



**HAL**  
open science

# **Recrudescence des piqûres de tiques : prévention ; Borréliose de Lyme : différentes techniques de diagnostic et traitement**

Sophie Hubert

## ► To cite this version:

Sophie Hubert. Recrudescence des piqûres de tiques : prévention ; Borréliose de Lyme : différentes techniques de diagnostic et traitement. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03191368

**HAL Id: dumas-03191368**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03191368>**

Submitted on 7 Apr 2021

**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.

THESE POUR LE DIPLOME  
D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**RECRUDESCENCE DES PIQÛRES DE  
TIQUES : PREVENTION ;  
BORRELIOSE DE LYME : DIFFERENTES  
TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC ET  
TRAITEMENT**

Soutenue publiquement le 9 juin 2020

Par Madame HUBERT Sophie

**JURY :**

Président : Madame VILPOUX Catherine

Membres : Madame FLINIAUX Ophélie

Monsieur LEOURIER Thomas

Monsieur CAZADE Sidney

Thèse n° : 18

# Remerciements

A Madame **Catherine VILPOUX** qui m'a fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce jury.

A Madame **Ophélie FLINIAUX** qui a accepté de diriger ma thèse, pour son aide tout au long de l'élaboration de cette thèse, sa disponibilité et ses précieux conseils.

A Monsieur **Thomas LEOURIER** qui a accepté de siéger dans ce jury, et surtout qui a contribué en tant que maître de stage à ma réussite lors de ma sixième année d'étude en pharmacie.

A Monsieur **Sidney CAZADE** qui a accepté de juger mon travail et d'être membre de mon jury.

A Madame **Aurélie LEOURIER** qui m'a accompagné durant mes premières années d'études et qui m'a initié au métier de pharmacien d'officine.

A **mes parents, ma famille, mes amis, mes copines de la danse** qui m'ont toujours soutenue, encouragée et redonnée le sourire après chaque moment difficile.

Aux **équipes de la pharmacie LEOURIER et de la pharmacie du GRAND FERRE** qui m'ont transmis leur savoir et m'ont conforté dans le choix de ce métier.

## Résumé

Les tiques, appartenant à l'embranchement des arthropodes, sont des parasites hématophages. Bien que l'Homme soit un hôte accidentel, les tiques occupent la deuxième place, derrière les moustiques, en tant que vecteurs de maladies humaines bactériennes, virales et parasitaires. Les deux principales familles de tiques sont les tiques dures (Ixodidae) qui regroupent environ 700 espèces et les tiques molles (Argasidae) qui regroupent environ 200 espèces. Leur cycle de développement se compose de 4 stases : œuf, larve, nymphe et adulte. Les principales pathologies qu'elles transmettent à l'Homme en France sont la borréliose de Lyme et l'encéphalite à tiques transmises par *Ixodes ricinus* ainsi que les rickettsioses dont la fièvre boutonneuse méditerranéenne transmise par *Rhipicephalus sanguineus* et le Tick-borne lymphadenopathy (ou Tibola) transmis par *Dermacentor marginatus* ou *Dermacentor reticulatus*. Devant l'émergence de ces maladies vectorielles transmises par les tiques en France, un plan de lutte national a été mis en place. Les professionnels de santé ont un rôle important à jouer dans la prévention de ces maladies. Celle-ci passe par la mise en place de campagnes d'information auprès du grand public afin de prévenir les piqûres de tiques lors de promenades en forêt.

La borréliose de Lyme, maladie la plus rencontrée en France avec en 2018 une incidence de 104 cas pour 100 000 habitants, est causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi* appartenant à la famille des spirochètes. Cette pathologie présente une grande variabilité de signes cliniques et évolue en trois phases. La première est uniquement d'ordre cutanée avec un érythème migrant ; lors de la deuxième phase, le patient peut présenter des atteintes neuro-méningées (neuroborréliose), articulaires (arthrite de Lyme) ou cutanées ; enfin la troisième phase correspond à une persistance de l'infection avec des réactions inflammatoires et dysimmunitaires. L'expression clinique peut apparaître dans les jours qui suivent la piqûre mais également des mois voire des années après. A tous les stades le traitement repose sur l'administration d'antibiotiques. Le diagnostic repose quant à lui sur la clinique au stade de l'érythème migrant, mais la technique de référence reste la sérologie en deux temps. Tout d'abord, un test ELISA est réalisé. Si celui-ci s'avère positif, un second test, un Western-blot, est réalisé pour confirmer le résultat. Cependant le diagnostic de la maladie de Lyme fait l'objet de polémiques en raison d'un manque de standardisation des tests. Un éventuel vaccin pourrait néanmoins voir le jour dans les années qui viennent.

# **Abstract**

Ticks, which belong to the arthropods, are hematophagous parasites. Although humans are an accidental host, ticks are in second place, behind mosquitoes, as vectors of bacterial, viral and parasitic diseases. The two main families of ticks are hard ticks (Ixodidae), a family that groups together around 700 species, and soft ticks (Argasidae), a family that groups together around 200 species. Their development cycle shows 4 stages: egg, larva, nymph and adult. The main pathologies that they transmit to humans in France are Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis transmitted by *Ixodes ricinus* as well as rickettsioses, including the Mediterranean spotted fever transmitted by *Rhipicephalus sanguineus* and Tick-borne lymphadenopathy (or *Tibola*) transmitted by *Dermacentor marginatus* or *Dermacentor reticulatus*. Faced with the emergence of these vector-borne diseases transmitted by ticks in France, a national control plan has been set up. Health professionals have an important role to play in the prevention of these diseases, notably via information campaigns for the public in order to prevent tick bites during walks in the forest.

Lyme borreliosis, the most frequently encountered tick-borne disease in France, with an incidence of 104 cases per 100,000 inhabitants in 2018, is caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi* s.l. belonging to the spirochetes family. This pathology exhibits a great variability of clinical signs and progresses and develops in three phases. The first is merely cutaneous with a migrating erythema; during the second phase, the patient may have neuro-meningeal (neuroborreliosis), joint (Lyme arthritis) or cutaneous damage; finally the third phase corresponds to a persistence of the infection with inflammatory and dysimmune reactions. The clinical expression can appear in the days following the bite but also months or even years after. At all stages the treatment is based on the administration of antibiotics. The diagnosis is based on clinical observation at the stage of migrant erythema, but the standard technique remains a serological test with two stages. First, an ELISA test is performed. If this proves positive, a second test, a Western blot, is performed to confirm the result. However, the diagnosis of Lyme disease has been a subject of controversy due to a lack of test standardization. A possible vaccine might nevertheless appear on the market in the coming years.

**Mots clés** : tiques, borrélie de Lyme, Ixodidae, Argasidae, maladies vectorielles à tiques, prévention.

**Key words** : ticks, lyme borreliosis, Ixodidae, Argasidae, vector-borne diseases transmitted by ticks, prevention.

# Sommaire

<b><u>Introduction</u></b>	<b>8</b>
<b><u>Première partie : Les tiques, les maladies vectorielles qu'elles transmettent, et prévention</u></b>	<b>10</b>
<b>I - Généralités sur les tiques :</b>	<b>10</b>
I – 1. Classification :	10
I – 2. Anatomie des tiques :	11
I – 2.1. La famille des Ixodidae :	12
I – 2.2. La famille des Argasidae :	14
I – 3. Le cycle de développement :	15
I – 3.1. La famille des Ixodidae :	16
I – 3.2. La famille des Argasidae :	17
I – 4. Le mode de transmission :	18
<b>II - Les maladies vectorielles à tiques :</b>	<b>21</b>
II – 1. L'encéphalite à tiques :	21
II – 1.1. Epidémiologie :	22
II – 1.2. Physiopathologie et signes cliniques :	23
II – 1.3. Diagnostic :	24
II – 1.4. Prévention :	25
II – 2. Les rickettsioses à tiques et ses deux principales manifestations : la fièvre boutonneuse méditerranéenne et le Tick-borne lymphadenopathy (Tibola) :	27
II – 2.1. Epidémiologie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne :	28
II – 2.2. Epidémiologie du Tibola :	28
II – 2.3. Physiopathologie et signes cliniques :	29
II – 2.4. Diagnostic :	31
II – 2.5. Traitement :	32
II – 3. Autres maladies vectorielles à tiques :	32
II – 3.1. L'anaplasmose granulocytaire humaine :	33
II – 3.2. La tularémie :	33
II – 3.3. La babésiose humaine :	35
<b>III – Mesures préventives contre les piqûres de tiques :</b>	<b>35</b>
III – 1. Prévention à l'officine :	37
III – 1.1. Les mesures préventives physiques :	37
III – 1.2. Les mesures préventives chimiques :	38
III – 1.3. Que faire en cas de piqûre de tique ?	40
III – 2. La prévention à l'échelle nationale :	42

III – 2.1. Différentes sources d’information mises à disposition du public :	43
III – 2.2. Signalement des piqûres de tiques :	45
III – 2.3. Les projets de science participative :	47
<b><u>Deuxième partie : La maladie de Lyme : de l’histoire aux perspectives d’avenir</u></b>	<b>50</b>
<b>I - Histoire de la maladie de Lyme :</b>	<b>50</b>
<b>II - Epidémiologie :</b>	<b>51</b>
<b>III - Description de la bactérie :</b>	<b>53</b>
III – 1. Caractéristiques morphologiques :	53
III – 2. Classification :	55
III – 3. Mode de transmission et pouvoir pathogène :	56
<b>IV - Signes cliniques et traitement :</b>	<b>57</b>
IV – 1. Borréliose de Lyme précoce localisée :	58
IV – 2. Borréliose de Lyme disséminée précoce :	59
IV – 2.1. L'érythème migrant à localisation multiple :	59
IV – 2.2. Le lymphocytome borrélien :	60
IV – 2.3. Les atteintes neurologiques précoces :	61
IV – 2.3.1. Les manifestations neurologiques périphériques :	61
IV – 2.3.2 Les manifestations neurologiques centrales :	62
IV – 2.3.3 Traitement des atteintes neurologiques précoces :	62
IV – 2.4. L'arthrite de Lyme :	62
IV – 3. Borréliose de Lyme tardive disséminée :	64
IV – 3.1. Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) :	64
IV – 3.2. Les atteintes neurologiques tardives :	65
IV – 3.3. Les troubles psychiatriques :	66
IV – 4. Autres atteintes :	66
IV – 4.1. Atteintes ophtalmologiques :	66
IV – 4.2. Atteintes cardiaques :	67
<b>V - Les différentes techniques de diagnostic :</b>	<b>68</b>
V – 1. Méthodes de diagnostic direct :	68
V – 1.1. La culture cellulaire de <i>Borrelia burgdorferi</i> sl :	69
V – 1.2. La Polymerase Chain Reaction (PCR) :	69
V - 2. Méthodes de diagnostic indirect :	70
V – 2.1. La technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) :	71
V – 2.2. La technique d’immuno-empreinte ou Western Blot :	72
V – 2.3. Cas particulier : détection des anticorps dans le LCR :	74
V – 2.4. La piste des CXCL 13 :	74

V – 3. Les autotests vendus en pharmacie :	75
V – 3.1. Principe d'utilisation de ces tests :	75
V – 3.2. Recommandations des sociétés savantes :	75
V – 4. Recommandations diagnostiques en fonction de la forme clinique :	76
<b>VI – Polémique autour de la maladie de Lyme :</b>	<b>77</b>
VI – 1. Controverse sur la « maladie de Lyme chronique » :	77
VI – 2. Reconnaissance de la borréliose de Lyme en tant que maladie professionnelle :	79
<b>VII - La piste du vaccin :</b>	<b>80</b>
VII – 1. Histoire du vaccin :	80
VII – 2. Où en sommes-nous aujourd'hui ?	81
VII – 2.1. L'étude de Phase 1 :	82
VII – 2.2. L'étude de Phase 2 :	83
<b><u>Conclusion</u></b>	<b>85</b>
<b><u>Liste des figures</u></b>	<b>87</b>
<b><u>Liste des tableaux</u></b>	<b>89</b>
<b><u>Bibliographie</u></b>	<b>90</b>



## **Introduction**

Les tiques, parasites hématophages de nos forêts, sont responsables de nombreuses maladies vectorielles animales mais également humaines. En France, on dénombre pas moins de 41 espèces différentes de tiques. La période d'activité des tiques s'étend de mars à octobre. Depuis quelques années, l'incidence des maladies humaines vectorielles à tiques est en recrudescence en France, notamment la plus fréquente de ces maladies dans l'hémisphère Nord : la borréliose de Lyme.

