sens opposé à l'étude américaine citée, les médecins du Limousin, région de forte incidence de ML, étant moins souvent prescripteurs.

Une étude plus ancienne, réalisée en 2007, a étudié l'attitude des MG alsaciens face à la BL. Sur 129 participants, 10% prescrivaient une antibioprophylaxie suite à une morsure de tique (81). En 2011, une thèse a voulu évaluer les connaissances et les pratiques des médecins exerçant autour de la forêt de Sénart dans le sud est de l'Île de France, notoirement connue pour une forte densité de tiques. Parmi les 139 participants, il y avait 104 MG soit 74,8% de l'échantillon. Une proportion de 29% des médecins prescrivait systématiquement une antibiothérapie (82).

Cette pratique de l'antibioprophylaxie post-exposition est en désaccord avec les recommandations de la SPILF. Dans notre étude, elle semble d'autant plus inappropriée que l'Aquitaine (dont est issue la majorité des médecins interrogés) est une région de faible incidence de la ML.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce recours excessif aux antibiotiques :

- Méconnaissance de l'épidémiologie de la borréliose de Lyme par les MG.
- Difficulté des patients à définir la date de la morsure, amenant à surévaluer le risque de transmission d'une borréliose.

- Impact de la couverture médiatique de la ML sur les médecins qui modifie leur perception du risque de transmission de la ML et ses conséquences.

Nous avons comparé les médecins qui déclaraient prescrire une antibioprofylaxie à ceux qui n'en prescrivaient pas. Nous avons constaté que la tranche d'âge la plus jeune de la population (« moins de 45 ans ») était significativement plus encline à la prescription. Nous pouvons supposer que les jeunes médecins sont peut être plus sensibles aux informations relayées dans les médias, sur internet et les réseaux sociaux.

Dans la région Limousin, la proportion de médecins prescripteurs (49,5%) était sensiblement la même que les non prescripteurs (50,5%). Nous avons aussi mis en évidence que les médecins de cette région prescrivaient significativement moins d'antibiotiques que leurs confrères des autres régions. Cela peut être expliqué par le fait que la région Limousin est la région la plus touchée par la ML en France en terme d'incidence, les médecins sont possiblement plus sensibilisés et mieux informés vis à vis de la Borréliose de Lyme et ainsi plus au fait des recommandations. Pour la même raison, il est possible que les patients soient aussi mieux informés, mieux éduqués à cette pathologie et donc moins demandeurs d'antibioprofylaxie.

2. Facteurs motivant la prescription d'une antibioprofylaxie

Pour la SPILF (61), trois situations peuvent déclencher la prescription :

- Zone d'endémie.
- Morsures multiples.
- Durée d'attachement supérieure à 48-72h.

Dans notre étude, les 3 critères principaux de prescription étaient :

- la durée d'attachement de la tique supérieure à 48h (81,1%)
- un(e) patient(e) immunodéprimé(e) (53,4%)
- une tique gorgée de sang (50,8%).

Ils ne correspondent pas à ceux recommandés. Il est acquis que la tique transmet le pathogène au cours du repas d'autant plus que celui ci est avancé même si des études ont démontré des transmissions dans les 24 premières heures (45,83). Ainsi, le critère « tique gorgée de sang » peut être associé à celui de la durée d'attachement. Le critère « morsures multiples » apparaît en 4^{ème} position et la « zone géographique » en 7^{ème} position dans notre étude.

Dans l'étude menée en Rhône-Alpes, 84,2% des médecins prescripteurs avaient recours à l'antibioprophylaxie, en cas de tique gorgée de sang et en place depuis plus de 48h. Ils étaient 38,4% à le faire chez un(e) patient(e) immunodéprimé(e) et 21,6% en fonction de la zone géographique où a eu lieu la morsure (79).

En Franche-Comté, où le taux d'infestation est considéré comme élevé, un travail de thèse a mené une enquête sur l'attitude préventive des MG face à une morsure de tique. Parmi les médecins participants, 56,4% d'entre eux avaient recours à une antibioprophylaxie pour un(e) patient(e) immunodéprimé(e). Pour 92% d'entre eux, la durée d'attachement était déterminante, la moitié d'entre eux prescrivant à partir de 48h d'attachement. Il était 40,4% à prescrire en fonction de la taille de la tique et 6,4% en fonction de la zone géographique de la morsure (84).

La prescription en présence d'une femme enceinte (41,6%) ou un enfant de moins de 8 ans (19,7%), se faisait dans les mêmes proportions qu'en Rhône-Alpes, respectivement 40,5% et 19,5% (79) bien qu'il ne s'agisse pas d'indications formelles.

La technique d'ablation de la tique était un critère décisionnel chez 39,1% des médecins participants. Aucune recommandation que ce soit en 2006 ou en 2018 n'a été émise sur le sujet. L'HAS recommande une extraction mécanique avec tire-tique et désinfection locale, les autres techniques seraient à risque plus élevé de régurgitation et donc de transmission (19).

Concernant les risques liés aux antécédents de ML, trop peu d'études ont été menées sur le sujet, il n'existe pas de recommandation, il est difficile d'en tirer des conclusions.

Enfin, 13,4% des médecins prescrivaient à la demande des patients ce qui est bien moins que les 40,4% retrouvés dans l'étude américaine (80). Il ne s'agit évidemment pas d'une indication à la prescription. Nous pouvons supposer que les médecins ont été confrontés à l'anxiété des patients et leurs difficultés à accepter une prise en charge non médicamenteuse.

3. Schéma thérapeutique

Concernant le type d'antibioprophylaxie, en absence de contre-indications, et selon la situation clinique, les recommandations de la SPILF étaient la doxycycline 200mg en dose unique (grade A de recommandation fondé sur un fort niveau de preuve) ou l'amoxicilline pendant 10 à 14 jours (grade B fondé sur une présomption scientifique) (61).

Dans notre étude, les médecins utilisaient :

- L'amoxicilline dans 58,1% des cas avec un schéma préférentiel de 14 jours.

- La doxycycline dans 38,8% des cas avec un schéma préférentiel pour la dose unique.

Ainsi, nous pouvons constater que le schéma préférentiel des médecins interrogés n'était pas celui qui se base sur une preuve scientifique établie par des essais de forte puissance comme nous l'avons vu concernant la doxycycline. Les recommandations de 2006 n'établissaient cependant pas de hiérarchie dans le choix de la prophylaxie laissant le praticien « libre » dans sa prescription.

Cependant, la question n'était pas suffisamment discriminante et ne permettait pas de séparer les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans pour qui l'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée. Ainsi il est difficile d'interpréter correctement ces résultats.

4. Recours à la sérologie de Lyme

Les tests diagnostiques de la ML se placent au cœur du débat qui anime la société depuis plusieurs années, le problème du manque de sensibilité de la sérologie étant au premier plan.

Ce manque de sensibilité est majeur au cours de la phase primaire, ainsi les recommandations de 2006 (61) et 2018 (19) sont claires et vont dans le même sens à savoir qu'elle n'est pas indiquée dans le cas d'une morsure de tique asymptomatique. Pourtant dans notre étude, 14,4% des médecins la réalisent contre 5,4% dans le Rhône-Alpes (79), 18,2% autour de la forêt de Sénart (82) et 20% chez les généralistes alsaciens (81) et les praticiens américains (80). Cette pratique non recommandée est coûteuse et peut diagnostiquer de faux positifs traités à tort. Il est à supposer que ce chiffre s'inscrive dans une méconnaissance des recommandations ou une demande des patients.

B. Points forts de l'étude

Ce travail a permis de rassembler 402 participations, soit 6,6% des MG libéraux installés, selon les données recueillies auprès des CDOM. Cela peut paraître faible et peu représentatif en comparaison à la démographie médicale de la Nouvelle-Aquitaine. Cependant, la surveillance continue menée par le Réseau Sentinelles, dans le cadre de l'estimation de l'incidence annuelle de la BL, n'en comporte guère plus (442 en 2016, 455 en 2015, 394 en 2014, 332 en 2013) représentant moins de 1% des MG français (78). La thèse réalisée en 2017, à Grenoble, a analysé 317 réponses (79).

Nos résultats confirment ceux déjà obtenus dans d'autres études vis-à-vis de la fréquence du recours à l'antibiothérapie (79,80), mais aussi vis-à-vis de certains facteurs déclencheurs de la prescription. Ils permettent de mettre au jour la grande discordance entre les pratiques et les

recommandations, probablement favorisée par le manque de clarté et de précision des textes « officiels » qui deviennent ainsi très permissifs vis-à-vis de la prescription d'antibiotiques.

C. Limites de l'étude

Il existe dans cette étude plusieurs biais parmi lesquels le biais de sélection. Sept CDOM ont accepté de diffuser le questionnaire sur leur mailing list, sans possibilité d'effectuer de relance. Trois l'ont posté sur leur site internet et deux n'ont pu apporter leur soutien, les MG des départements correspondants ont donc été individuellement appelés par téléphone. La totalité des médecins inscrits sur les mailing list n'acceptaient pas de recevoir de questionnaires de thèse. Certains médecins ne sont pas informatisés et n'ont pas accès à ces mailing list. Les sites internet des CDOM sont peu consultés diminuant de facto le nombre de participants. Concernant les demandes de consentement par téléphone, certains médecins n'étaient pas disponibles ou n'avaient pas le temps de rappeler. Enfin nous n'avons pas procédé à un échantillonnage, il était difficile pour nous de connaître la proportion des médecins exerçant en milieu rural, semi-rural ou urbain.

Il existe des biais inhérents à ce type de questionnaire. Les réponses sont fermées et les propositions non exhaustives, ne laissant pas libre cours à la suggestion. Cette forme d'enquête peut permettre aux participants de rechercher les réponses correctes avant de répondre.

Le manque de temps et les nombreux questionnaires auxquels sont soumis les médecins augmentent le risque de non-réponse.

La question concernant l'estimation du nombre de consultation est soumise à un biais de mémorisation certain. Le reste du questionnaire semble exempt de ce risque.

D. Perspectives

Nous avons effectué notre étude au cours d'une période de transition sur les recommandations de bonne pratique. La majeure partie du recueil de données a eu lieu avant la publication des nouvelles recommandations émises par la HAS fin Juin 2018.

Il serait intéressant de mener une nouvelle étude permettant de savoir si les médecins connaissent ces nouvelles recommandations et si elles sont appliquées. L'antibioprophylaxie y est citée comme étant purement et simplement non indiquée.

Notre étude s'est concentrée sur l'antibioprophylaxie mais il serait intéressant de savoir ce que préconisent les médecins en prévention secondaire en l'absence d'antibiothérapie (critères de surveillance ? consultation de suivi ?)

CHAPITRE 3 : CONCLUSION

Au travers de cette enquête, nous nous apercevons que le recours à l'antibioprophylaxie reste élevé (64,2% des médecins). Cette tendance est confirmée par une récente étude parisienne démontrant que le surdiagnostic et le traitement excessif de la maladie de Lyme s'aggravent (85). Cela peut être combiné à l'interprétation des recommandations de 2006 (zone d'endémie, durée d'attachement de la tique, taux d'infestation des tiques), à un défaut de formation ou d'information des médecins et une surmédiatisation actuelle de la maladie de Lyme développant une anxiété dans la population, patients et médecins compris. La surprescription d'antibiotiques expose la population aux effets indésirables de ces derniers et engendre un surcoût inutile aux dépenses de santé. Aux Pays-Bas, en 2010, les morsures de tique et la BL ont coûté entre 19,3 et 23,5 millions d'euros (86). Aux États-Unis, les coûts sont estimés entre 712 millions et 1,3 milliards de dollars par an (87). De plus, à l'heure de l'ultra-résistance des agents pathogènes face aux antibiotiques, l'excès de prescription est déraisonnable.

Le recours à la sérologie sanguine de Lyme, non justifié dans le cadre d'une morsure de tique, engendre aussi des surcoûts liés à l'examen lui-même, mais aussi au dépistage de faux négatifs qui seront traités.

Le rapport récent de la HAS, issu du plan Lyme 2016 lancé par le Ministère de la Santé, s'est intéressé à ces problématiques de santé publique.

Il a permis de faire le point sur l'épidémiologie du vecteur, du pathogène et de la borréliose de Lyme. Il a réaffirmé les attitudes préventives déjà évoquées lors de la dernière conférence de consensus en 2006.

Concernant l'attitude en cas de morsure asymptomatique, les recommandations sont à présent claires, il n'y a aucune indication à la prescription d'antibiotiques en absence d'érythème migrant ou d'autres symptômes liés aux MVT. Il faudra préférer une surveillance clinique rapprochée. Malgré tout, trois situations restent individualisées : celles de la femme enceinte, l'enfant de moins de 8 ans et l'immunodéprimé. Dans ces cas particuliers, si aucune prise en charge spécifique n'est jugée nécessaire, prendre un avis spécialisé est proposé. Le manque de données dans ces populations particulières explique peut-être cette proposition, à même d'engendrer une incertitude auprès des médecins généralistes prenant en charge ces malades.