J'ai décidé de choisir ce sujet, après avoir été confrontée plusieurs fois de suite, dans ma pratique professionnelle, à devoir retirer des tiques, notamment chez de jeunes enfants, et à délivrer des ordonnances à des patients souffrant d'une maladie de Lyme. Il m'a semblé intéressant, dans ce contexte, de montrer le rôle que le pharmacien d'officine peut avantageusement jouer dans la prévention de ces maladies vectorielles à tiques.

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux généralités sur les tiques, les maladies vectorielles qu'elles peuvent transmettre à l'Homme et l'importance de la prévention. Dans une seconde partie, nous aborderons de façon plus approfondie, une de ces maladies qu'est la maladie de Lyme.

Les tiques peuvent être réparties en deux familles principales :

- d'une part, les tiques dures de la famille des Ixodidae et
- d'autre part, les tiques molles de la famille des Argasidae.

Ces deux familles s'opposent par leurs caractères anatomiques, leurs cycles de développement mais aussi leurs piqûres.

Devant l'émergence en France de maladies comme l'encéphalite à tiques, la maladie de Lyme, les rickettsioses à tiques du groupe boutonneux, le ministère de la santé a mis au point en 2016 un « plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques ». De nombreuses mesures de prévention physique et chimique sont disponibles. C'est à ce niveau que le pharmacien d'officine a un rôle à jouer en rappelant à ses patients notamment avant toute balade en forêt les mesures simples de prévention à prendre afin d'éviter toute piqûre de tique. C'est en partageant ses connaissances avec ses patients que le pharmacien pourra améliorer la prévention des maladies transmises par les tiques. Le pharmacien connaît également les gestes à réaliser pour retirer une tique à un patient qui aurait été mordu et peut les mettre en pratique ou les enseigner à des patients se présentant à l'officine. Devant le développement important et la gravité potentielle des maladies transmises par les

tiques, cette prévention a été élargie à l'échelle nationale avec des projets de sciences participatives qui sont mis en œuvre depuis quelques années et qui peuvent être promus par le pharmacien. Plus ces mesures seront prises par un plus grand nombre de personnes, plus l'incidence de la maladie de Lyme en France pourra connaître une baisse.

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme est transmise à l'Homme lors d'une piqûre de tiques par l'intermédiaire d'une bactérie du genre *borrelia* appartenant aux spirochètes.

Cette maladie se définit en trois stades :

- tout d'abord, une phase précoce caractérisée par un érythème migrant, sorte de macule ou papule rouge à extension centrifuge. Celui-ci apparaît au point de la piqûre quelques jours après.
- ensuite, une phase disséminée précoce qui apparaît quelques semaines après la piqûre et qui traduit la dissémination de la bactérie dans le sang et les ganglions. C'est à ce stade que l'on trouve des formes neurologiques et rhumatologiques de la maladie.
- enfin, une phase disséminée tardive qui apparaît quelques mois après la piqûre et peut durer des années. A ce stade, sont observés différents signes cliniques tels qu'une acrodermatite atrophiante chronique, ainsi que des atteintes neurologiques et psychiatriques diverses.

Le diagnostic de la maladie de Lyme peut être réalisé par différentes techniques mais le diagnostic indirect par sérologie reste la méthode de référence. Celui-ci doit être posé le plus rapidement possible afin de déterminer le stade de la maladie et de commencer le traitement antibiotique adapté à ce stade.

La maladie de Lyme peut être généralement traitée avec succès lorsqu'un traitement antibiotique a été mis en place rapidement et a été bien suivi.

Actuellement, il n'existe aucun vaccin commercialisé contre cette maladie mais une étude prometteuse est en cours de réalisation.

# **Première partie : Les tiques, les maladies vectorielles qu'elles transmettent, et prévention**

## **I - Généralités sur les tiques :**

Les tiques, plus communément appelées « poux des bois », sont des parasites hématophages à tous les stades de leur développement. Ectoparasites se nourrissant de sang, les tiques occupent la deuxième place derrière les moustiques en tant que vecteurs de maladies humaines, et leur importance en tant que vecteurs de maladies animales est largement reconnue. Ces ectoparasites hématophages peuvent en effet se fixer aussi bien sur des mammifères, des oiseaux, des reptiles que sur l'Homme. Ils ne peuvent en revanche se fixer sur les poissons.

### **I - 1. Classification :**

Les tiques appartiennent à l'embranchement des arthropodes. Pour décrire la classification des tiques, nous utiliserons la nomenclature de Guglielmone et *al* [1].

Les arthropodes, embranchement le plus nombreux du règne animal, comptent plus de 1,2 millions d'espèces décrites. Un arthropode est un animal invertébré doté d'un squelette chitineux externe, d'un exosquelette et d'appendices (ou pattes) articulés. Les Crustacés, les Myriapodes, les Arachnides et les Insectes font partie de cet embranchement des Arthropodes. Celui-ci se subdivise en trois sous-embranchements : les trilobitomorphes (qui n'existent plus actuellement), les chélicérates et les mandibulates. Les tiques appartiennent au sous-embranchement des chélicérates car elles ne possèdent pas d'antennes, et plus précisément à la classe des Arachnides, à la sous-classe des acariens, à l'ordre des Parasitiformes et au sous-ordre des Ixodida (figure 1).

Actuellement, 900 espèces de tiques sont répertoriées dans le monde. Les tiques sont présentes dans toutes les régions du globe, que ce soit dans les zones climatiques tempérées, tropicales ou polaires. Il existe essentiellement deux grandes familles de tiques : les tiques dures appartenant aux Ixodidae regroupant environ 700 espèces et les tiques molles appartenant aux Argasidae regroupant environ 200 espèces. Une troisième famille, celle des Nuttalliellidae est encore mal connue car représentée par une seule espèce *Nuttalliella namaqua*.

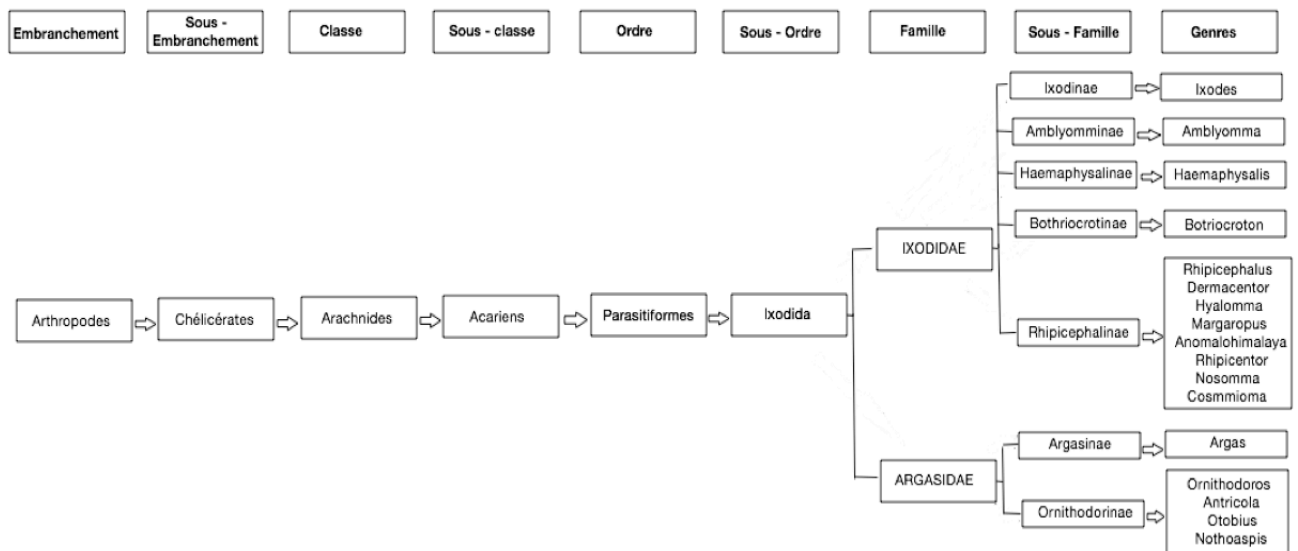


Figure 1 : Classification des tiques

En France, on dénombre 41 espèces de tiques dont 34 appartenant à la famille des Ixodidae et 7 à la famille des Argasidae. Parmi ces 41 espèces, 11 ont été impliquées dans le parasitisme humain [2].

Au fil du temps, on note une augmentation du nombre de tiques dans l'environnement. Ceci s'explique par divers changements socio-économiques et climatiques (déforestation, réchauffement climatique, introduction de nouvelles espèces végétales et animales, réduction du nombre de prédateurs...) [3].

## **I - 2. Anatomie des tiques :**

Les tiques sont des acariens de grande taille pouvant mesurer de 1 millimètre pour certaines larves à 3 centimètres pour certains adultes gorgés. On note un dimorphisme sexuel avec des individus mâles plus petits que les femelles. Leurs corps non segmentés se composent de deux grandes parties : le capitulum et l'idiosome.

Le capitulum est composé d'éléments appelés pièces buccales. Le rostre ou gnathosome est formé de pièces piqueuses et est inséré sur le basis capituli.

Ce rostre se compose (figure 2) :

- d'un hypostome central portant des denticules (petites dents) dirigées à l'arrière sur la face ventrale qui permettent d'assurer la fixation sur l'hôte ;
- de deux chélicères en forme de harpon entourant l'hypostome et servant à déchirer la peau de l'hôte lors de la fixation ;
- et d'une paire de pédipalpes, organes sensoriels tactiles quadri-articulés pouvant engainer l'hypostome.

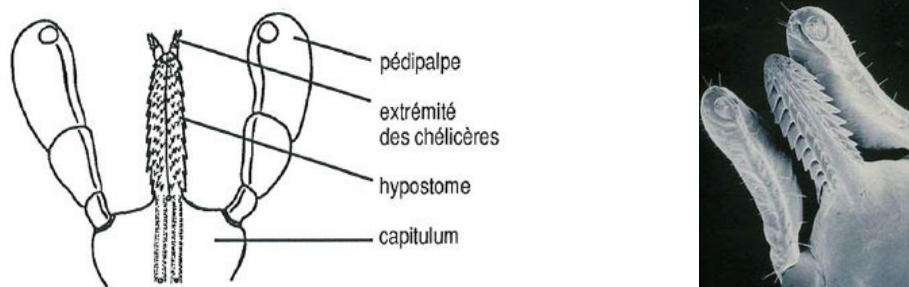


Figure 2 : Représentation schématique et en microscopie électronique des pièces buccales retrouvées chez les tiques

Le reste du corps est constitué de l'idiosome qui se divise en deux parties : le podosome et l'opisthosome (abdomen).

Le podosome porte trois paires de pattes chez les larves et quatre chez les adultes et les nymphes. Les pattes sont formées de six articles : le coxa qui attache la patte au reste du corps et qui peut présenter des éperons internes ou externes, le trochanter, le fémur, la patella, le tibia et le tarse. L'organe sensoriel de Haller, dépression possédant des soies sensorielles, qui se trouve sur le tarse de la première paire de pattes, agit comme une paire d'antennes permettant le repérage de l'hôte.

C'est au niveau de l'opisthosome que se trouvent les différents organes de l'appareil digestif de la tique. Celui-ci est constitué tout d'abord d'un pharynx aspirant, puis d'un œsophage grêle qui mène ensuite à un volumineux estomac formé de nombreux diverticules appelés caeca dont le volume augmente lors d'un repas sanguin occupant ainsi les espaces libres de la cavité. On trouve enfin l'intestin, le sac rectal où s'accumulent les déchets métaboliques et l'anus qui est constitué de deux valves.

L'un des critères de classification taxonomique permettant de différencier les deux grandes familles de tiques est la présence ou l'absence de sillons transversaux, longitudinaux ou latéraux sur la face ventrale de la tique [4].

### I – 2.1. La famille des Ixodidae :

Cette famille se subdivise en 5 sous-familles qui sont Ixodinae, Amblyomminae, Haemophysalinae, Bothriocrotinae et Rhipicephalinae ainsi que 12 genres différents comme *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Bothriocroton*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Margaropus*, *Anomalohimalaya*, *Rhipicentor*, *Nosomma* et *Cosmmioma*.

La qualification de tiques « dures » provient de l'écusson sclérifié (scutum) qu'elles portent sur la face dorsale de leurs corps (figure 3). Lorsqu'il est très coloré, il est décrit comme « tâches d'émail » chez certaines espèces. Cet écusson occupe la quasi totalité du corps chez le mâle, qui de ce fait ne se nourrit quasiment pas sur les hôtes. A l'inverse, il ne représente qu'un quart ou un tiers du corps de la larve, de la nymphe et de la femelle. Chez les Ixodidae, le rostre se trouve en position antéro-terminale évoquant une tête ou pseudocéphalon.

A l'extrémité des pattes des Ixodidae, on note la présence d'une pulville (ou ambulacre) dont le rôle de ventouse permet à cette famille de tiques de grimper sur toutes les surfaces même le verre.

Les femelles de la famille des Ixodidae possèdent une glande céphalique dite « organe de Géné » constituée de deux aires poreuses dont le rôle sécrétoire est d'imperméabiliser les œufs (tableau 1).

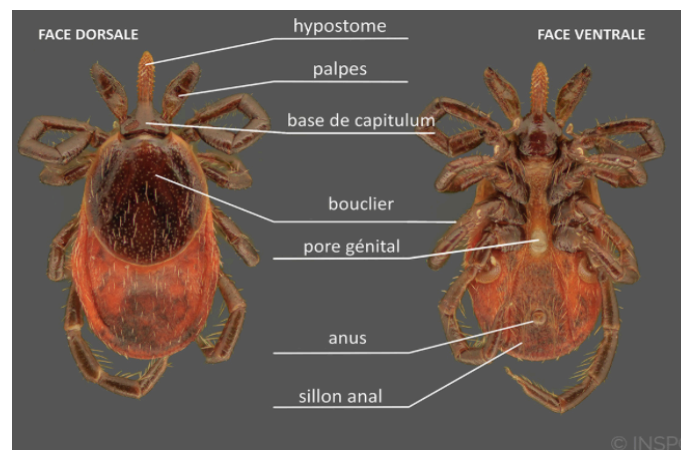


Figure 3 : Anatomie d'une tique dure

Le genre des *Ixodes* appartenant aux Prostriata se différencie des autres genres par la présence d'un sillon adanal sur la face ventrale. Ce sillon est antérieur à l'anوس et l'entoure et se distingue par sa forme de U renversé ou de fer à cheval. Dans les autres genres appartenant aux Metastriata, ce sillon, lorsqu'il existe, est postérieur au pore anal et prend la forme d'un verre à pied.

Chez certaines espèces de Metastriata, on peut noter la présence de festons plus ou moins marqués ou d'une paire d'ocelles (yeux) qui sont toujours absents chez les Prostriata. De plus, on distingue les différents genres de Metastriata par la longueur de leur rostre.

Enfin, certaines espèces sont qualifiées de longirostre (terme signifiant long bec), car elles possèdent des pédipalpes allongés plus longs que larges. C'est le cas par exemple des *Amblyomma* et des *Hyalomma*. A l'inverse, certaines espèces sont qualifiées de brévirostre (terme signifiant court bec) car elles possèdent des pédipalpes ramassés plus larges que longs. C'est le cas par exemple des *Haemaphysalis*, des *Dermacentor* et des *Rhipicephalus*.

### I – 2.2. La famille des Argasidae :

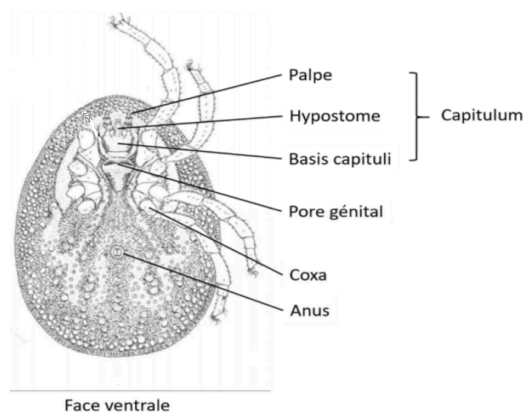
Dans cette famille, nous retrouvons 2 sous-familles qui sont Argasinae et Ornithodorinae ainsi que 5 genres différents : *Argas*, *Ornithodoros*, *Antricola*, *Otobius* et *Nothoaspis*.

Qualifiées de tiques « molles » en raison de l'absence d'écusson sur leur face dorsale (figure 4), elles possèdent néanmoins un tégument bosselé et alvéolaire nommé madréporique. Le gnathosome est en position ventrale ou infère chez les nymphes et les adultes et en position antéro-terminale chez les larves. Les pédipalpes, composés de quatre articles de taille égale mais mobiles de façon indépendante, sont cylindriques chez les Argasidae.

C'est la forme de l'orifice génital ou gonopore situé sur la partie antérieure de l'idiosome qui permet la distinction entre les mâles et les femelles de la famille des Argasidae. Le gonopore chez la femelle est constitué de deux lèvres transversales en forme de U renversé tandis que chez le mâle la lèvre inférieure couvre la lèvre supérieure. Les nymphes ont la même morphologie que les adultes mais sans gonopore.

Au niveau des hanches de la première paire de pattes, on note la présence, chez les Argasidae, de deux glandes coxales sécrétant lors d'un repas sanguin un liquide coxal jouant un rôle considérable dans la transmission de certaines maladies.

A la différence des Ixodidae, les Argasidae ne possèdent pas de pulvilles au niveau de leurs pattes ce qui les empêche de grimper sur des surfaces lisses (tableau 1).



#### Figure 4 : Anatomie d'une tique molle

Les deux principaux genres d'Argasidae (*Argas* et *Ornithodoros*) se différencient par la présence d'un sillon dorso ventral chez les *Argas* qui est absent chez les *Ornithodoros*. Chez certaines espèces d'Argasidae, on note des ocelles au niveau de la première ou deuxième paire de coxa.

S'il est aisé de différencier morphologiquement les nymphes et les adultes des familles des Ixodidae et des Argasidae, il est en revanche plus difficile de différencier les larves. En effet, celles-ci sont hexapodes, ont des pulvilles aux pattes, un rostre antéro-terminal et ne possèdent pas de stigmates. Seule la présence d'un scutum chez les larves d'Ixodidae et d'une plaque sternale chez les larves d'Agarsidae permet de faire la distinction.

### **I - 3. Le cycle de développement :**

Il est important de différencier les termes stases et stades. Dans l'étude des acariens, et plus particulièrement des tiques, chaque étape de développement d'une tique est dénommée « stase ». Le terme stade quand à lui fait référence à des mues successives sans métamorphoses. Cependant, chez les tiques de la famille des Ixodidae, les trois stases sont équivalentes à trois stades ; ces deux termes peuvent donc s'employer indifféremment.

La tique a quatre stases de développement : œuf, larve, nymphe puis adulte mâle ou femelle. Elle possède un large panel d'hôtes à coloniser : reptiles, oiseaux, petits et grands mammifères. La rencontre hôte-parasite s'effectue selon certaines conditions d'ordre climatique (pourcentage d'humidité, température) ; repérage de l'hôte par son odeur ou rejet de gaz carbonique et des vibrations. Cette rencontre peut avoir lieu toute l'année lorsque l'hôte est une espèce sédentaire. Cependant, certains hôtes sont des migrants. Ce facteur oblige donc les tiques qui colonisent ces espèces à hiberner durant la période de migration.

La reproduction est identique chez les deux grandes familles de tiques. Ce sont grâce aux phéromones que l'accouplement peut avoir lieu. Selon les espèces, cet accouplement peut avoir lieu avant ou après un repas de sang et dure entre une et deux heures. Les tiques mâles ne possèdent pas d'organes copulateurs. Le sperme transite par leurs pièces buccales. La salive sert de lubrifiant. Le mâle introduit son rostre dans le gonopore de la femelle et y dépose les spermophores. Les œufs sont protégés de l'eau et



des organismes extérieurs (champignons, microbes) par une cire qui les entoure et les agglomère.

### I – 3.1. La famille des Ixodidae :

Une fois fécondée, la femelle gorgée, juste avant de mourir, pond entre 1000 et 10000 œufs qu'elle dépose sur un terrain propice à même le sol (tableau 1). L'œuf éclot après une embryogenèse qui dure de 20 à 50 jours en fonction des conditions climatiques. On observe alors une larve molle, claire et gonflée d'environ 1 millimètre possédant 6 pattes. Celle-ci se déshydrate, sa cuticule s'assombrit et durcit. Une quête passive de l'hôte se met alors en place. Elle se fixe sur cet hôte pour une durée de 3 à 12 jours selon l'espèce puis se détache et tombe au sol pour se transformer en nymphe en quelques semaines (de 2 à 8). A l'issue de cette transformation la nymphe présentant une taille de 2 à 4 mm, possédant 8 pattes, adoptera le même comportement que la larve vis-à-vis de la recherche de l'hôte, de la durée du repas et de la chute au sol. La métamorphose de la nymphe à l'adulte durera plus longtemps (quelques mois). La tique adulte mâle ou femelle se fixe à son tour sur un troisième hôte où elle effectuera un repas de sang plus long que lors des autres stases.