Concernant la sérologie sanguine de Lyme, ce rapport ne fait que confirmer celui de 2006, à savoir qu'elle n'a aucun intérêt dans le contexte évoqué dans notre travail.

Les nouvelles recommandations de bonne pratique sont apparues pendant notre recueil de données, ne permettant pas d'en évaluer l'impact. Pour cela, une étude de plus grande ampleur devra être menée.

Cette enquête de pratique rappelle la nécessité constante de formation des médecins à travers des documents produits par les autorités de santé et les sessions de formation médicale continue. Les médecins généralistes seront ensuite en première ligne pour donner « une information à leurs patients sur le borreliose de Lyme, les mesures de prévention et l'attitude à adopter en cas de découverte d'une tique fixée sur le corps » (88).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease [Internet]. 2018 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>
2. Rosenberg R, Lindsey NP, Fischer M, Gregory CJ, Hinckley AF, Mead PS, et al. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases - United States and Territories, 2004-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 4 mai 2018;67(17):496-501.
3. Hinckley AF, Connally NP, Meek JI, Johnson BJ, Kemperman MM, Feldman KA, et al. Lyme Disease Testing by Large Commercial Laboratories in the United States. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2014;59(5):676-81.
4. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, Delorey MJ, Shankar MB, Hinckley AF, et al. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005-2010. *Emerg Infect Dis.* sept 2015;21(9):1625-31.
5. Hubálek Z. Epidemiology of lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;37:31-50.
6. Rizzoli A, Hauffe HC, Carpi G, Vourc'h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance.* 7 juill 2011;16(27):19906.
7. Wijngaard CC van den, Hofhuis A, Simões M, Rood E, Pelt W van, Zeller H, et al. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area. *Eurosurveillance.* 6 juill 2017;22(27):30569.
8. Maladie de Lyme en Europe (La). Influences du climat et du changement climatique, épidémiologie, écologie et mesures d'adaptation [Internet]. 2017 [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/fr/publications/abstracts/lyme-borreliosis-in-europe.-influences-of-climate-and-climate-change,-epidemiology,-ecology-and-adaptation-measures>
9. Fournier L, Roussel V, Couturier E, Jaulhac B, Goronflot T, Septfonds A, et al. Épidémiologie de la borréliose de Lyme en médecine générale, France métropolitaine, 2009-2016. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(19-20):383-8.
10. Charron M, Serre A, Ferquel E, Jaulhac B, Couturier E, Vaillant V. Réseaux régionaux de surveillance de la borréliose de Lyme : Franche-Comté et l'Aquitaine, 2010-2012. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 2013;61:S337.
11. McCoy KD, Boulanger N, éditeurs. Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie [Internet]. IRD; 2015 [cité 9 janv 2018]. 344 p. (Didactiques). Disponible sur: <http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010066505>

12. Perez-Eid C, Gilot B. Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte. *Médecine Mal Infect.* 1 mai 1998;28(4):335-43.
13. Boulanger N, Zilliox L, Goldstein V, Boyer P, Napolitano D, Jaulhac B. Surveillance du vecteur de la borréliose de Lyme, *Ixodes ricinus*, en Alsace de 2013 à 2016. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(19-20):400-5.
14. Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:281.
15. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primer.* 15 2016;2:16090.
16. Johnson TL, Graham CB, Maes SE, Hojgaard A, Fleshman A, Boegler KA, et al. Prevalence and distribution of seven human pathogens in host-seeking *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) nymphs in Minnesota, USA. *Ticks Tick-Borne Dis.* 20 juill 2018.
17. Johnson TL, Graham CB, Boegler KA, Cherry CC, Maes SE, Pilgard MA, et al. Prevalence and Diversity of Tick-Borne Pathogens in Nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) in Eastern National Parks. *J Med Entomol.* 1 mai 2017;54(3):742-51.
18. Santé Publique France. Dossier Borréliose de Lyme. Points sur les connaissances [Internet]. 2017 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Points-sur-les-connaissances>
19. Haute Autorité de Santé. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Recommandations de bonne pratique [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/en/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques.
20. Kazimírová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:43.
21. Wikel S. Ticks and tick-borne pathogens at the cutaneous interface: host defenses, tick countermeasures, and a suitable environment for pathogen establishment. *Front Microbiol.* 19 nov 2013;4:337.
22. Kotál J, Langhansová H, Lieskovská J, Andersen JF, Francischetti IMB, Chavakis T, et al. Modulation of host immunity by tick saliva. *J Proteomics.* 14 oct 2015;128:58-68.

23. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick-Borne Dis.* sept 2011;2(3):123-8.
24. Pal U, Fikrig E. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the vector and vertebrate host. *Microbes Infect.* juin 2003;5(7):659-66.
25. Kurtenbach K, Hanincová K, Tsao JI, Margos G, Fish D, Ogden NH. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nat Rev Microbiol.* sept 2006;4(9):660-9.
26. Schramm F, Grillon A, Martino SD, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. *Rev Francoph Lab.* déc 2013;2013(457):35-49.
27. Groshong AM, Blevins JS. Insights into the biology of *Borrelia burgdorferi* gained through the application of molecular genetics. *Adv Appl Microbiol.* 2014;86:41-143.
28. von Lackum K, Stevenson B. Carbohydrate utilization by the Lyme borreliosis spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *FEMS Microbiol Lett.* 1 févr 2005;243(1):173-9.
29. Bunikis I, Denker K, Ostberg Y, Andersen C, Benz R, Bergström S. An RND-type efflux system in *Borrelia burgdorferi* is involved in virulence and resistance to antimicrobial compounds. *PLoS Pathog.* 29 févr 2008;4(2):e1000009.
30. Lipsker D. [Dermatological aspects of Lyme borreliosis]. *Med Mal Infect.* août 2007;37(7-8):540-7.
31. Pourel J. [Clinical diagnosis of Lyme borreliosis in case of joint and muscular presentations]. *Med Mal Infect.* août 2007;37(7-8):523-31.
32. Begon E. [Lyme arthritis, Lyme carditis and other presentations potentially associated to Lyme disease]. *Med Mal Infect.* août 2007;37(7-8):422-34.
33. Blanc F. Neuroborréliose de Lyme : comment ne pas méconnaître une maladie de Lyme neurologique. *Prat Neurol - FMC.* avr 2014;5(2):134-9.
34. Rostoff P, Gajos G, Konduracka E, Gackowski A, Nessler J, Piwowarska W. Lyme carditis: epidemiology, pathophysiology, and clinical features in endemic areas. *Int J Cardiol.* 8 oct 2010;144(2):328-33.
35. Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, et al. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol.* 1 avr 2017;232:24-32.
36. Müllegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(6):355-68.

37. Jaulhac B, Vaissière E, Zachary P, De Martino S. Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(19-20):395-9.
38. Emile C. Les méthodes biologiques dans la borréliose de Lyme. *Option/Bio.* oct 2017;28(569-570):26-7.
39. Boulanger N, Lipsker D. Protection contre les piqûres de tiques. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 avr 2015;142(4):245-51.
40. Butler AD, Sedghi T, Petrini JR, Ahmadi R. Tick-borne disease preventive practices and perceptions in an endemic area. *Ticks Tick-Borne Dis.* mars 2016;7(2):331-7.
41. Beaujean DJMA, Bults M, van Steenberghe JE, Voeten HACM. Study on public perceptions and protective behaviors regarding Lyme disease among the general public in the Netherlands: implications for prevention programs. *BMC Public Health.* 15 mars 2013;13:225.
42. Connaissance et prévention des borrélioses par piqûres de tiques: Enquête dans la population d'une région endémique européenne, l'Alsace. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 juin 2004;131(6-7):547-53.
43. Camus D, Chidiac C. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018 (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Epidemiol Hebd.* 25 mai 2018;Hors-Série:1-67.
44. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre l'encéphalite à tiques avec le vaccin Encepur. [Internet]. 2009 oct. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=101>
45. Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, van der Giessen JWB, et al. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in The Netherlands. *PloS One.* 2013;8(5):e64361.
46. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick-Borne Dis.* 2015;7(1):71-9.
47. Hofhuis A, Harms M, van den Wijngaard C, Sprong H, van Pelt W. Continuing increase of tick bites and Lyme disease between 1994 and 2009. *Ticks Tick-Borne Dis.* févr 2015;6(1):69-74.

48. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren P-E, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mars 2011;15(3):e174-181.
49. Huegli D, Moret J, Rais O, Moosmann Y, Erard P, Malinverni R, et al. Prospective study on the incidence of infection by *Borrelia burgdorferi* sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. *Ticks Tick-Borne Dis*. sept 2011;2(3):129-36.
50. 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.
51. 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.
52. Fahrner H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol*. févr 1998;14(2):117-23.
53. Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol*. mars 1987;25(3):557-8.
54. Chapuis J-L, Ferquel E, Patey O, Vourc'h G, Cornet M. Borréliose de Lyme : situation générale et conséquences de l'introduction en île-de-France d'un nouvel hôte, le tania de Sibérie. *Bull Epidemiol Hebd*. sept 2010;Hors-série:6-8.
55. Needham GR. Evaluation of five popular methods for tick removal. *Pediatrics*. juin 1985;75(6):997-1002.
56. Gammons M, Salam GA. Tick Removal. *Am Fam Physician*. 15 août 2002;66(4):643.
57. Lee MD, Sonenshine DE, Counselman FL. Evaluation of subcutaneous injection of local anesthetic agents as a method of tick removal. *Am J Emerg Med*. janv 1995;13(1):14-6.
58. Duscher GG, Peschke R, Tichy A. Mechanical tools for the removal of *Ixodes ricinus* female ticks--differences of instruments and pulling or twisting? *Parasitol Res*. oct 2012;111(4):1505-11.
59. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med*. 1998;9(3):137-42.
60. Akin Belli A, Dervis E, Kar S, Ergonul O, Gargili A. Revisiting detachment techniques in human-biting ticks. *J Am Acad Dermatol*. 1 août 2016;75(2):393-7.

61. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de dermatologie, Société française de rhumatologie, Société nationale française de médecine interne. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. [Internet]. Paris : SPILF; 2006 [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/2006-conf_consensus_lyme_texte_court.pdf
62. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer 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*. 1 nov 2006;43(9):1089-134.
63. British 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*. mai 2011;62(5):329-38.
64. European Concerted Action on Lyme Borreliosis, Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K-P, Jaulhac B, Kaiser R, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2011;17(1):69-79.
65. 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*. 2017;17(3):322-9.
66. 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*. juin 2010;65(6):1137-44.
67. Spirochetal Infections. *Pediatr Clin North Am*. 1 mai 1979;26(2):377-413.
68. MacDonald AB, Benach JL, Burgdorfer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. *N Y State J Med*. nov 1987;87(11):615-6.
69. 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.
70. Lakos A, Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. juin 2010;14(6):e494-498.

71. Mylonas I. Borreliosis during pregnancy: a risk for the unborn child? *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N.* juill 2011;11(7):891-8.
72. Smith GN, Gemmill I, Moore KM. Management of tick bites and lyme disease during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* nov 2012;34(11):1087-91.
73. D'Alessandro M, Loy A, Castagnola E. Management of Lyme Disease in European Children: a Review for Practical Purpose. *Curr Infect Dis Rep.* août 2017;19(8):27.
74. Eppes SC. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease in children. *Paediatr Drugs.* 2003;5(6):363-72.
75. Sood SK. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2015;29(2):281-94.
76. Fürst B, Glatz M, Kerl H, Müllegger RR. The impact of immunosuppression on erythema migrans. A retrospective study of clinical presentation, response to treatment and production of Borrelia antibodies in 33 patients. *Clin Exp Dermatol.* juill 2006;31(4):509-14.
77. Eisen L. Pathogen transmission in relation to duration of attachment by Ixodes scapularis ticks. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2018;9(3):535-42.
78. SPF, Santé Publique France. Borréliose de Lyme. Données épidémiologiques. [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
79. Jospin D, Saniez T. 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. [Grenoble]: Grenoble Alpes; 2017.
80. 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.
81. Guérin Lacroute MC, Kopp M, De Martino S, Camuset G, Jaulhac B, Christmann D, et al. Attitude des médecins généralistes alsaciens face à la borréliose de Lyme (BL) : analyse et comparaison avec les recommandations de la 16e conférence de consensus (CC) de 2006. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2009;39:S20.
82. Freitas S. Évaluation des connaissances et pratiques des médecins généralistes exerçant autour de la forêt de Sénart concernant la borréliose de Lyme. [Créteil]: Paris-Est Créteil; 2011.

83. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the Mode and Dynamics of Transmission and Infectivity of *Borrelia burgdorferi* Sensu Stricto and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* Ticks. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 1 mars 2002;2(1):3-9.
84. Vandererven C. Enquête sur l'attitude préventive des médecins généralistes en Franche-Comté, en 2013, face à une morsure de tique. [Besançon]: Franche-Comté; 2014.
85. Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotics failure. *Clin Infect Dis.* 18 sept 2018.
86. Van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Wong A, Harms MG, de Wit GA, Lugné AK, et al. The cost of Lyme borreliosis. *Eur J Public Health.* 01 2017;27(3):538-47.
87. Adrion ER, Aucott J, Lemke KW, Weiner JP. Health care costs, utilization and patterns of care following Lyme disease. *PloS One.* 2015;10(2):e0116767.
88. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique - Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Prévention des maladies vectorielles à tiques (MVT). [Internet]. 2018 Juin [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques.

ANNEXES

1. Questionnaire rempli par les médecins participants

Enquête de pratiques auprès des médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine : Le médecin généraliste face à la piqûre de tique.

Madame, Monsieur,

Ayant récemment terminé mon internat de médecine générale à l'Université de Bordeaux, je vous sollicite dans le cadre de mon travail de thèse. Ce travail porte sur un sujet au coeur de l'actualité : la maladie de Lyme et la piqûre de tique. Il est réalisé sous la direction du Dr Arnaud Desclaux, CCA en maladies infectieuses dans le service du Pr Neau (CHU Bordeaux, hôpital Pellegrin).

En 2016, le ministère de la Santé a lancé un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques. Parmi les points stratégiques du plan figurent le renforcement de la prévention des maladies transmissibles par les tiques.

Ma thèse s'intéresse donc à la prise en charge de la piqûre de tique, chez un(e) patient(e) asymptomatique, par les médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine. La prise en charge de ces patients récemment piqués par une tique est complexe car mal codifiée par les recommandations de pratique établies il y a plus de 10 ans par la société de pathologie infectieuse française.

Il s'agit pour vous de remplir un questionnaire court ayant plusieurs objectifs :

1. Estimer le nombre annuel de consultations pour piqûre de tique.
2. Estimer la fréquence du recours à l'antibioprophylaxie, ainsi que ses modalités. Déterminer quel(s) critère(s) motivent cette prescription.
3. Évaluer la fréquence du recours à la sérologie de Lyme dans ce cadre.

Je m'engage à être le seul destinataire des réponses, qui seront utilisées à visée analytique et comparative. Les résultats exploités seront totalement anonymes.

Je vous remercie de votre participation.

Très cordialement,

Guillou Pierre
D.E.S. médecine générale de l'université de Bordeaux

1) Êtes-vous ?

- Une femme
- Un homme

2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- Moins de 35 ans
- 36 – 45 ans
- 46 – 55 ans
- Plus de 56 ans

3) Dans quel département exercez-vous ?

- Charentes
- Charente-Maritime
- Creuse
- Corrèze
- Deux-Sèvres
- Dordogne
- Gironde
- Haute-Vienne
- Landes
- Lot-et-Garonne
- Pyrénées-Atlantiques
- Vienne

4) Au cours de ces 12 derniers mois, combien de patients vous ont consulté pour une piqûre de tique ?

- Aucun
- 1 - 5
- 6 – 10
- 11 - 20
- Au delà de 20

5) Chez un(e) patient(e) asymptomatique qui consulte pour une piqûre de tique, prescrivez vous une antibioprofylaxie ?

- Jamais
- Parfois
- Toujours

Si votre réponse à la question 5 est « Jamais », répondez à la question 9.

Si votre réponse à la question 5 est « Parfois », répondez à la question 6.

Si votre réponse à la question 5 est « Toujours » répondez à la question 7.

6) Parmi ces propositions, laquelle (lesquelles) constitue(nt) pour vous une indication de prescription d'un antibiotique ?

- Femme enceinte
- Patient(e) immunodéprimé(e)
- Enfant de moins de 8 ans
- Antécédent de maladie de Lyme
- Piquûres multiples

- Durée d'attachement de la tique supérieure à 48h
- Tique gorgée de sang
- Zone géographique où la maladie de Lyme est fréquente
- À la demande du patient
- Ablation inappropriée de la tique

7) En l'absence de contre indications aux antibiotiques cités, si vous devez prescrire une antibioprophylaxie, quel traitement choisissez-vous ?

- Amoxicilline
- Amoxicilline + acide clavulanique
- Azithromycine
- Ceftriaxone
- Cefuroxime
- Doxycycline
- Ofloxacine
- Pristinamycine

8) Selon quel schéma ?

- Dose unique
- Durée de 7 jours
- Durée de 14 jours
- Durée de 21 jours

9) Faites-vous pour ce motif de consultation une sérologie de Lyme ?

- Oui
- Non

2. Figures et tableaux

Reported Cases of Lyme Disease by Year, United States, 1996-2016

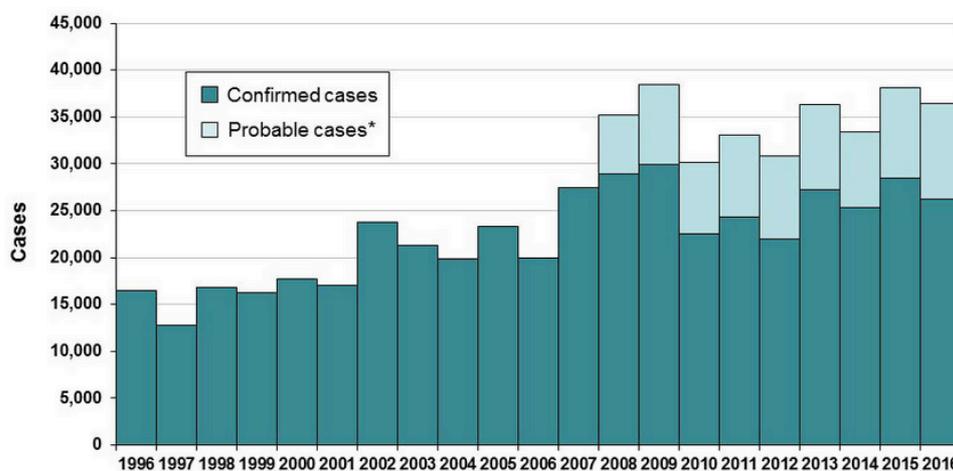


Figure 1 : Nombre de cas annuels de maladie de Lyme aux États-Unis sur la période 1996-2016 – CDC.

Confirmed Lyme Disease Cases by Age and Sex–United States, 2001-2016

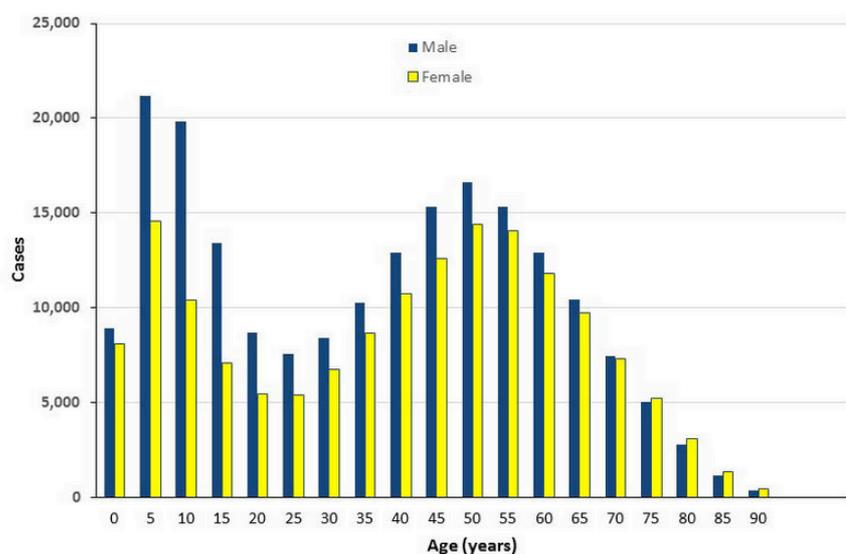


Figure 2 : Nombre de cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis répartis par âge et par sexe sur la période 2001-2016 – CDC.

Confirmed Lyme disease Cases by Month of Disease Onset–United States, 2001-2016

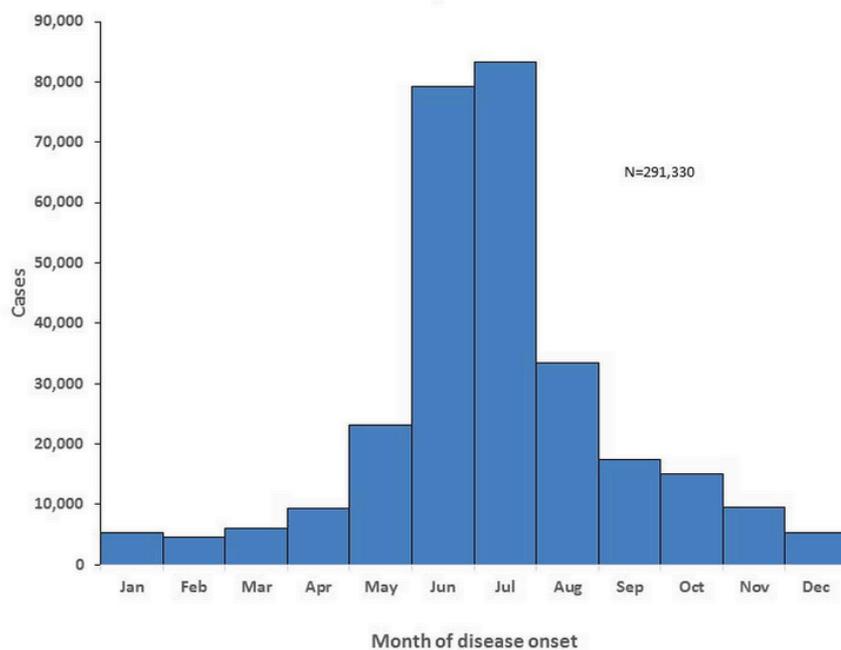


Figure 3 : Nombre de cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis répartis par mois sur la période 2001-2016 – CDC.

Clinical Manifestations of Confirmed Lyme Disease Cases—United States, 2001-2016

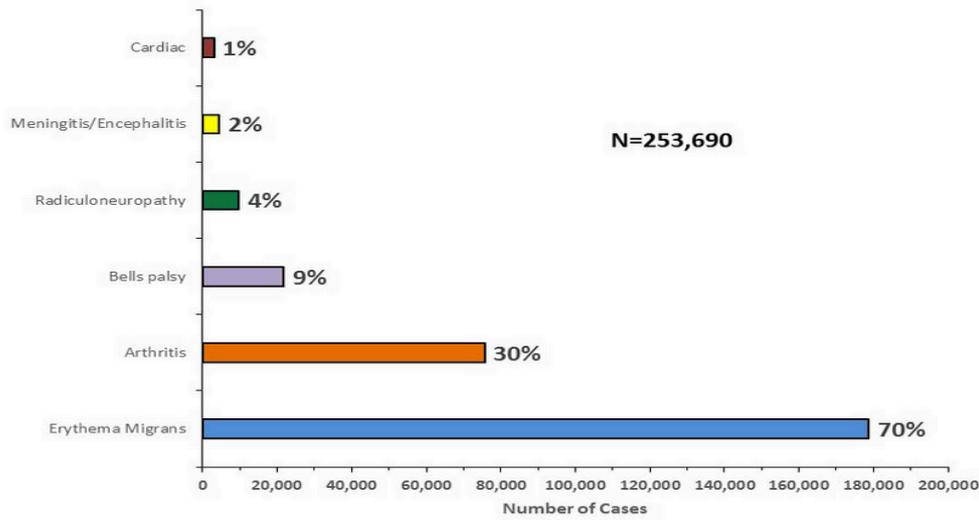


Figure 4 : Répartition des cas confirmés de maladie de Lyme aux États-Unis par symptômes sur la période 2001-2016 – CDC.

Reported Cases of Lyme Disease—United States, 2016

Each dot represents one case of Lyme disease and is placed randomly in the patient's county of residence. The presence of a dot in a state does not necessarily mean that Lyme disease was acquired in that state. People travel between states, and the place of residence is sometimes different from the place where the patient became infected.