Chez les Ixodidae, le mâle ne se nourrit quasiment pas. Il peut attendre plusieurs mois pour l'accouplement qui aura lieu aussi bien sur le sol que sur l'hôte. La tique mâle meurt juste après. Quant à la tique femelle, une fois fécondée, elle reprend son repas sanguin après une pause dite préprandiale et pond. Elle peut prendre jusqu'à 100 fois son poids en sang. Trop déformée, elle meurt juste après et le cycle continue (figure 5).

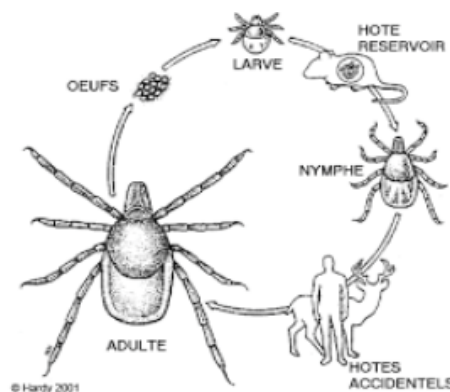


Figure 5 : Cycle de développement des tiques de la famille des Ixodidae

Pour la plupart des espèces de la famille des Ixodidae et pour toutes les espèces du genre Ixodes, le cycle de développement est qualifié de triphasique ou trixène. En effet, les trois phases parasitaires s'effectuent sur un hôte différent et sont séparées par des

phases au sol où s'effectue le changement de stade. Chez certaines espèces, comme par exemple *Rhipicephalus bursa*, le cycle est dixène car la mue larvaire s'effectue sur le même hôte. Enfin, pour un petit nombre d'espèces du genre *Rhipicephalus*, la totalité du cycle de développement s'effectue sur le même hôte, il est qualifié de monoxène.

Par ailleurs, les différentes espèces peuvent être qualifiées de :

- monotropes si elles ne parasitent qu'un seul groupe d'hôtes de la même espèce au cours des 3 stases de développement ;
- ditropes si elles parasitent trois hôtes de deux espèces différentes ;
- ou télotropes ou ubiquistes lorsqu'elles ont la capacité de se nourrir sur différentes espèces de mammifères, oiseaux ou reptiles. C'est le cas par exemple d'*Ixodes ricinus*.

Enfin, il existe un dernier critère de classification des espèces qui dépend de leurs lieux de chasse. Certaines espèces sont donc qualifiées :

- d'exophiles, lorsqu'elles vivent dans des biotopes ouverts comme les forêts, les pâturages, les prairies... ;
- de cryptophiles, lorsqu'elles vivent à même le sol ou dans les taillis ;
- d'endophiles, lorsqu'elles vivent dans des habitats protégés comme les terriers ou les nids ;
- de pholéophiles, lorsqu'elles se cachent dans de très petites cavités (faille de roche, écorce d'arbres).

Afin que le cycle de développement des Ixodidae puisse se faire dans des conditions favorables, un microclimat favorable au niveau de l'habitat, un degré d'humidité suffisant (environ 80%) ainsi qu'une température minimale de 7 à 10°C (activité maximale entre 15 et 20°C) sont nécessaires. En effet, lorsque ces critères ne sont pas réunis, une phase d'hibernation s'installe à toutes les stases du développement [5].

### I – 3.2. La famille des Argasidae :

Les Argasidae, tout comme les Ixodidae, possèdent un cycle de développement à trois stases (larve, nymphe puis adulte mâle et femelle). Cependant, au sein d'une même stase, on dénombre plusieurs stades (notamment chez la nymphe) chez les Argasidae (tableau 1).

Les femelles fécondées gorgées pondent entre 20 et 200 œufs dans un habitat protégé (terriers, constructions humaines...). A la différence des femelles d'Ixodidae, les femelles d'Argasidae ne meurent pas après la ponte. Elles peuvent ainsi vivre plusieurs années.

Leurs œufs sont plus gros et moins nombreux. L'œuf éclot et laisse place à une larve possédant 6 pattes dont le comportement est similaire à celui des larves d'Ixodidae. Son repas sanguin dure entre 2 et 5 jours puis la larve se laisse tomber pour commencer sa mue en nymphe. On observe au total de 2 à 8 stades nymphaux (repas sanguin + mue) avant de voir apparaître une tique adulte mâle ou femelle. Généralement l'émergence d'un mâle adulte nécessite moins de stades nymphaux. Le cycle est ainsi qualifié de polyxène (figure 6).

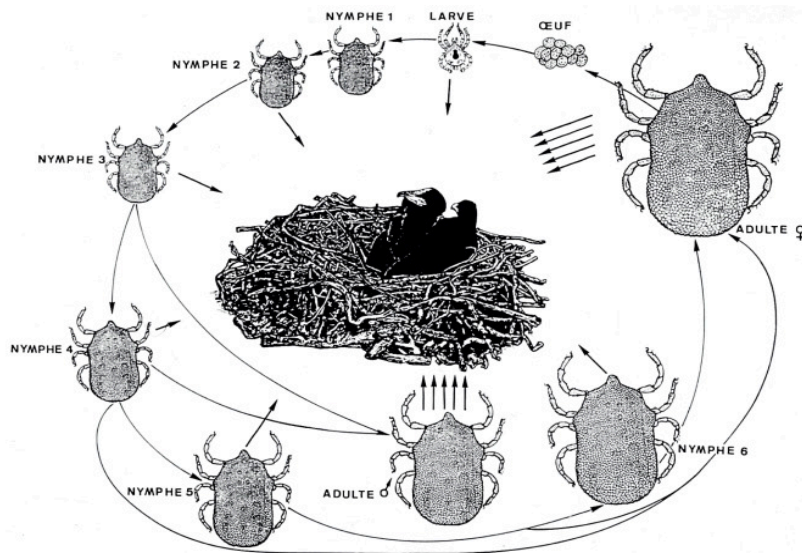


Figure 6 : Cycle de développement des tiques de la famille des Argasidae

Contrairement aux Ixodidae, les femelles fécondées ne restent fixées sur leur hôte que pendant une courte durée. De plus, les Argasidae ont un rythme nyctéméral inverse par rapport à celui de l'hôte.

La plupart des espèces d'Argasidae sont endophiles. Elles sont donc associées à un habitat qui leur est propre et sont sédentaires. Leur cycle de développement est dépendant des variations saisonnières, ainsi que de la reproduction de la population de leurs hôtes. En effet, elles se fixent de préférence chez des hôtes jeunes d'une espèce. Par ailleurs, elles montrent une grande longévité en raison de leur capacité à jeûner et à prendre plusieurs repas [6].

La bonne connaissance du cycle de développement et de l'habitat des tiques est indispensable pour comprendre la transmission des germes et l'apparition de maladies.

#### **I - 4. Le mode de transmission :**

Les maladies sont transmises par piqûre, et celle-ci s'effectue en deux temps. Dans un premier temps, on observe une action mécanique avec la pénétration des pièces buccales grâce aux chélicères qui coupent superficiellement l'épiderme. L'hypostome s'ancre alors dans les tissus grâce à ses dents rétrogrades. Dans un second temps, on observe une action chimique sous l'effet de la salive de la tique qui digère les tissus de l'hôte au point d'ancrage. Si, pour les Ixodidae, la piqûre est lente (24 à 48 heures) et indolore, ce n'est pas le cas pour celle des Argasidae qui est rapide (quelques minutes) et douloureuse pouvant être à l'origine d'urticaire voire même de chocs anaphylactiques chez certains hôtes (tableau 1). Lors de la fixation, une substance anticoagulante, anti-inflammatoire, hémolytique, vasodilatatrice et cytolitique est inoculée par la tique. C'est pourquoi leur piqûre est qualifiée de telmophage car on note la présence d'un micro-hématome. De plus, les tiques de la famille des Ixodidae produisent une substance appelée ciment qui entoure l'hypostome et permet de consolider la fixation de la tique dans la peau de l'hôte.

Lors de la piqûre, la quantité de sang absorbé est jusqu'à trois fois supérieure au volume de la tique gorgée. Chez les Argasidae, grâce à la présence de glandes coxales, le sang ingéré est concentré par régurgitation de l'eau et des sels minéraux. On parle alors de spoliation sanguine. Chez les petits vertébrés présentant de nombreuses piqûres, cette spoliation sanguine peut provoquer un affaiblissement, voire même un décès [7].

Les tiques constituent les vecteurs les plus importants d'agents infectieux en médecine humaine et vétérinaire. Elles ont un rôle de réservoir et sont vectrices de nombreuses maladies aussi bien virales (arboviroses), que bactériennes (borrélioses, rickettsioses) ou encore parasitaires (filarioses) [8].

Généralement on distingue par vecteur tout arthropode hématophage responsable de la transmission active ou biologique d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre. Lorsqu'une tique pique un vecteur source dont le sang est infecté par un agent infectieux, elle devient alors réservoir et vecteur de cet agent infectieux. En effet, l'agent infectieux transféré au vecteur, a la capacité de survivre en son sein et s'y multiplier. La transmission de l'agent pathogène d'une tique qui l'héberge à un vertébré cible peut se faire par plusieurs voies :

- la voie salivaire : la salive représente la voie principale de transmission. En effet, les agents pathogènes sont présents dans les glandes salivaires de la tique et sont transmis à l'hôte au cours du repas sanguin. Chez les Ixodidae, la transmission salivaire a lieu après la première ou la deuxième journée de repas.
- la voie fécale : les agents infectieux contenus dans les déjections de la tique sont excrétés sur la peau de l'hôte où ils se déshydratent. Ils sont alors transmis à l'hôte par voie aérienne.

- la transmission coxale : celle-ci se produit uniquement chez les Argasidae qui utilisent leurs glandes coxales pour rejeter l'eau lors des repas sanguins. Certains agents pathogènes peuvent être excrétés lors de ce rejet et contaminer l'hôte par l'intermédiaire de microlésions.

La transmission peut également se produire entre une tique et une autre. Ainsi, la plupart des germes peuvent être transmis :

- de façon transstadiale (transmission d'une stase à une autre), lorsqu'une tique est infectée à la stase larvaire et le reste jusqu'à la stase adulte ;
- de façon transovarienne ou transgénérationnelle lorsqu'une femelle transmet l'agent infectieux à sa descendance au cours de la ponte ;
- par repas en groupe ou « co-feeding », lorsque l'agent infectieux est transmis directement par une tique infectée à une tique non-infectée lors d'un repas sanguin en groupe se produisant sur un même hôte.

Ces voies de transmission expliquent la pérennité des germes à l'intérieur d'une population de tiques.

Critères de différenciation	Famille des Ixodidae	Famille des Argasidae
Ecusson sclérifié	Présence	Absence
Pulvilles (permettent de grimper sur les surfaces lisses)	Présence	Absence
Position du rostre	Antéro-terminale	Antéro-terminale chez les larves Ventrals chez les nymphes et les adultes
Organe de Géné (permet d'imperméabiliser les œufs)	Présence	Absence
Larves	Scutum	Plaque sternale
Nombre d'œufs par ponte	1 000 à 10 000	20 à 200
Nombre de stases	3 (larve, nymphe, adulte)	3 (larve, nymphe, adulte)
Nombre de stades	3 (larve, nymphe, adulte)	Variable (larve, plusieurs pour les nymphes, adulte)
Voies de transmission	Glandes salivaires	Glandes coxales
Piqûre	Lente (24 à 48 heures) et indolore	Rapide (quelques minutes) et douloureuse

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principales différences entre tiques dures et tiques molles

## **II - Les maladies vectorielles à tiques :**

Les tiques sont des vecteurs majeurs d'agents infectieux. Chez les animaux, elles constituent les vecteurs les plus importants avant les moustiques. C'est l'inverse, chez l'Homme.

De nombreux germes de nature très variée peuvent être transmis par les tiques parmi lesquels on compte plus d'une centaine de virus dont une dizaine à l'origine d'infections graves, une quarantaine de bactéries et de protozoaires et quelques helminthes. Il existe également une grande diversité en ce qui concerne les hôtes cibles : tous les vertébrés y compris les reptiles et les batraciens, à l'exception des poissons. Sur le plan vétérinaire, on observe un grand nombre de piroplasmoses aussi bien bovine, canine qu'équine.

La plupart des maladies humaines graves transmises par les tiques s'observent dans les régions tempérées de l'hémisphère nord. En France, 4 espèces d'Ixodidae et 2 espèces d'Argasidae représentent les principales espèces responsables de maladies vectorielles à tiques chez l'Homme. Il s'agit : d'*Ixodes ricinus*, de *Dermacentor marginatus*, de *Dermacentor reticulatus*, de *Rhipicephalus sanguineus* pour les Ixodidae et d'*Argas reflexus* et d'*Ornithodoros coniceps* pour les Argasidae.

La maladie de Lyme est la maladie vectorielle à tiques transmise à l'Homme la plus fréquente en France et dans l'hémisphère nord. Nous l'aborderons plus loin dans cette thèse. Il existe d'autres maladies vectorielles à tiques telles que l'encéphalite à tiques, les rickettsioses dont la fièvre boutonneuse méditerranéenne et le Tibola, la tularémie, la babésiose ou encore l'anaplasmose granulocytaire humaine. Cette liste n'est malheureusement pas exhaustive, du fait du grand nombre de germes pouvant être transmis et parfois du manque de connaissance scientifique sur ces germes [9].

### **II - 1. L'encéphalite à tiques :**

L'encéphalite à tiques est une arbovirose, c'est-à-dire une maladie virale dont le virus se transmet par un arthropode hématophage. Le virus responsable de cette maladie appartient à la famille des Flaviviridae et se nomme « Tick-borne encephalitis virus », ou en français virus de la méningo-encéphalite à tiques. Cette zoonose est essentiellement transmise à l'homme par morsure d'une tique du genre *Ixodes*. D'autres modes de contamination rares existent. Ainsi cette contamination peut se produire par la

consommation par l'homme de lait de vache, de chèvre ou de brebis contaminés ou lors d'une transfusion sanguine. On distingue trois sous-types viraux : européen dont le vecteur est *Ixodes ricinus* ; asiatique et sibérien dont le vecteur est *Ixodes persulcatus*. Le sous-type européen, seul présent en France, est responsable de maladies dont la sévérité et l'évolution clinique sont moins graves que celles provoquées par les deux autres sous-types viraux. Les risques de contracter la maladie dépendent essentiellement de l'activité de la tique qui est maximale du printemps à l'automne et sont bien entendu plus importants pour les personnes exposées dans les zones endémiques en raison de leur profession ou de leurs loisirs (bûcherons ; agriculteurs, gardes-chasses) (ballades en forêt). En Europe, les pays les plus touchés sont la république Tchèque, l'Allemagne et les pays baltes. En France, la région la plus touchée est l'Alsace. C'est pourquoi, il est recommandé de se faire vacciner dans ces régions.

## II – 1.1. Epidémiologie :

En prenant en compte les trois sous-types du virus, l'encéphalite à tiques touche tous les pays européens, à l'exception de la péninsule ibérique et des îles britanniques, et s'étend jusqu'à la Chine.

Le sous-type européen, le seul touchant la France, s'étend sur toute l'Europe jusqu'aux montagnes de l'Oural. On observe deux pics d'incidence pour ce sous-type de virus transmis par *Ixodes ricinus*. Le premier a lieu entre les mois de mai et de juin et le second entre les mois de septembre et d'octobre. Ceci correspond à la période d'activité des tiques de cette espèce qui se produit à températures comprises entre 6 et 25°C et un taux d'humidité supérieur à 85%.

Les sous-types sibérien et asiatique se retrouvent en Sibérie et de la mer Baltique jusqu'au Japon. Ces deux sous-types vectorisés par *Ixodes persulcatus* ne présentent qu'un seul pic d'incidence entre les mois de mai et de juin.

En revanche les trois sous-types du virus pourront être simultanément présents dans les pays Baltes, l'Ukraine et l'Ouest de la Russie [10].

Dans la suite de cette thèse, nous aborderons uniquement le sous-type européen.

Le premier cas français d'encéphalite à tiques est rapporté dans la littérature chez un garde-chasse alsacien en 1968. Depuis 2003, un second foyer a été décrit dans les Alpes (Savoie et Haute Savoie). Depuis une trentaine d'années, une recrudescence du nombre de cas a été observée dans plusieurs pays européens. Cette tendance se vérifie également en France. Entre 2013 et 2018, 90 cas ont été confirmés sur notre territoire. Ainsi, 29 cas d'encéphalite à tiques ont été recensés en 2016 ; 17 cas en 2017 et 22 cas en 2018 [11].

## II – 1.2. Physiopathologie et signes cliniques :

Le virus de la méningo-encéphalite à tiques est un virus à ARN simple brin. Sa transmission se fait généralement par « co-feeding » d'une tique à une autre mais également par voie transstadiale ou transovarienne. L'Homme, hôte accidentel, est infecté la plupart du temps par morsure d'une tique infectée et transmission du virus via sa salive. Dans la très grande majorité des cas, la maladie est asymptomatique. Après transmission du sous-type européen, seuls 10 à 30% des personnes présentent des signes cliniques [12].

La sévérité de la maladie dépendra de la charge virale transmise, de l'âge et de l'état physiopathologique du patient. Après inoculation du virus, celui-ci se multiplie dans un premier temps localement, au niveau des cellules dendritiques et des cellules de Langerhans de la peau. Dans un second temps, le virus est transporté via le système lymphatique vers les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une réplication plus massive. Ceci entraîne alors une virémie, passage du virus dans le sang, qui caractérise la première phase clinique de la maladie. Le virus se dissémine alors dans tout l'organisme, notamment dans certains organes tels que le foie, la rate, le thymus, la moelle osseuse et le système nerveux central où ses cibles sont les neurones et les cellules gliales. C'est cette dernière atteinte qui caractérise l'encéphalite [13]. Bien que l'on observe un passage du virus dans le sang, aucune transmission interhumaine directe n'a été observée ou documentée.

Lors d'une infection par le sous-type européen, l'évolution de la maladie est biphasique. L'incubation de la maladie dure entre 7 et 10 jours avec des extrêmes allant de 2 à 30 jours. La première phase de la maladie se caractérise par une fièvre de 38 à 39°C accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal qui dure environ 5 jours. Lors de cette phase, le patient présente généralement une asthénie, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux, un catarrhe, des arthralgies ou encore une conjonctivite. On observe ensuite une phase de rémission totale avec disparition de la fièvre et de tous les symptômes. Cette phase dure environ une semaine.

La deuxième phase de la maladie, qui se produit seulement dans environ 30% des cas, apparaît deux à quatre semaines après l'inoculation du virus. Il s'agit de la phase neurologique de la maladie. La fièvre revient brutalement, atteignant les 40 à 41°C avec une dégradation de l'état général conduisant le plus souvent à une hospitalisation du patient. Cette phase neurologique se traduit dans environ 50% des cas par une méningite, dans environ 40% des cas par une méningo-encéphalite et dans 10% des cas par une méningo-encéphalo-myélite. Ces pourcentages sont différents pour les âges



extrêmes de la vie. Ainsi, chez les enfants, on observe une répartition pour moitié entre les méningites et les méningo-encéphalites alors que chez les personnes âgées de plus de 70 ans, les formes graves sont les plus courantes avec 50% de cas de myélite [14].

Les symptômes diffèrent selon les formes de la maladie :

- pour la méningite : le patient présente de fortes céphalées, des nausées et des vomissements, une forte fièvre, une raideur de la nuque et un signe de Kerning positif. L'évolution de cette atteinte est favorable avec une guérison spontanée en quelques jours. Seule une asthénie peut persister pendant quelques semaines ou quelques mois.
- pour la méningo-encéphalite : le patient présente les mêmes symptômes que pour une méningite avec en plus des troubles de la conscience (fatigue, somnolence) et du comportement (hallucinations, délires psychotiques). On note également chez certains patients des dyskinésies et des hyperkinésies de la face et des membres. L'évolution de cette atteinte est généralement favorable bien que des séquelles peuvent persister.
- pour la méningo-encéphalo-myélite : le patient retrouve les signes cliniques des deux atteintes précédentes avec en plus des parésies et paralysies flasques des extrémités. Une atteinte potentielle du nerf phrénique et des muscles respiratoires, due à la présence du virus dans la moelle épinière, peut engager le pronostic vital. Lors d'une atteinte du bulbe rachidien, on peut également observer des cas d'arrêts respiratoires ou cardio-vasculaires. Cette forme de la maladie est donc la plus grave. La mortalité n'est pas négligeable et dans le cas d'une guérison, le patient garde des séquelles définitives souvent lourdes (parésie/paralysie des membres ou de la face, troubles mentaux).

Le taux de mortalité du virus de sous-type européen est estimé à 1 ou 2%.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif pour l'encéphalite à tiques. Seul un traitement symptomatique pourra être proposé. Le patient recevra des antipyrétiques (généralement du paracétamol), des anti-inflammatoires et si besoin une supplémentation en électrolytes et en calories. Si le patient a des séquelles paralytiques, une rééducation et des séances de kinésithérapie pourront être mises en place [15].

### II – 1.3. Diagnostic :

Le diagnostic comporte plusieurs étapes successives : questionnement du patient, connaissance épidémiologique de la maladie, données cliniques et biologiques et enfin le sérodiagnostic et le diagnostic direct.

Au cours de la première phase de la maladie, le diagnostic biologique révèle une hyperleucocytose, une légère élévation des enzymes hépatiques, une thrombopénie et une leucopénie. Lors de la deuxième phase, une ponction lombaire sera réalisée afin d'analyser le liquide céphalorachidien (LCR). Les anomalies de ce LCR persistent pendant trois à six semaines, avec en particulier une pléiocytose modérée (de 10 à 1000 éléments/mm<sup>3</sup>), une protéinorachie élevée et une glycorachie normale. Le LCR garde un aspect clair. Cependant, le diagnostic biologique seul ne peut pas permettre de confirmer le diagnostic d'encéphalite à tiques.