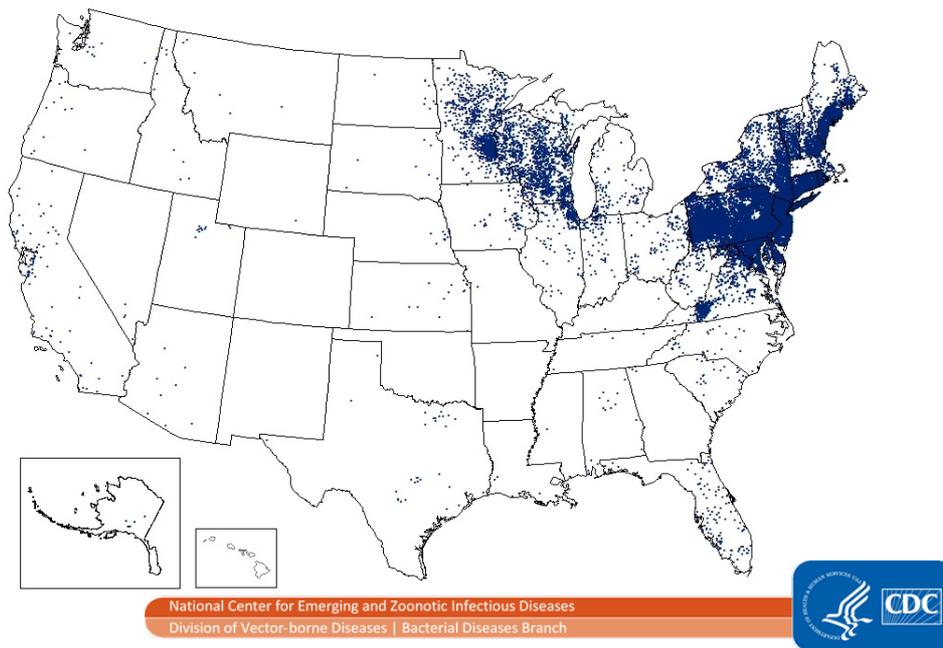


Figure 5 : Répartition géographique des cas de maladie de Lyme aux États-Unis en 2016 – CDC.

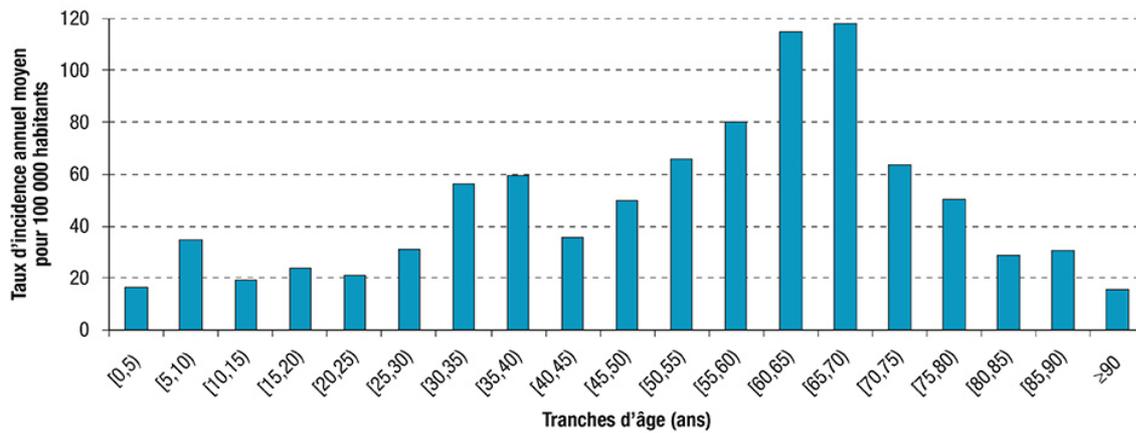


Figure 6 : Taux d'incidence annuel moyen pour 100 000 habitants des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale par tranche d'âge, réseau Sentinelles, France, 2009-2016 – BEH 2018.

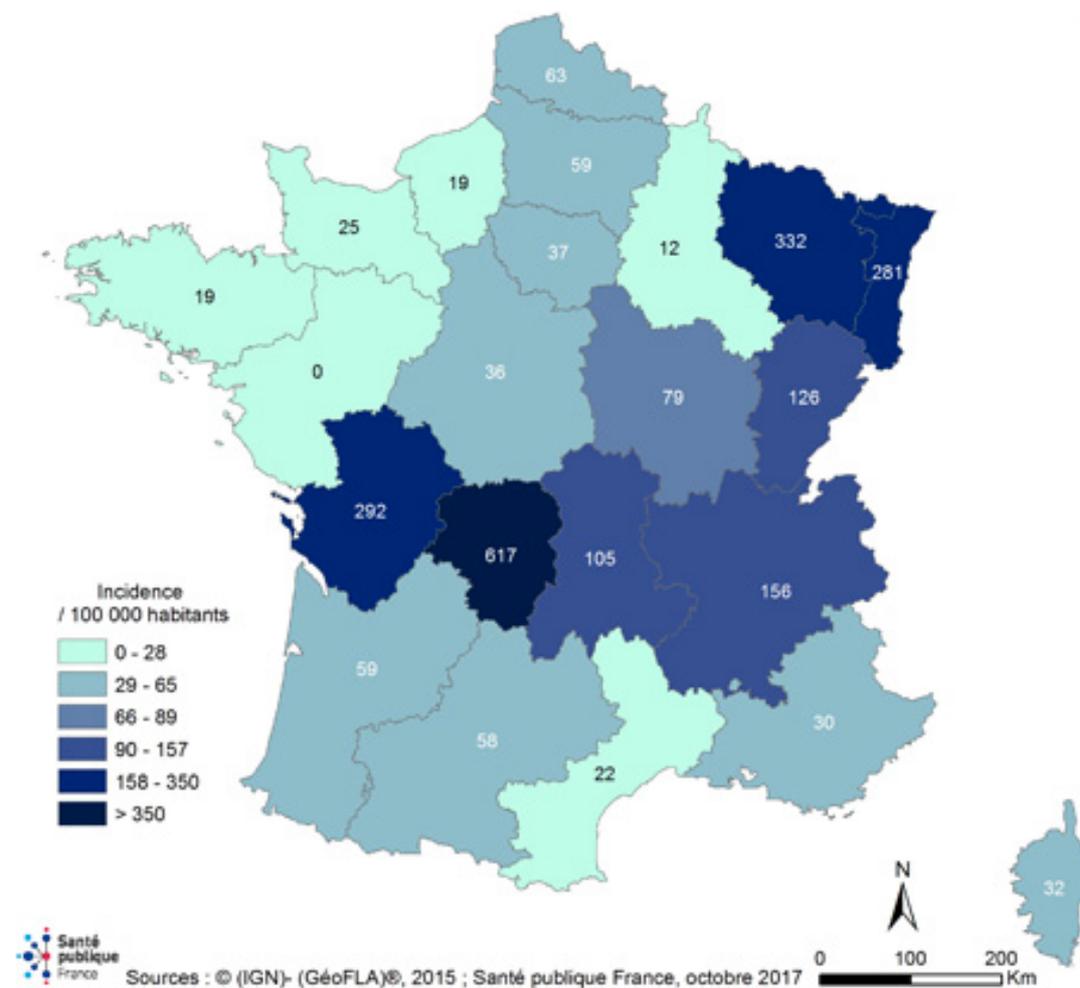


Figure 7 : Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme par région, France, 2016 (réseau Sentinelles) d'après l'Institut de veille sanitaire, 2018.

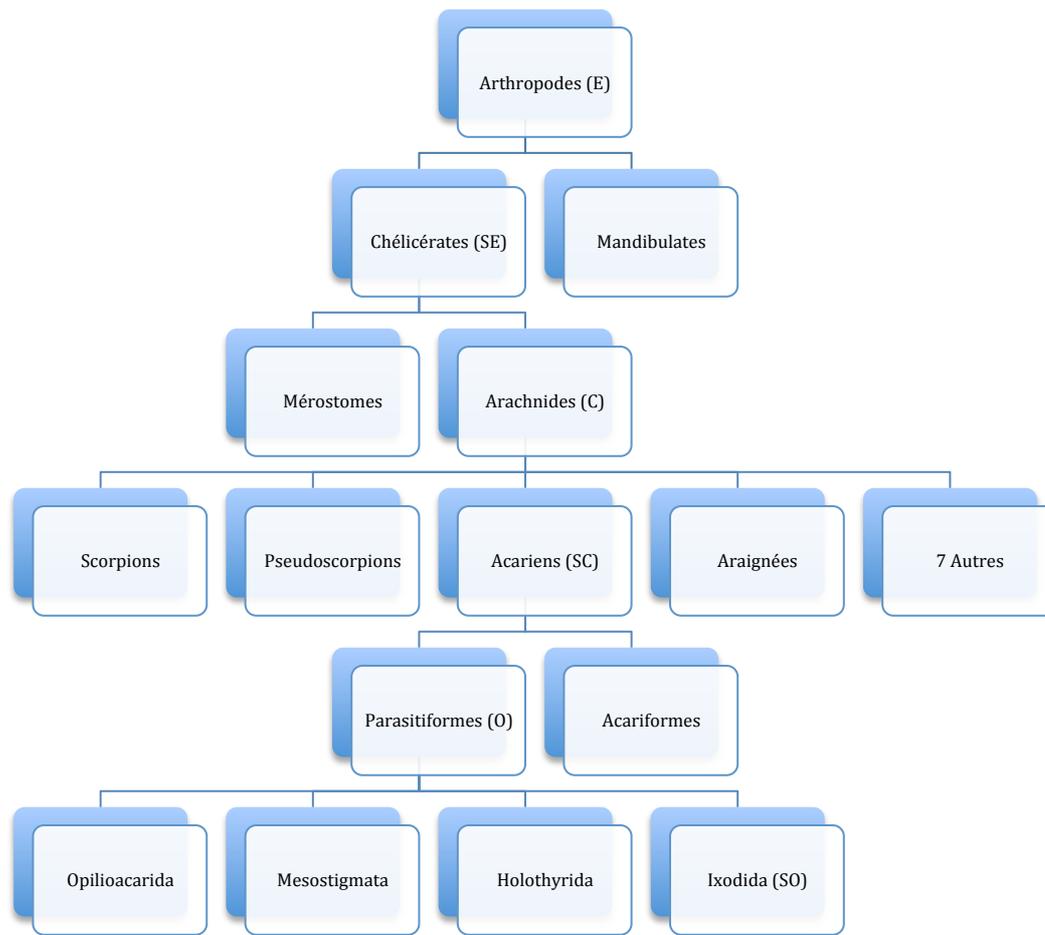
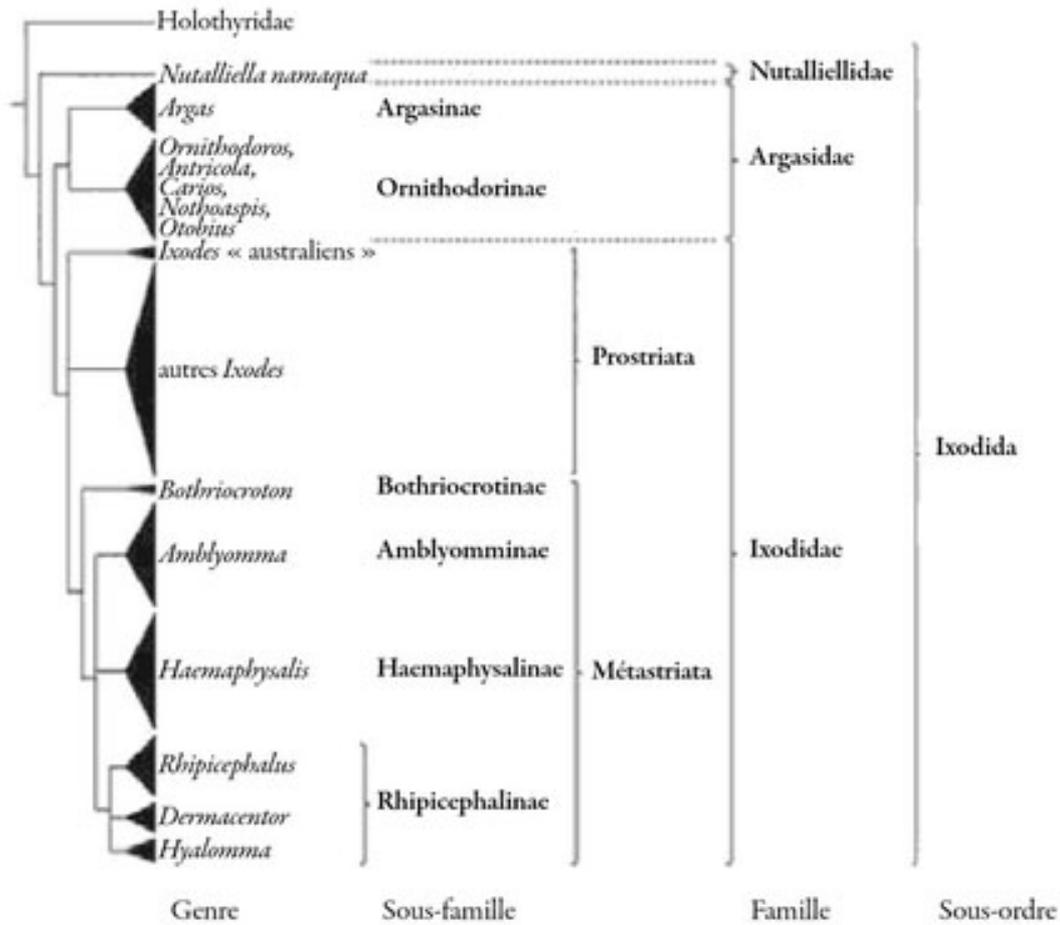


Figure 8 : Placement du sous-ordre des Ixodida au sein des Arthropodes - Tiques et maladies à tiques (11).