Le diagnostic indirect est la méthode de référence qui consiste à rechercher l'apparition d'anticorps dirigés contre le virus de l'encéphalite à tiques. Dans un premier temps, par technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), on recherche la présence d'immunoglobulines M (IgM) dans le sang ou le LCR. Celles-ci sont précoces et apparaissent après la phase de virémie. Ces anticorps restent présents dans le sang de trois à dix mois après la contamination. Les immunoglobulines G (IgG) apparaissent en même temps que les IgM et persistent plusieurs années. Au début, elles sont présentes en faible quantité puis augmentent progressivement pour atteindre un maximum 5 à 7 mois après l'infection. Cependant ces IgG peuvent entraîner des réactions croisées chez des patients infectés par d'autres flavivirus.

Le diagnostic direct est quant à lui peu utilisé pour rechercher le virus de l'encéphalite à tiques. En effet, celui-ci n'est présent dans le sang que lors de la phase de virémie et ne sera présent dans le LCR que dans de rares cas quelle que soit la forme de l'atteinte neurologique.

Les techniques de PCR (Polymerase Chain Reaction) permettent une détection rapide de l'ARN viral dans le sang lors de la première phase de la maladie. Cependant les patients consultent généralement lors de la deuxième phase après l'apparition des symptômes neurologiques. Il est alors trop tard pour réaliser une PCR. Cette technique permet néanmoins de déterminer quel est le sous-type de virus mis en cause [16].

## II – 1.4. Prévention :

Nous aborderons la protection individuelle contre les piqûres de tiques dans la partie suivante. Ici, nous allons parler de la prévention collective qui passe par la vaccination dans les zones endémiques pour cette pathologie.

En France, la vaccination est recommandée aux voyageurs séjournant en zone rurale ou aux amateurs de randonnées en forêt dans les régions où sévit la maladie, du printemps à l'automne. Deux vaccins sont disponibles en officine. Il s'agit de :

- TICOVAC<sup>®</sup> : administrable chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 1 an. Il est disponible en modèle adulte (0,5mL/2,4 $\mu$ g d'antigène viral) et en modèle enfant de 1 à 16 ans (0,25mL/1,2 $\mu$ g d'antigène viral). La substance active est un virus inactivé de l'encéphalite à tiques de souche Neudoerfl.
- ENCEPUR<sup>®</sup> : administrable chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 12 ans. Il n'est disponible que sous le modèle adulte (0,5mL/1,5 $\mu$ g d'antigène viral). La substance active est un virus inactivé de l'encéphalite à tiques de souche Karlsruhe K23 [17].

L'injection se fait dans le deltoïde par voie intramusculaire. La tolérance du vaccin est bonne et les effets indésirables sont rares. Cependant l'allergie vraie aux protéines de l'œuf est une contre-indication à la vaccination.

Pour ces deux vaccins, le schéma vaccinal comporte trois injections : la première à J0, la deuxième entre un et trois mois après la première injection et la dernière entre le 5<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois pour le Ticovac<sup>®</sup> et entre le 9<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois pour l'Encepur<sup>®</sup>. Un rappel doit être effectué trois ans après la troisième dose s'il y a encore un risque d'exposition. Si une immunisation rapide est requise, il existe des schémas de vaccination accélérée. Pour le Ticovac<sup>®</sup>, on réalisera alors 3 injections à J0, J14 puis entre le 5<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois et pour l'Encepur<sup>®</sup>, on réalisera également 3 injections à J0, J7 et J21.

Il faut cependant rester vigilant car cette vaccination ne dispense pas de se protéger contre les tiques qui peuvent transmettre d'autres maladies infectieuses pour lesquelles il n'existe pas encore de vaccin.

Cette vaccination reste rare en France. En effet, en 2004, le HCSP (Haut Conseil de la Santé publique) a déclaré que la vaccination contre l'encéphalite à tiques n'est pas recommandée pour les personnes résidant en France. Ces recommandations n'ont pas été revu depuis.

Au cours de ces dernières années, une augmentation du nombre de cas d'encéphalite à tiques a été rapportée en France avec la découverte de cas autochtones. Cette maladie est à déclaration obligatoire dans 25 pays européen mais pas encore en France où elle est sous-diagnostiquée du fait d'un manque de connaissances et d'outils diagnostiques. En effet, seuls les cas nécessitant une hospitalisation sont actuellement identifiés.

## **II - 2. Les rickettsioses à tiques et ses deux principales manifestations : la fièvre boutonneuse méditerranéenne et le Tick-borne lymphadenopathy (Tibola) :**

Les rickettsioses sont des maladies infectieuses dues à des bactéries intracellulaires strictes, plus précisément à des coccobacilles aérobies, transmises à l'Homme par des arthropodes, et essentiellement par piqûres de tiques. Au sein des bactéries du genre *Rickettsia*, on distingue le groupe boutonneux, principalement transmis par des piqûres de tiques dures, et le groupe thyphus, transmis par des poux ou des puces.

Les rickettsioses à tiques, également appelées fièvre boutonneuse à tiques, ont pour caractéristiques communes une fièvre, une éruption et une escarre d'inoculation au point de la piqûre. Les tiques vectrices sont des tiques dures appartenant à la famille des Ixodidae. Chez celles-ci, un seul repas sanguin est effectué à chacune des trois stases de ces tiques (larve, nymphe et adulte). De ce fait, la bactérie ne peut être transmise d'un animal à un autre qu'après la mue de la tique. On parle alors de transmission transstadiale de la rickettsie. Une transmission transovarienne peut également avoir lieu. En fonction de la maladie transmise, et de sa répartition géographique, plusieurs espèces de tiques (près d'une vingtaine) sont impliquées. Il existe une dizaine de rickettsioses à tiques comme en particulier la fièvre boutonneuse méditerranéenne transmise par *Rhipicephalus sanguineus*, la fièvre boutonneuse d'Israël transmise par *Rhipicephalus sanguineus* (seule espèce à avoir une répartition géographique mondiale), le Tibola (tick-born lymphadenopathy) transmis par *Dermacentor marginatus* ou *Dermacentor reticulatus*, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses transmise par *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma cajennense* ou *Rhipicephalus sanguineus*, ou encore la fièvre à tiques du Queensland transmise par *Ixodes holocyclus* ou *Ixodes tasmani* [18] [19].

Nous allons à présent détailler deux de ces rickettsioses à tiques qui deviennent depuis quelques années des affections émergentes : la fièvre boutonneuse méditerranéenne et le Tibola.

De nos jours, en Europe, émergent deux maladies causées par des bactéries de la famille des Rickettsies appartenant au genre boutonneux. Il s'agit de :

- la fièvre boutonneuse méditerranéenne, rickettsiose éruptive, transmise par la piqûre de la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*. Cette tique a une faible affinité pour l'Homme, mais sa répartition géographique mondiale s'explique par le fait que ses hôtes de prédilection sont les chiens domestiques. Cette maladie est causée *Rickettsia conorii*. Elle sévit principalement dans les pays du pourtour méditerranéen et en Afrique.
- le Tick-borne lymphadenopathy (Tibola) transmise par la piqûre d'une tique dure du genre *Dermacentor*. Les deux principaux vecteurs sont *Dermacentor*

*reticulatus* et *Dermacentor marginatus*. Ces tiques exophiles se trouvent principalement dans les forêts, les champs et les steppes. Leur période d'activité s'étend de l'automne au début du printemps. Le Tibola est dû à *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*. Cette maladie est connue sous d'autres dénominations, notamment en Espagne sous le nom de Debonel (Dermacentor-Borne Necrosis Erythema Lymphadenopathy), et plus récemment des chercheurs du CNR-Santé (centre national de référence) ont proposé le nom de SENLAT (Sclap Eschar and Neck Lymphadenopathy).

Le diagnostic de ces deux pathologies doit être évoqué devant une escarre d'inoculation au point de la piqûre ou « tâche noire » correspondant à une lésion nécrotique et devant une fièvre éruptive pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Bien que ces deux maladies soient bénignes dans la plupart des cas, un traitement antibiotique doit être mis en place le plus rapidement possible [20][21].

## II – 2.1. Epidémiologie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

Le premier cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne a été décrit en 1910 à Tunis devant une éruption caractéristique constituée de tâches roses surélevées au toucher. En 1925, à Marseille, l'escarre d'inoculation ou « tâche noire » est décrite pour la première fois. Enfin, c'est en 1930 que le vecteur de cette infection, *Rhipicephalus sanguineus* est identifié pour la première fois.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie saisonnière dont la majorité des cas survient principalement en période estivale de juillet à septembre. La répartition géographique de *Rhipicephalus sanguineus* est étroitement liée au climat. En effet, on observe une augmentation du nombre de cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne lorsqu'il y a une augmentation des températures, une diminution des précipitations ainsi qu'une diminution du nombre de jours de gels l'hiver précédent [22].

Un programme de surveillance de cette maladie a été mis en place à Marseille en 1981. En effet, la fièvre boutonneuse méditerranéenne est endémique dans le sud de la France. En France, en 2009, l'incidence annuelle de la maladie dans la région de Marseille a été estimée à 50 cas pour 100 000 habitants [23].

## II – 2.2 Epidémiologie du Tibola :

*Rickettsia slovaca* a été retrouvée dans de nombreux pays européens dont la France, la Grèce, la Hongrie, l'Espagne, l'Italie, l'Allemagne, la Suisse, L'Autriche, la Russie, et d'autres. C'est en 1968 que *Rickettsia slovaca* a été isolée pour la première fois en

Tchécoslovaquie de *Dermacentor marginatus*. Le Tibola a été décrit pour la première fois en France chez une patiente en 1997 devant la présence d'une escarre d'inoculation sur le cuir chevelu associée à des ganglions lymphatiques cervicaux [24]. Cependant le premier cas date de 1987 en Hongrie et a été décrit par A. Lakos. C'est lui qui a donné à ce nouveau syndrome clinique associant piqûre de tique, escarre d'inoculation et adénopathie locorégionale l'acronyme « Tibola » [25]. Devant la découverte de nouveaux vecteurs comme *Dermacentor reticulatus* et d'un nouvel agent bactérien, *Rickettsia raoultii*, Angelakis et al, proposèrent en 2010 l'acronyme SENLAT pour décrire cette pathologie à multiples vecteurs et agents étiologiques [26].

### II – 2.3. Physiopathologie et signes cliniques :

*Rickettsia conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne et *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*, agent responsable du Tibola sont des bactéries intracellulaires strictes d'environ 0,3 à 2,5 $\mu$ m de la famille des Rickettsies. Ces bactéries ne peuvent pas être colorées par le Gram mais peuvent être colorées par la fuschine basique lorsque l'on utilise la méthode de coloration de Gimenez.

Elles sont transmises chez la tique par voie transstadiale ou transovarienne. Le temps d'attachement de la tique dans la peau de l'Homme ainsi que la quantité de bactéries inoculée sont des facteurs pronostiques de la sévérité de la pathologie.

Ces bactéries ont pour cible les cellules endothéliales où elles polymérisent l'actine ce qui leur permet de passer rapidement d'une cellule à une autre. Chez l'Homme, on observera alors une augmentation du taux de deux protéines : le facteur de Von Willebrand et la thrombomoduline libérés par les cellules endothéliales endommagées, ainsi qu'une hyponatrémie et une thrombopénie. Une nécrose cutanée apparaît au niveau de l'escarre à cause d'un phénomène d'ischémie dû à la dissémination des rickettsies dans les cellules endothéliales. On note également une atteinte cutanée avec la présence d'une éruption maculopapuleuse et dans certains cas d'une atteinte ganglionnaire. Dans les formes sévères de fièvre boutonneuse méditerranéenne, des atteintes hépatiques, neurologiques, rénales et pulmonaires ont été décrites.

En ce qui concerne le Tibola, les patients infectés par *Rickettsia slovaca* font cinq fois plus souvent une infection que ceux infectés par *Rickettsia raoultii*. Il touche préférentiellement les femmes et les enfants et sévit pendant les périodes froides.

L'incubation est courte, généralement une semaine, et muette. Au point d'ancrage de la tique apparaît une lésion cutanée débutant par une vésicule entourée d'un halo inflammatoire qui se rompt quelques jours plus tard laissant s'échapper un liquide

séreux. Une lésion typique apparaît alors avec une croûte noirâtre correspondant à l'escarre d'inoculation (figure 7).



Figure 7 : Photos représentant une escarre d'inoculation.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne apparaît brutalement avec une fièvre élevée atteignant 39 à 40°C qui dure de 10 à 20 jours, accompagnée de myalgies et de céphalées. Une éruption maculeuse puis maculopapuleuse apparaît 4 jours après le début de la maladie et s'étend sur la totalité du corps à l'exception de la face. Elle est de couleur rosée avec un relief net et typique. Dans certains cas graves, le rash peut être purpurique. Dans cette maladie, l'escarre d'innoculation peut remplacée par une atteinte oculaire, plus précisément une conjonctivite unilatérale, traduisant une contamination après manipulation de tiques infectées.

Deux formes cliniques sont généralement rencontrées dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

- la première est la forme bénigne, la plus courante, associant les trois signes cliniques caractéristiques appelés également « triade clinique » : la fièvre, l'éruption maculopapuleuse et l'escarre d'inoculation. Celle-ci a une évolution favorable après la mise en place d'une antibiothérapie précoce.
- la seconde est la forme compliquée, qui apparaît dans environ 5 à 15% des cas. Elle survient généralement chez les patient présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : âge élevé, diabète, alcoolisme, déficit en G6PD. De nombreuses complications peuvent alors apparaître : neurologiques allant de céphalées à des formes sévères d'encéphalites ; cardiovasculaires avec une hypotension allant jusqu'à une myocardite ; pulmonaires avec des insuffisances respiratoires ; rénales avec une insuffisance rénale aigüe fonctionnelle ; ou, dans de rares cas, une splénomégalie, plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Cette défaillance multiviscérale peut avoir une évolution fatale pour le patient.

Le tableau clinique du Tibola associe l'escarre d'inoculation, le plus souvent dans le cuir chevelu, avec des adénopathies cervicales, ou plus rarement occipitales, parfois douloureuses et des céphalées. Dans certains cas, une fièvre, une éruption cutanée maculopapuleuse ou un œdème de la face peuvent apparaître. Le Tibola est une maladie

bénigne dont l'évolution est favorable. Cependant, des séquelles sont possibles, telles qu'une alopecie résiduelle au niveau de la zone de piqûre ou une asthénie chronique [27].

Un diagnostic rapide et la mise en place d'une antibiothérapie sont indispensables pour la meilleure prise en charge de ces deux maladies.

## II – 2.4. Diagnostic :

Le diagnostic se pose tout d'abord devant des éléments cliniques évocateurs, c'est-à-dire une piqûre de tique et une escarre d'inoculation.

Les autres méthodes de diagnostic sont la sérologie, la culture et la PCR.

La culture des rickettsies, bactéries intracellulaires strictes, est fastidieuse et réservée à des laboratoires spécifiques. Ce n'est donc pas le moyen de diagnostic de routine.

Le diagnostic indirect par sérologie est actuellement la technique de diagnostic la plus utilisée. La technique sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte. Cette méthode d'immunomarquage consiste à détecter, après prélèvement d'un échantillon de sérum de patients susceptibles d'être atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne ou de Tibola, des IgM et des IgG dirigées contre *Rickettsia conorii* ou *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*. Néanmoins, la sérologie ne sera positive qu'entre J7 et J15 pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne et qu'entre J15 et J21 pour le Tibola et donc à distance du début des symptômes [28]. De plus, il existe des réactions croisées avec d'autres espèces de rickettsies.

Depuis quelques années, le diagnostic direct par détection moléculaire par PCR est désormais un outil de diagnostic de ces rickettsioses. Cette technique, qui a une bonne sensibilité, utilisera un échantillon provenant soit d'une biopsie de l'escarre soit un d'écouvillon d'escarre qui est une technique non invasive, simple et indolore. Il est également possible d'utiliser du sang du patient prélevé sur EDTA ou de la tique morte prélevée sur le patient. Dans un premier temps, la détection de l'ADN de ces rickettsies par qPCR repose sur la reconnaissance de différents gènes :

- *gltA*, codant pour la citrate synthase ;
- *ompA*, codant pour la protéine membranaire spécifique des rickettsies du groupe boutonneux et
- *ompB*, codant pour la protéine membranaire de toutes les espèces de rickettsies.



Dans un second temps, la qPCR ciblera les gènes spécifiques de ces rickettsies. En France, les prélèvements sont ensuite envoyés au CNR des rickettsioses de Marseille [29].

## II – 2.5. Traitement :

Bien que l'évolution de ces deux maladies soient généralement favorable, le traitement curatif par antibiotique doit être débuté précocement dès les premiers signes cliniques afin de raccourcir la durée de l'infection, après avoir réalisé les prélèvements à visée diagnostique.

Les rickettsies sont résistantes aux bêtalactamines, aux aminosides et au cotrimoxazole. Plusieurs antibiotiques de différentes familles sont efficaces comme les tétracyclines, la rifampicine, le chloramphénicol, les fluoroquinolones et les macrolides.

A l'heure actuelle, la doxycycline, à raison de 200 milligrammes par jour pendant environ 5 à 7 jours ou jusqu'à 2 jours après l'apyrexie, reste le traitement de référence. En raison de ses effets secondaires, dyschromie dentaire et hypoplasie de l'émail, la doxycycline n'est généralement pas préconisée chez l'enfant de moins de huit ans. Cependant, il a été démontré qu'une utilisation courte et rare de cet antibiotique n'entraîne pas ces effets indésirables. Dans le traitement de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, la doxycycline peut donc être utilisée chez l'enfant de moins de huit ans [30].

Les macrolides tels que l'azithromycine à la posologie de 10 mg/kg/jour en une prise pendant 3 jours, la clarithromycine à la posologie de 15 mg/kg/jour en deux prises pendant 7 jours et la josamycine à la posologie de 50 mg/kg/jour en deux prises pendant 5 jours constituent le deuxième choix le plus fréquent, notamment pour les femmes enceintes ou les enfants [31].

Le traitement antibiotique ne prévient malheureusement pas les séquelles telles que l'alopecie au point de piqûre.

En ce qui concerne le Tibola, devant sa découverte tardive ou en absence d'adénopathies douloureuses, l'abstention thérapeutique peut être légitime [32].

## II – 3. Autres maladies vectorielles à tiques :

En tant que maladies bactériennes transmises par les tiques, autres que les rickettsioses, nous pouvons citer les borrélioses comme la maladie de Lyme, la fièvre Q, la tularémie, les bartonelloses ou encore l'anaplasmose granulocytaire humaine. En ce qui concerne

les maladies virales transmises par les tiques, outre l'encéphalite à tiques, nous pouvons citer la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et la peste porcine africaine. Enfin, la principale maladie parasitaire transmise par les tiques à l'Homme est la babésiose. Dans la suite de cette partie, nous traiterons brièvement trois des maladies précédemment citées, du fait de leur présence sur notre territoire.

### II – 3.1. L'anaplasmose granulocytaire humaine :

L'anaplasmose granulocytaire humaine est une zoonose causée par une bactérie de la famille des Anaplasmataceae, *Anaplasma phagocytophilum*. Il s'agit d'une bactérie intracellulaire stricte. En Europe, son vecteur principal est une tique dure, *Ixodes ricinus*. Cette maladie, initialement décrite aux Etats-Unis, sévit également en Europe, notamment en Slovénie et en Suède, mais certains cas sont apparus en France. Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2015, 23 cas ont été signalés dans l'Est de la France [23].

La bactérie responsable de cette maladie a pour cible les granulocytes polynucléaires neutrophiles mais aussi d'autres cellules sanguines, comme les granulocytes éosinophiles et les lymphocytes. Les signes cliniques sont un syndrome pseudogrippal avec une fièvre supérieure à 38,5°C, des céphalées, des myalgies ainsi qu'une thrombopénie, une leucopénie et une augmentation des enzymes hépatiques. La pathologie est généralement résolutive, un traitement antibiotique par doxycycline peut être envisagé.

Le diagnostic se fait soit par PCR à partir d'un prélèvement sanguin soit par sérologie par la méthode d'immunofluorescence indirecte [33].

### II – 3.2. La tularémie :

La bactérie *Francisella tularensis* est l'agent responsable de la tularémie. Il s'agit d'un petit coccobacille à Gram négatif, intracellulaire facultatif, aérobic strict, appartenant au genre *Francisella*. La transmission de cette maladie à l'Homme se fait par différentes voies : soit par contact avec des animaux infectés (lièvres, lapins, rats), soit par l'intermédiaire d'arthropodes (tiques ou plus rarement moustiques), soit par une eau contaminée.

Les morsures de tiques de la famille des Ixodidae, plus précisément les espèces *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor reticulatus* et *Ixodes ricinus* en Europe, sont responsables d'environ 10% des cas de tularémie. En France, entre le 1<sup>er</sup> octobre 2002 et le 31 décembre 2012, 433 cas de tularémie ont été recensés, ce qui correspond à une

incidence annuelle de 0,07 cas pour 100 000 habitants et 19% de ces cas étaient dus à la morsure d'une tique. La tularémie est une zoonose limitée à l'hémisphère nord [23].

L'incubation de la maladie est courte, environ 3 à 5 jours. La tularémie se manifeste tout d'abord par un syndrome pseudo-grippal avec apparition d'une fièvre, de céphalées, de myalgies et d'arthralgies puis par des signes cliniques plus évocateurs apparaissant sous 6 formes différentes :

- la forme ulcéro-glandulaire, la plus fréquente (75 à 85% des cas), associant un ulcère cutané d'inoculation et une adénopathie satellite ;
- la forme ganglionnaire, avec présence d'une adénopathie isolée sans lésion cutanée ;
- la forme oculo-ganglionnaire, également appelée syndrome oculo-ganglionnaire de Parinaud (environ 1 à 5% des cas) associant une conjonctivite unilatérale et une adénopathie satellite ;
- la forme oro-pharyngée, associant une amygdalite résistante aux bêta-lactamines et une adénopathie cervicale ;
- la forme typhoïde (environ 5 à 10% des cas) se caractérisant par un sepsis sévère et des signes neurologiques ; et
- la forme pneumonie, survenant après inhalation d'un aérosol infectieux.