E : Embranchement ; SE = Sous-Embranchement ; C = Classe
 SC = Sous-Classe ; O = Ordre ; SO = Sous-Ordre



Arbre phylogénétique détaillant les relations entre les différents genres, sous-familles et familles de tiques dans le sous-ordre Ixodida*. La hauteur des triangles est proportionnelle au nombre d'espèces décrites dans chaque genre.

Figure 9 : Arbre phylogénétique des Ixodida – Tiques et maladies à tiques (11).



Figure 10 : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) - Collection Philippe Parola.

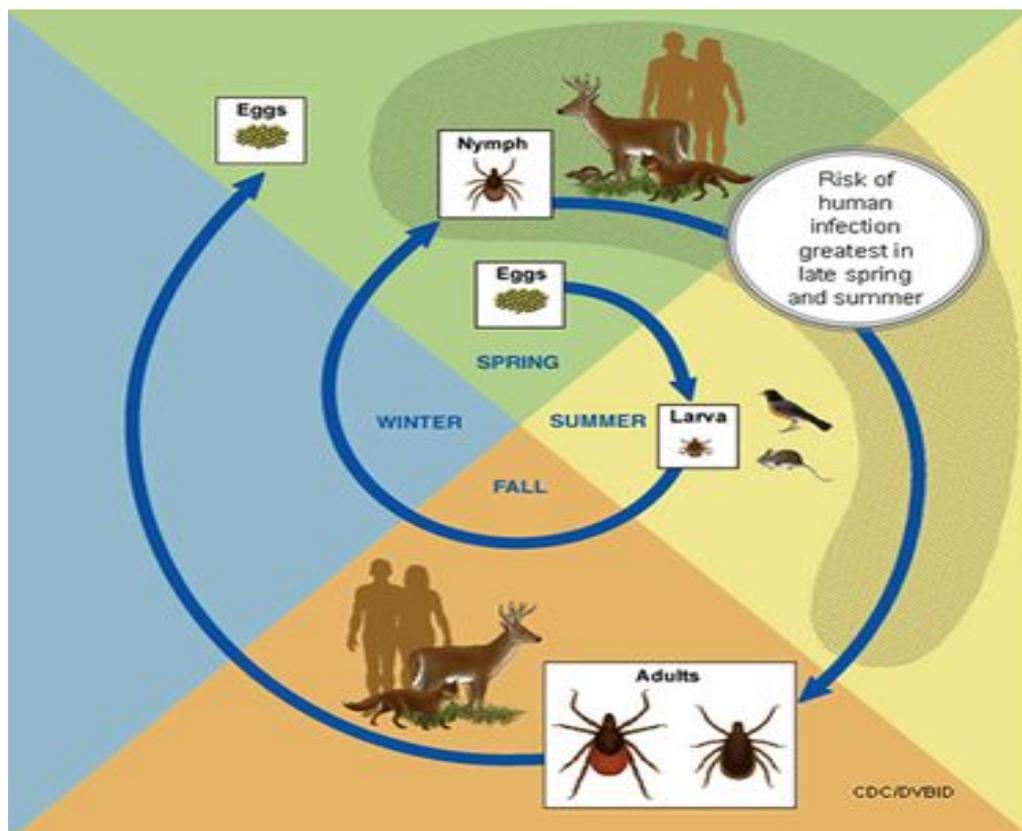


Figure 11 : Cycle de vie d'une tique dure – CDC.

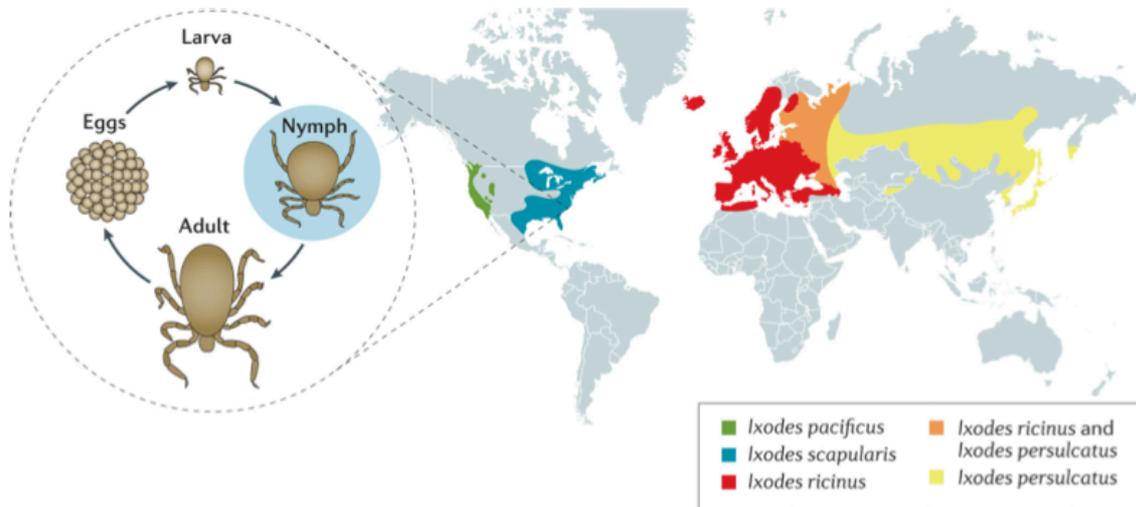


Figure 12 : Distribution des Ixodes transmettant *Borrelia burgdorferi sl* aux humains. Reproduit de Lyme borreliosis (15).

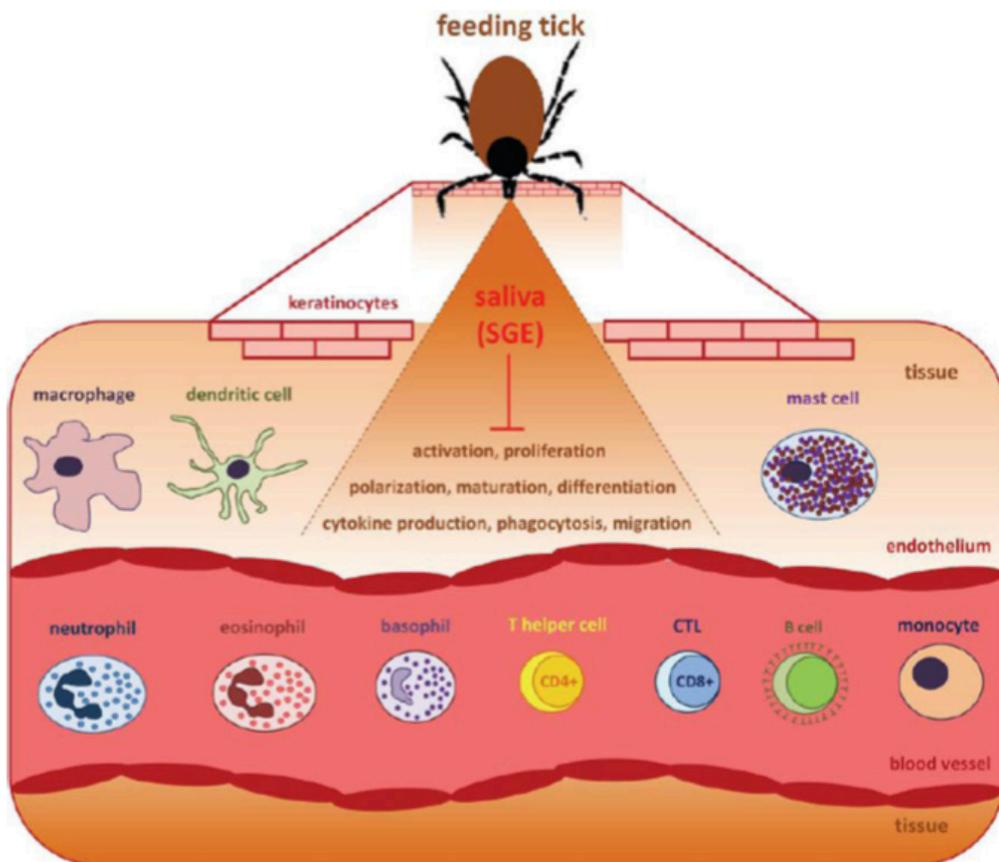


Figure 13 : Interaction de la salive et des SGE d’une tique avec les défenses immunitaires de l’hôte. Reproduit de Modulation of host immunity by tick saliva (22).

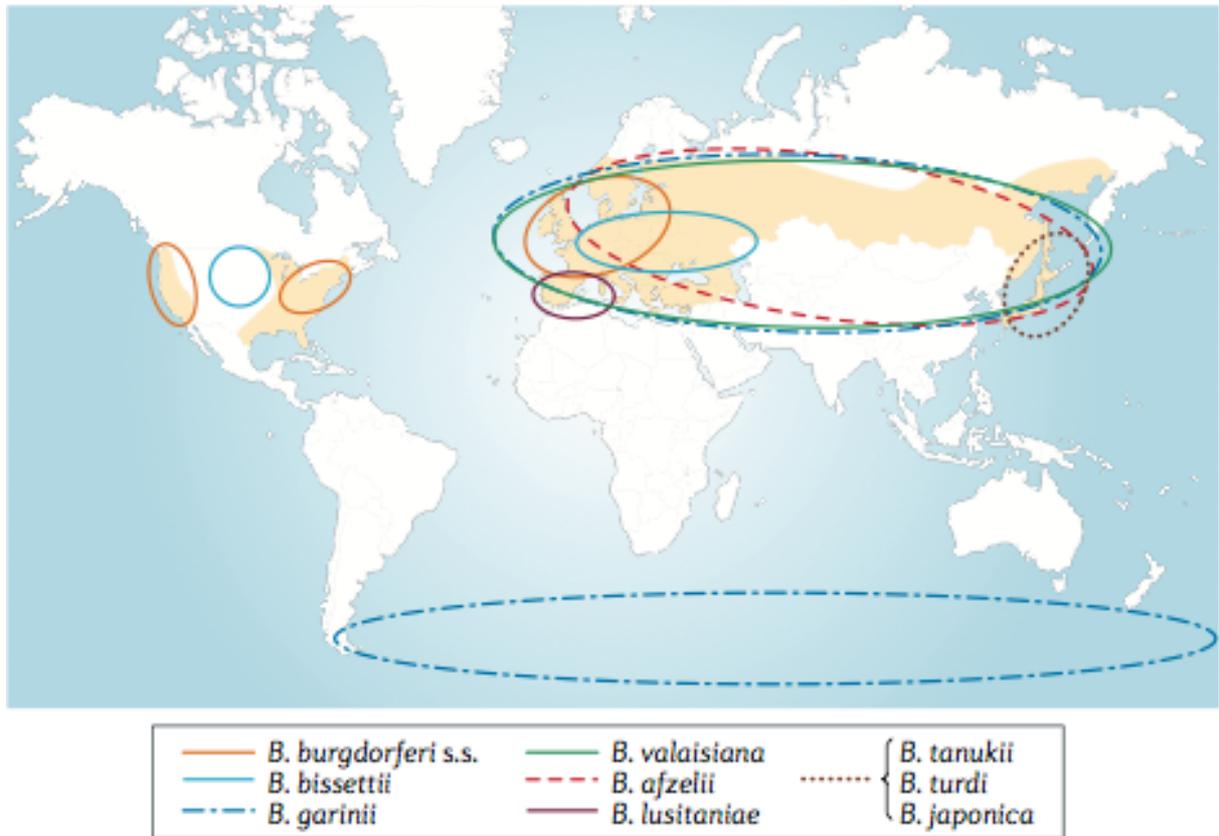


Figure 14 : Distribution géographique de *Borrelia burgdorferi* sensu lato (25).

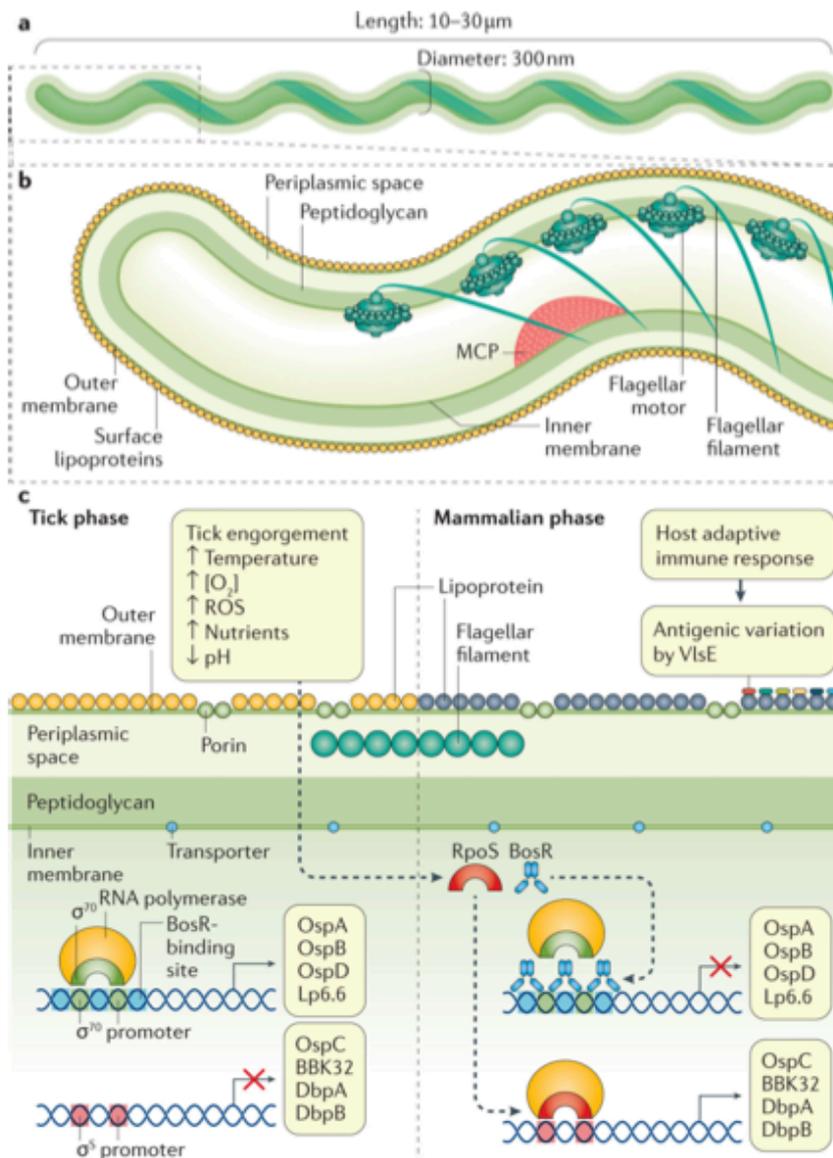


Figure 15 : Morphologie et architecture cellulaire de *Borrelia burgdorferi*. Reproduit de Lyme borreliosis (15).

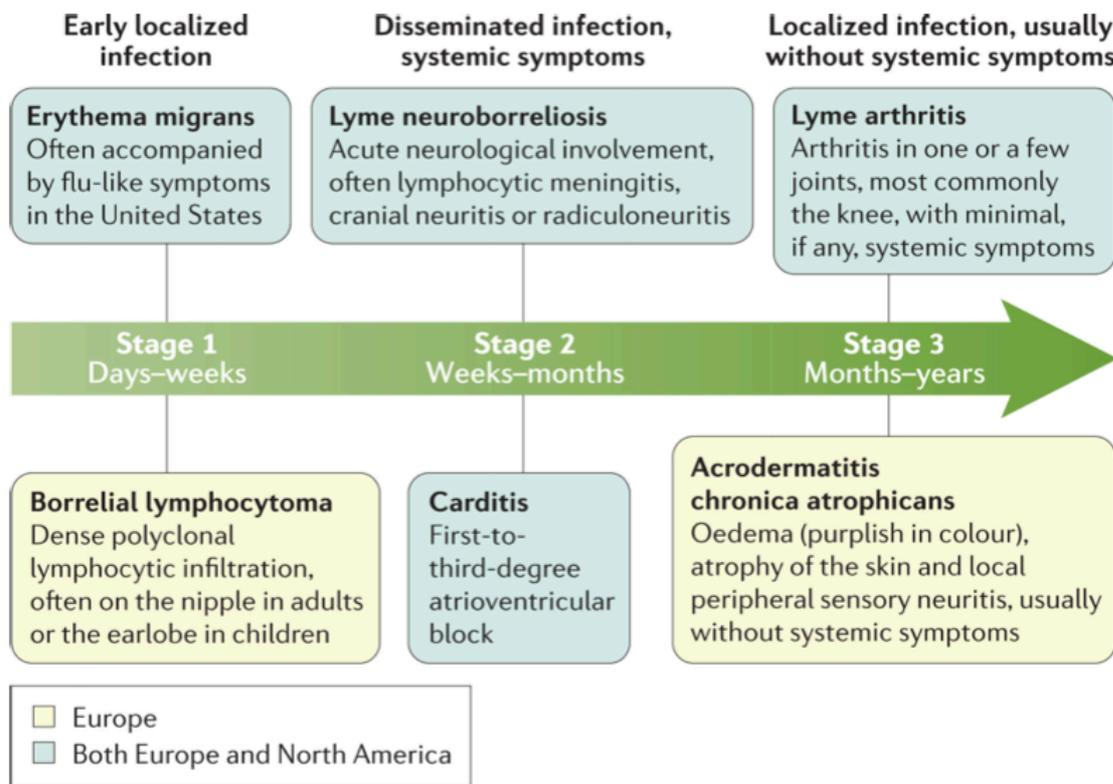


Figure 6. The stages and most common clinical features of Lyme borreliosis

Figure 16 : Les étapes et les caractéristiques cliniques les plus communes de la borréliose de Lyme d'après Steere et al. (15).

Diagnostic biologique direct		
L'objectif est de mettre en évidence la présence de la bactérie ou de son ADN spécifique		
<p style="text-align: center;">Examen direct</p> <p>La bactérie en culture est observée au microscope à fond noir à partir d'un prélèvement (biopsie cutanée par exemple). La principale difficulté réside dans la rareté des spirochètes et leur localisation intra-tissulaire nécessitant souvent plusieurs semaines de culture pour se positiver. Pratiqué directement sur un prélèvement, l'examen direct n'est qu'exceptionnellement positif.</p> <div style="text-align: center;">  <p><i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> Source : CDC.</p> </div>	<p style="text-align: center;">Mise en culture de <i>Borrelia</i></p> <p>La mise en culture reste la méthode de référence (spécificité 100%). Cependant, elle est réservée à quelques laboratoires spécialisés (comme le Centre national de référence). La culture est lente (deux à huit semaines). Il s'agit d'une technique peu sensible (10 à 50% selon le stade clinique).</p> <p style="text-align: center;">Recherche directe par amplification génique (PCR)</p> <p>Plutôt utilisée en milieu hospitalier, elle présente une bonne sensibilité sur les lésions cutanées et sur le liquide synovial (60 à 90%), mais une sensibilité faible dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (<10% à 40%). Une PCR positive ne traduit pas nécessairement une infection active.</p>	
Diagnostic biologique indirect		
L'objectif est de mettre en évidence la réponse de l'organisme à l'infection par la détection d'anticorps spécifiques dans le sang (IgG et IgM)		
<p style="text-align: center;">Test ELISA (première intention)</p> <p>Le principe des tests ELISA repose sur la fixation d'antigènes spécifiques dans des microcupules avec lesquels réagiront les anticorps présents chez le patient (IgG, IgM ou anticorps totaux).</p>	<p style="font-size: 2em; color: #0070c0;">➔</p> <p><i>En cas de sérologie positive ou douteuse</i></p>	<p style="text-align: center;">Test Western blot (confirmation)</p> <p>Le principe est basé sur la séparation des antigènes de <i>Borrelia</i> sur gel de polyacrylamide et leur transfert sur une membrane, sur laquelle réagissent les anticorps présents chez le patient.</p>

Figure 17 : Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme – BEH Juin 2018.

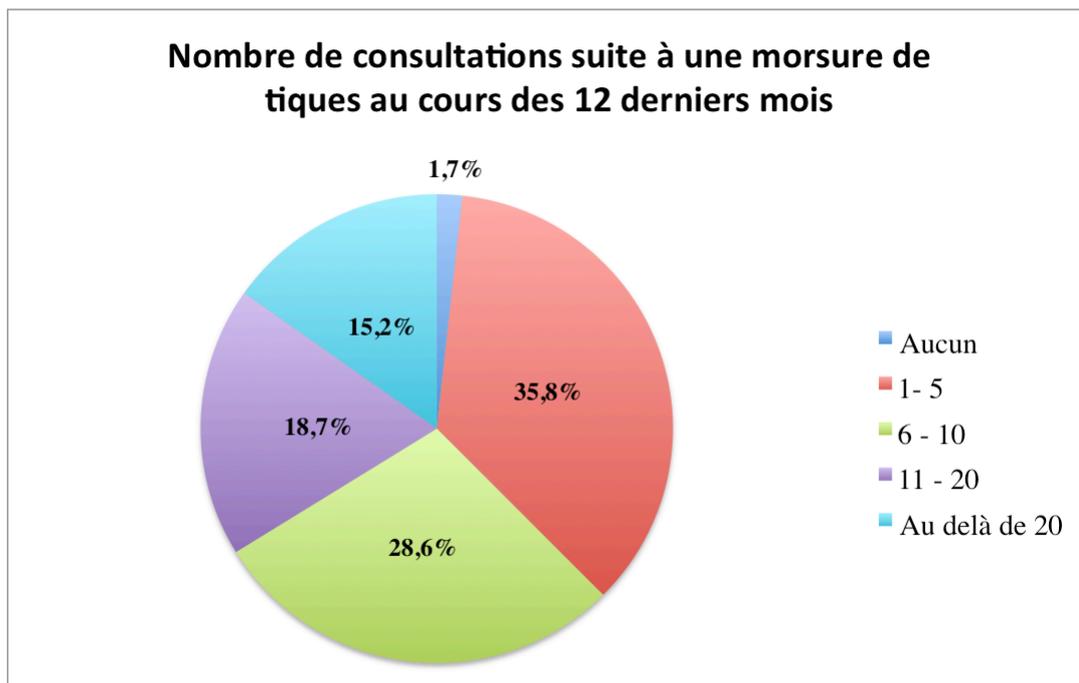


Figure 18 : Répartition du nombre de consultations suite à une morsure de tique au cours des 12 derniers mois.

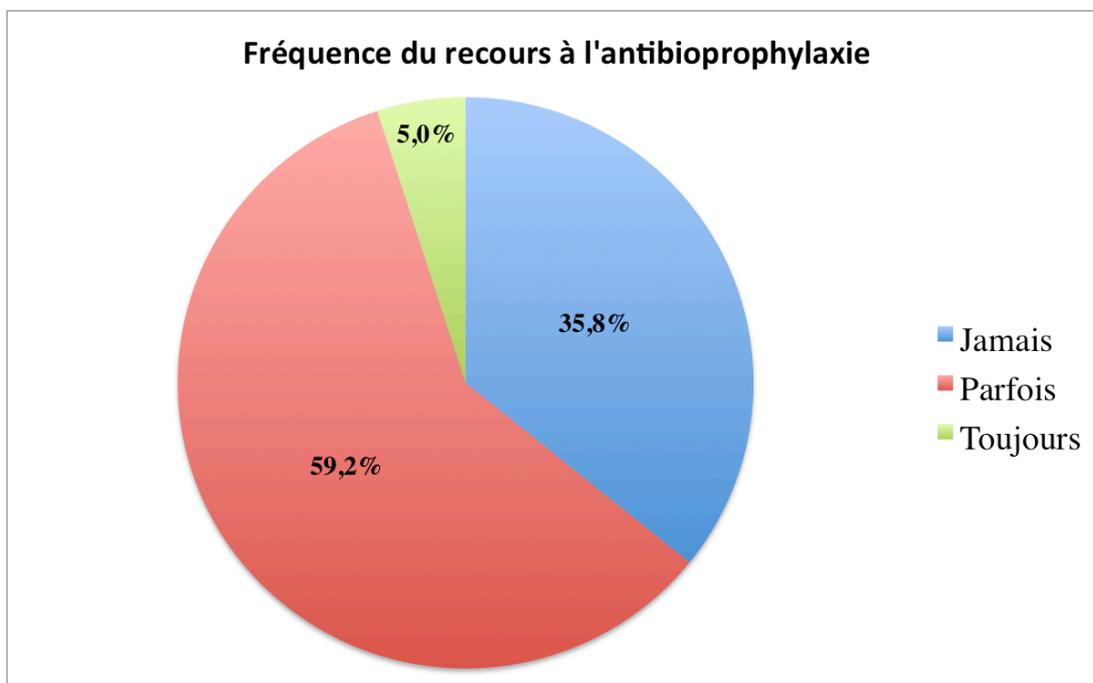


Figure 19 : Fréquence du recours à l'antibioprophylaxie.

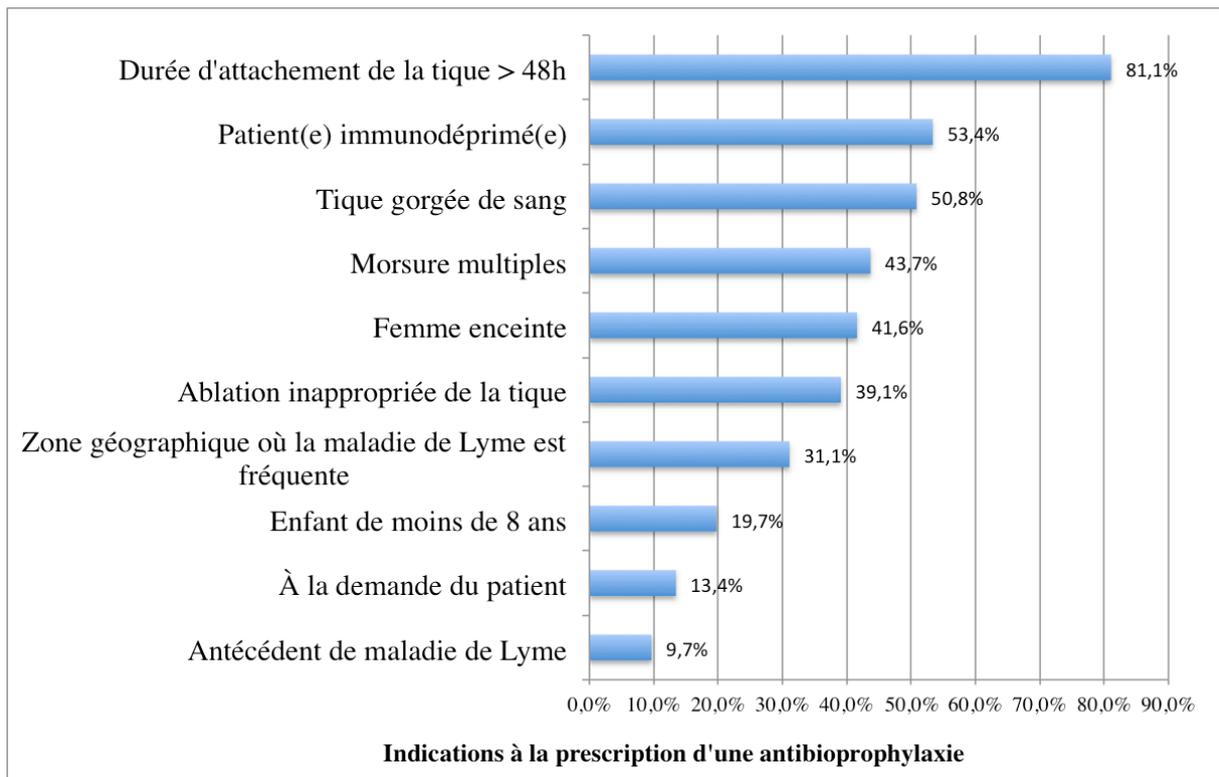


Figure 20 : Indications à la prescription d'une antibioprofylaxie parmi les 238 médecins prescrivant parfois.

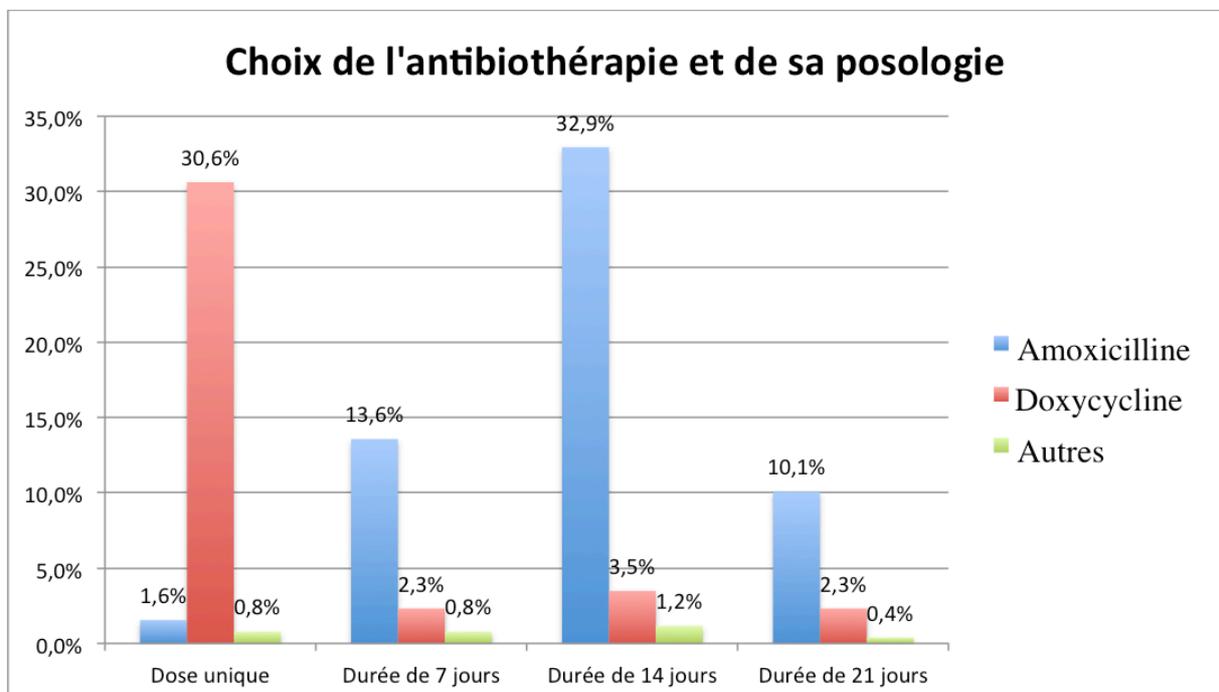


Figure 21 : Choix de l'antibiothérapie et de sa posologie.

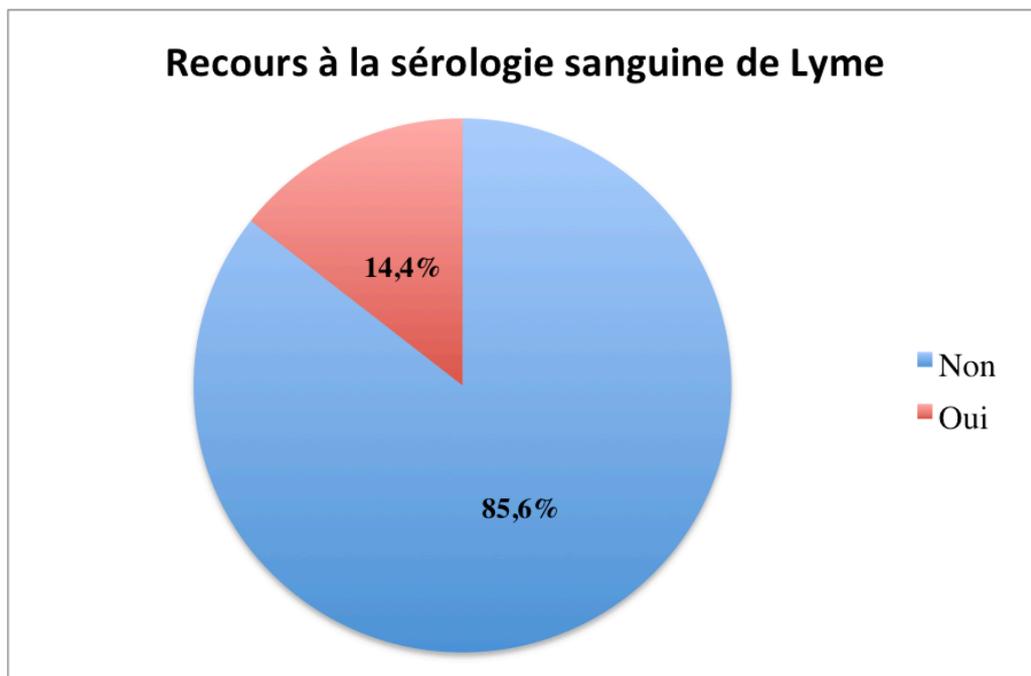


Figure 22 : Recours des médecins généralistes à la sérologie de Lyme.

Tableau I : Taux d'incidence annuels pour 100 000 habitants (avec IC 95%) des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale par manifestation clinique, réseau Sentinelles, France, 2009-2016 – BEH 2018.

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Borréliose de Lyme	46 [34;58]	42 [32;52]	41 [31;51]	44 [32;56]	55 [43;67]	41 [30;52]	51 [38;64]	84 [70;98]
Érythème migrant	39 [28;51]	41 [31;51]	37 [27;46]	41 [29;53]	54 [42;66]	39 [29;49]	50 [38;63]	80 [66;93]
<i>Érythème migrant ≥5 cm*</i>	-	-	30 [22;38]	28 [18;38]	45 [35;56]	25 [16;33]	37 [25;48]	59 [47;71]
Manifestations disséminées	2 [0;5]	1 [0;2]	5 [1;8]	3 [0;6]	1 [0;3]	2 [0;4]	1 [0;3]	4 [1;7]
Érythème migrant ≥5 cm ou manifestations disséminées	-	-	35 [26;44]	31 [21;41]	47 [36;58]	26 [18;35]	38 [26;49]	63 [51;75]

* Donnée collectée à partir de 2011.

Tableau II : Caractéristiques démographiques et cliniques des cas de borréliose de Lyme vus en consultation de médecine générale (N=819), France, 2009-2016 - BEH 2018.

Caractéristiques	N (%)
Sexe (25 valeurs manquantes)	
Homme	367 (46,2)
Notion de piqûre (112 valeurs manquantes)	
Oui	508 (71,8)
<i>Piqûre en France</i> (9 valeurs manquantes)	497 (99,6)
Érythème migrant (0 valeur manquante)	778 (95,0)
<i>≥5 cm*</i> (159 valeurs manquantes)	465 (75,1)
<i>Lésion unique</i> (29 valeurs manquantes)	710 (94,8)
<i>Centre clair</i> (197 valeurs manquantes)	393 (67,6)
<i>Extension centrifuge</i> (206 valeurs manquantes)	537 (93,9)
Manifestations disséminées (0 valeur manquante)	41 (5,0)
<i>Acrodermatite</i> (0 valeur manquante)	7 (17,1)
<i>Lymphocytome borrélien</i> (0 valeur manquante)	5 (12,2)
<i>Arthrite</i> (0 valeur manquante)	19 (46,3)
<i>Manifestation neurologiques</i> (0 valeur manquante)	9 (21,9)

* Depuis 2011.

Tableau III : Principaux parasites transmis par les tiques.

Pathologie	Parasite	Tique vectrice	Hôte	Répartition géographique
Babésiose	- <i>B. divergens</i> - <i>B. microti</i> - <i>B. venatorum</i> (EU-1)	- <i>I. ricinus</i> - <i>Ixodes spp.</i> - <i>I. ricinus</i>	- Bovins - Rongeurs - Chevreuils	- Europe - Amérique du Nord, Europe - Europe, Chine
Theilériose	<i>T. microti</i>	<i>I. scapularis</i>	Rongeurs	Amérique du Nord

Tableau IV : Principaux virus transmis par les tiques.

Pathologie	Virus	Tique vectrice	Hôte	Répartition géographique	
Méningo-Encéphalite à tique	<i>TBEV</i> (1) (<i>flavivirus</i>)	- <i>I. ricinus</i> - <i>I. persulcatus</i>	Rongeurs	- Est de la France, Europe centrale et de l'Est. - Asie	
Louping ill	<i>Flavivirus</i>	<i>I. ricinus</i>	Ovins	Îles britanniques	
Fièvre à tiques du Colorado	<i>Colitivirus</i>	<i>D. andersoni</i>	Écureuils, autres rongeurs	Amérique du Nord	
Fièvres hémorragiques à tiques	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	<i>CCHFV</i> (2) (<i>naïrovirus</i>)	Genre <i>Hyalomma</i>	Rongeurs, bovins, ovins, chevaux, porcs, caprins, lièvres, hérissons.	Balkans, Afrique, Moyen-Orient, Asie
	Fièvre hémorragique d'Omsk	<i>Flavivirus</i>	- <i>I. persulcatus</i> - Genre <i>Dermacentor</i>	Rongeurs	Sibérie
	Maladie de la forêt de Kyasanur	<i>Flavivirus</i>	<i>Haemaphysalis spinigera et spp.</i>	Singes, rongeurs	Inde

(1) TBEV : Tick-Borne Encephalitis Virus

(2) CCHFV : Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo

Tableau Va : Principales bactéries transmises par les tiques.

		Pathologie	Bactérie	Tique vectrice	Hôte	Répartition géographique
		Tularémie (maladie à déclaration obligatoire)	- <i>Francisella tularensis</i> type A (très virulent)	- <i>Dermacentor andersoni</i>	Rongeurs, lièvres, lapins	- Amérique du Nord
			- <i>F. tularensis</i> type B	- <i>D. marginatus</i> , <i>D. reticulatus</i> - <i>I. ricinus</i>		- Hémisphère Nord
Les borrelioses à tiques	Fièvres récurrentes à tiques	East african tick fever	<i>B. duttonii</i>	<i>O. moubata</i>	Humains	Afrique (Centre, Est, Sud)
		Fièvre récurrente dakaroise	<i>B. crocidurae</i>	<i>O. erraticus</i> <i>sourai</i>	Rongeurs	Maroc, Libye, Égypte, Iran, Sénégal
		Fièvre récurrente hispano-nord-africaine	<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus</i> <i>erraticus</i>	Rongeurs	Péninsule ibérique, Afrique du Nord, Grèce, Chypre, Syrie
	Borreliose de Lyme	- <i>B. afzelii</i>	- <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	- Rongeurs	- Europe	
		- <i>B. bavariensis</i>	- <i>I. ricinus</i>	- Rongeurs	- Europe	
- <i>B. burgdorferi</i> <i>ss</i>		- <i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. uriae</i>	- Rongeurs	- Europe, Amérique du Nord		
- <i>B. garinii</i>		- <i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. uriae</i>	- Oiseaux, rongeurs	- Europe		
	- <i>B. spielmanii</i>	- <i>I. ricinus</i>	- Loirs, rongeurs	- Europe		

Tableau Vb : Principales bactéries transmises par les tiques.

	Pathologie	Bactérie	Tique vectrice	Hôte	Répartition géographique
Rickettsioses à tiques	Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i>	Genre <i>Dermacentor</i> et <i>Amblyomma</i>	Lapins, rongeurs	Amérique du Nord, centrale et du Sud
	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	- Complexe <i>R. conorii</i> - <i>R. massiliae</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> et <i>Haemaphysalis eachi</i>	Chiens ? Rongeurs ?	Pourtour méditerranéen, Afrique, Moyen-Orient
	Fièvre à tique africaine	<i>R. africae</i>	- <i>Amblyomma</i> spp - <i>Rhipicephalus</i> spp	Bovins, chevaux, ovins, porcs	Afrique subsaharienne, Éthiopie, Antilles, Réunion, Nouvelle-Calédonie
	LAR (1)	<i>R. sibirica mongolitimonae</i>	- <i>Hyalomma</i> spp. - <i>Rhipicephalus pusillus</i> ?	?	Mongolie, France, Portugal
	TIBOLA (2)	- <i>R. slovaca</i> - <i>R. raoultii</i>	Genre <i>Dermacentor</i>	Chiens ?	France, Slovaquie, Suisse, Hongrie, Eurasie
Ehrlichioses et anaplasmoses humaines	Ehrlichiose monocytique humaine	<i>Ehrlichia chaffensis</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Cerfs de Virginie, chiens, chèvres	Amérique du Nord et du Sud, Afrique, Asie, Europe
	Anaplasmoses granulocytaires humaines	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	- <i>Ixodes ricinus</i> - <i>I. scapularis, pacificus</i> - <i>I. scapularis, oersulcatus</i>	Ruminants, chiens, chevaux, rongeurs, oiseaux	- Europe de l'Ouest, Est de la France - États-Unis - Asie
	Ehrlichiose granulocytaire	<i>Ehrlichia ewingii</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Cerfs de Virginie, chiens	États-Unis
	Bartonnellose	- <i>B. henselae</i> (griffe du chat) - <i>B. quintana</i> - <i>B. bacilliformis</i>	<i>D. reticulatis</i> et <i>Ixodes</i> spp.	Canidés, félidés, rongeurs	Mondiale
	Fièvre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Dizaine d'espèces dans le monde, mais rôle secondaire dans la transmission	Rongeurs, ovins, caprins, bovins	Mondiale

(1) LAR : Lymphangitis-Associated Rickettsiosis

(2) TIBOLA : Tick-borne lymphadenopathy

Tableau VI : Exemples de molécules retrouvées dans la salive des tiques impliquées dans la maladie de Lyme chez l'Homme, d'après Kazimírová et Stibrániová (20).

Espèces de tique	Molécule	Cible ou fonction
Vasodilatation		
<i>I. Scapularis</i>	Prostacycline, tHRF (1)	Vasodilatation
<i>I. Ricinus</i>	IRS-2	Cathepsine G, Chymase
Inhibition agrégation plaquettaire		
<i>I. Scapularis</i>	Apyrase	ADP, ATP
<i>I. Scapularis</i> et <i>Pacificus</i>	Ixodegrin	Antagoniste d'intégrine
<i>I. Ricinus</i>	IRS-2	Thrombine
Anticoagulation		
<i>I. Scapularis</i>	Ixolaris	Inhibiteur facteur tissulaire
<i>I. Scapularis</i>	Salp14 (2)	Voie intrinsèque
<i>I. Scapularis</i>	TIX-5 (3)	Inhibition du facteur V par le FXa
<i>I. Ricinus</i>	Ir-CPI (4)	Voie intrinsèque et fibrinolyse

Tableau VII : Mode de recrutement des médecins généralistes.

Département	CDOM via mailing list	CDOM via leur site	Appel téléphonique	Nombre de médecins généralistes libéraux en activité inscrits au CDOM
Charente	34	0	0	278
Charente- Maritime	0	11	0	689
Corrèze	0	0	17	194
Creuse	17	0	0	82
Deux-Sèvres	31	0	0	296
Dordogne	39	0	0	342
Gironde	142	0	0	1778
Haute-Vienne	0	0	65	411
Landes	0	6	0	319
Lot-et-Garonne	3	0	0	229
Pyrénées- Atlantiques	0	8	0	723
Vienne	29	0	0	721
Total	295	25	82	6062

Tableau VIII : Caractéristiques démographiques des médecins interrogés.

Démographie	Médecins généralistes n = 402 (%)
Département d'exercice	
Charente	34 (8,5)
Charente-Maritime	11 (2,7)
Corrèze	17 (4,2)
Creuse	17 (4,2)
Deux-Sèvres	31 (7,7)
Dordogne	39 (9,7)
Gironde	142 (35,3)
Haute-Vienne	65 (16,2)
Landes	6 (1,5)
Lot-et-Garonne	3 (0,7)
Pyrénées-Atlantiques	8 (2)
Vienne	29 (7,2)
Sexe	
Homme	214 (53,2)
Femme	188 (46,8)
Âge	
Moins de 35 ans	104 (25,9)
36 - 45 ans	78 (19,4)
46 - 55 ans	82 (20,4)
Plus de 56 ans	138 (34,3)

Tableau IX : Facteurs associés à la prescription d'une antibioprofylaxie.

	Total des médecins généralistes n = 402		p
	Médecins jamais prescripteurs n = 144	Médecins prescripteurs n = 258	
Âge, n (%)			
Moins de 45 ans	48 (26,4)	134 (73,6)	p = 0,0003
Plus de 45 ans	96 (43,6)	124 (56,4)	
Sexe, n (%)			
Homme	79 (36,9)	135 (63,1)	p = 0,625
Femme	65 (34,6)	123 (65,4)	
Nombre de consultations, n (%)			
Aucun à 5	48 (31,8)	103 (68,2)	p = 0,394
6-10	42 (36,5)	73 (63,5)	
11-20	27 (36)	48 (64)	
Au delà de 20	27 (44,3)	34 (55,7)	
Région, n (%)			
Aquitaine	59 (29,8)	139 (70,2)	p = 0,013
Limousin	50 (50,5)	49 (49,5)	p = 0,0004
Poitou-Charentes	35 (33,3)	70 (66,7)	p = 0,536

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : La maladie de Lyme est la maladie vectorielle la plus répandue dans les zones tempérées de l'Hémisphère Nord. En France, l'antibioprophylaxie post-exposition n'est pas systématiquement recommandée selon la conférence de consensus de 2006 mais peut être discutée dans certaines situations.

Objectifs : Évaluer le recours à l'antibioprophylaxie par les médecins généralistes (MG) confrontés à un patient asymptomatique récemment mordu par une tique, évaluer les éléments déclencheurs de la prescription, le schéma thérapeutique utilisé et la fréquence du recours à la sérologie de Lyme.

Matériel et méthode : Enquête de pratique déclarative par questionnaire menée du 25 Janvier au 31 Août 2018 chez des MG de Nouvelle-Aquitaine. Étaient recueillis les caractéristiques socio-démographiques, le nombre de consultations pour morsure de tique au cours des 12 derniers mois, le recours à une antibioprophylaxie ainsi qu'à la sérologie de Lyme.

Résultats : 402 MG ont participé. Ils étaient 59,2% à prescrire parfois une antibioprophylaxie. Les principaux critères de prescription étaient la durée d'attachement de la tique supérieure à 48h (81,1%), le patient immunodéprimé (53,4%) et la tique gorgée de sang (50,8%). 58,2% des MG utilisaient l'amoxicilline et 38,7% la doxycycline. Ils étaient 14,4% à prescrire une sérologie de Lyme. Les MG de l'ancienne région Limousin prescrivaient significativement moins d'antibiotiques (49,5%) ($p=0,0004$) que ceux de l'Aquitaine (70,2%) et du Poitou-Charentes (66,7%). Les MG de moins de 45 ans prescrivaient significativement plus d'antibiotiques (73,6%) que les plus de 45 ans (56,4%) ($p=0,0003$).

Conclusion : Le recours à l'antibioprophylaxie est élevé alors qu'il est rarement indiqué. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2018 ont clarifié la conduite à tenir en indiquant l'absence d'indication à l'antibioprophylaxie post-exposition. Il serait intéressant d'en évaluer l'impact sur nos pratiques.

ABSTRACT

Introduction : Lyme disease is the most common vector-borne disease in temperate areas of the Northern Hemisphere. In France, according to the 2006 consensus conference, post-exposure prophylactic antibiotics is not systematically recommended but, in some cases, it can be discussed.

Objective : To evaluate the prescription of prophylactic antibiotics by general practitioners in asymptomatic patients after a recent tick bite, to evaluate the motive behind these prescriptions, the therapeutic plans used and how frequent a Lyme disease serology is ordered.

Material and method : Declarative practice survey based on questionnaires sent to general practitioners in Nouvelle Aquitaine from the 25th of January to the 31st of August.

The survey analysed socio-demographic characteristics, the number of consultations for tick bites during the last 12 months, the prescription of prophylactic antibiotics and the demande for Lyme disease serology.

Results : 402 GPs participated to our study, 59,2% prescribed prophylactic antibiotics according to clinical circumstances. The main prescribing criteria was a duration of tick attachment greater than 48 hours (81.1%), immune-compromised patient (53,4%) and blood-soaked tick (50,8%).

Amoxicillin is used by 58,2% of the GPS in our study, doxycycline by 38,7% of them. Lyme disease serology is prescribed by 14,4% of the GPs.

GPs in the former Limousin region prescribed significantly fewer antibiotics (49.5%) ($p=0.0004$) than those in Aquitaine (70.2%) or Poitou-Charentes (66.7%).

GPs younger than 45 years of age prescribed significantly more antibiotics (73.6%) than those older than 45 years of age (56.4%) ($p=0.0003$).

Conclusion : Despite it's rarely indication, prophylactic antibiotic use is important. The HAS 2018 recommendations have clarified how to manage post tick exposure, indicating the absence of the indication to prescribe post exposure prophylactic antibiotics.

It could be interesting to evaluate the impact of these recommendations on our practices.