Le pronostic de la tularémie dépend donc de la forme contractée ainsi que de la précocité de l'administration d'un traitement adéquat. Le taux de mortalité est inférieur à 1% lorsque que le patient a reçu un traitement adapté. La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire en France.

Le traitement de cette pathologie repose sur l'administration d'antibiotiques. Dans les formes les plus fréquentes de tularémie, ce sont les fluoroquinolones et les tétracyclines qui sont utilisées en première intention. Le traitement repose alors sur l'administration per os de ciprofloxacine (fluoroquinolone) à la posologie de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours ou sur l'administration de doxycycline (tétracycline) à la posologie de 200 mg par jour pendant 14 jours. Dans les formes graves de tularémie ou chez des patients présentant une forme ganglionnaire abcédée, on utilise des antibiotiques de la famille des aminosides qui sont la streptomycine ou la gentamycine, associée ou non à une fluoroquinolone ou une tétracycline. La streptomycine est administrée à la posologie de 1 g en intramusculaire (IM) deux fois par jour chez l'adulte et à la posologie de 10 à 15 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant pendant 10 jours. De nos jours, on utilise plus facilement la gentamycine à la posologie de 5 mg/kg en IM ou en intraveineuse (IV) une fois par jour ou à la posologie de 2,5 mg/kg trois fois par jour chez l'enfant pendant 10 jours.

Les deux méthodes principales de diagnostic sont la sérologie et la PCR devant un tableau clinique évocateur d'une tularémie [34].

## II – 3.3. La babésiose humaine :

La babésiose humaine est une zoonose causée par un hémato protozoaire du genre *Babesia*. En Europe, l'espèce la plus fréquemment rapportée est *Babesia divergens* dont la tique vectrice est *Ixodes ricinus*. A l'inverse aux Etats-Unis, il s'agit de *Babesia microtti* dont le vecteur est *Ixodes scapularis*. Les cas européens sont plus rares mais aussi plus graves et s'observent en grande majorité chez des patients splénectomisés. La maladie sévit d'avril à novembre, période d'activité d'*Ixodes ricinus*. Le risque de transmission du parasite avant 48 heures de gorgement de la tique est très faible. Chez la tique, la transmission se fait par voie transstadiale et transovarienne.

D'un point de vue épidémiologique, 51 cas ont été rapportés en Europe depuis 1957, dont 19 cas en France [35].

L'incubation de la maladie dure entre 1 et 3 semaines. Les signes cliniques sont une forte fièvre, des sueurs profondes, des myalgies, des céphalées, des douleurs abdominales, un ictère associé parfois à une splénomégalie ou une hépatomégalie. Une insuffisance rénale aiguë ainsi qu'un œdème aigu du poumon peuvent être constatés dans les formes les plus sévères. Chez le patient splénectomisé, la babésiose humaine est létale dans environ 40% des cas. En revanche, chez le patient immunocompétent, elle sera asymptomatique ou seul un syndrome pseudogrippal fera son apparition [36].

Le traitement de première intention repose sur une bithérapie associant un macrolide, l'azithromycine, à l'atovaquone pendant 7 à 10 jours [23].

Pour le diagnostic, dans un premier temps un frottis sanguin coloré au May-Grünwald sera examiné en microscopie par un parasitologue. Si ce test s'avère positif, le diagnostic de babésiose humaine sera posé. Cependant, une PCR, méthode plus sensible, sera réalisée dans un second temps afin de connaître l'espèce incriminée.

## **III – Mesures préventives contre les piqûres de tiques :**

Comme nous l'avons vu précédemment, les tiques sont responsables de la transmission à l'Homme de nombreuses maladies. Pour la plupart d'entre elles, il n'existe pas encore de vaccin actuellement. C'est pourquoi des mesures de prévention individuelle et collective doivent être mises en place lors de sorties dans des zones à risques. Ces mesures préventives nécessitent une bonne connaissance de l'écologie, notamment des zones à risque pour éviter de se faire piquer par une tique lors de loisirs ou d'activités

professionnelles. Il existe donc des cartes épidémiologiques, mises à jour régulièrement afin de savoir si la zone où l'on compte se rendre est une zone à risque ou non.

Le rôle du pharmacien d'officine est important en ce qui concerne la prévention primaire. En effet, il se doit d'informer les patients sur les mesures à prendre afin d'éviter toute piqûre de tique. Pour cela, le pharmacien expliquera quelle est la meilleure tenue à porter lors d'une ballade en forêt ainsi que le répulsif à privilégier. Il se doit également d'expliquer les recommandations en ce qui concerne le retrait d'une tique à la suite d'une piqûre et la conduite à tenir en cas de survenue d'un érythème migrant.

Il est également possible de signaler le lieu géographique où l'on s'est fait piquer ainsi que l'espèce de tique responsable de la piqûre grâce à une application téléchargeable sur son Smartphone. Ceci permet de mettre à jour les données épidémiologiques et cartographiques concernant la répartition géographique des différentes espèces de tiques en France.

D'autres mesures de prévention primaire visent à agir directement sur l'environnement afin de limiter le risque infectieux. Celles-ci ont pour but de créer des conditions de vie défavorables pour les tiques, en agissant soit sur la flore, soit sur la faune.

Les mesures portant sur la flore consistent :

- en premier lieu au nettoyage des forêts. En effet, le ratissage des feuilles au printemps limite l'humidité au niveau du sol ce qui entraîne une dessiccation des tiques sous l'effet de la chaleur du soleil. Cette mesure est réalisable sur des zones limitées et doit être fait annuellement pour être efficace. Cependant ce ratissage entrainerait également d'une part l'altération du développement d'autres espèces d'arthropodes ou de végétaux et d'autre part une érosion du sol due à la destruction de végétaux maintenant ce sol en place.
- en second lieu, il est possible d'agir directement sur les végétaux en les soumettant à un traitement chimique (application d'acaricides) ou à un traitement biologique (application de substances biocides ou d'autres organismes parasites ou champignons capables de tuer des tiques). Ce procédé est sujet de controverse car il peut être toxique pour les autres espèces animales et végétales environnantes. De plus, on ne connaît pas à long terme sa toxicité pour l'Homme.

Les mesures portant sur la faune ont pour but de contrôler les populations d'animaux réservoirs, notamment les rongeurs et les cervidés. Pour cela, on peut envisager de procéder à l'expulsion ou à l'éradication de ces animaux sur une zone déterminée. Il est également envisageable en pratique de traiter ces animaux à l'aide d'un acaricide tel que la perméthrine.

Toutes ces mesures concernant la flore et la faune ont déjà été testées. Cependant, aucune d'entre elles ne semble satisfaisante. En effet, leur impact écologique (destructions d'espèces animales et végétales) et économique (coût du traitement) est trop important et ces mesures sont peu réalistes au regard de l'étendue du territoire à traiter [37].

### **III – 1. Prévention à l'officine :**

Dans un premier temps, le pharmacien d'officine doit rappeler les mesures préventives physiques au patient en lui donnant des conseils sur la meilleure tenue vestimentaire à porter lors de sorties en forêt et en lui indiquant quelques règles simples afin d'éviter au maximum toute piqûre de tiques. Dans un deuxième temps, le pharmacien présentera au patient les différents répulsifs pour les tiques qui sont vendus en officine et qui ont une AMM (autorisation de mise sur le marché). Cela correspond aux mesures préventives chimiques. Enfin, dans un dernier temps, le pharmacien abordera la conduite à tenir en cas de piqûre de tiques, en expliquant notamment comment retirer la tique de la peau sans danger et comment et combien de temps surveiller la zone de piqûre.

#### **III – 1.1. Les mesures préventives physiques :**

Le pharmacien d'officine a pour mission d'informer les patients des différentes mesures de prévention primaire à mettre en place avant toute sortie en forêt afin d'éviter toute piqûre de tiques, notamment en période d'activité de celles-ci entre mars et octobre.

La première mesure est d'ordre vestimentaire et consiste à :

- porter des vêtements longs, fermés et couvrants, de préférence un pantalon, une veste ou une chemise à manches longues, des chaussures fermées et éventuellement un chapeau ;
- porter des vêtements clairs qui facilitent le repérage des tiques ;
- glisser le pantalon dans les chaussettes pour protéger les chevilles, voire même porter des guêtres ;
- laver les vêtements en machine à 60°C après les promenades pour détruire les éventuelles tiques restantes ; et
- protéger ses animaux de compagnie avec des antiparasitaires [38].

Avant de se rendre en forêt, il est également possible de consulter sur internet des cartes de France signalant la présence de tiques en fonction de l'endroit où l'on veut se

rendre. Grâce à ces cartes, il est possible de savoir si la zone est infestée ou non par les tiques et également de connaître les espèces incriminées dans cette zone.

De plus, dans certaines forêts, il est possible de trouver, à l'entrée des chemins de randonnée, des panneaux informatifs précisant la présence de tiques (figure 8). Cependant, cette mesure, courante dans certains pays d'Europe centrale et aux Etats-Unis est rarement mise en place en France.



Figure 8 : Exemples de panneaux retrouvés à l'entrée de forêts en France.

Lors de la ballade, il est recommandé :

- d'éviter les zones de hautes herbes, les buissons, les zones de végétation dense ;
- de rester sur les sentiers et les chemins balisés ; et
- d'éviter de s'allonger dans l'herbe.

### III – 1.2. Les mesures préventives chimiques :

Après avoir rappelé aux patients les mesures préventives physiques, le pharmacien d'officine expliquera quelles mesures préventives chimiques peuvent être mises en place. Celles-ci correspondent à l'utilisation de répulsifs ou d'insecticides contre les tiques.

Les répulsifs s'appliquent généralement directement sur la peau. Ils ont pour but de repousser les arthropodes, ici les tiques, afin de les empêcher de piquer. Ils agissent en perturbant les sens de la tique qui ne pourra plus repérer son hôte. A l'inverse, les insecticides qui s'appliquent sur les vêtements, ont pour but de tuer l'arthropode.

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) recommande, pour se protéger des morsures de tiques, d'utiliser des répulsifs en privilégiant ceux disposant d'une AMM et en respectant leurs conditions d'emploi. Actuellement, en France, il existe plus d'un millier de produits qui revendiquent une efficacité répulsive contre les tiques, mais la majorité de ces produits

ne possèdent pas d'AMM. Dans le cadre du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques de 2016, L'ANSES a évalué l'efficacité des produits biocides répulsifs contre les tiques. A ce jour, douze substances sont approuvées ou en cours d'examen en Europe. Les résultats confirment l'efficacité du KBR 3023 (icaridine ou carboxylate de sec-butyl 2-2-hydroxyéthyl ou 1-pipéridine carboxylic acid), de l'IR3535 (N-acetyl-N-butyl- $\beta$ -alaminat d'éthyl), du DEET (N,N,-diéthyl-m-toluamide), de l'acide décanoïque, du citriodiol, de l'acide laurique et du géraniol. Actuellement, seuls les produits contenant exclusivement du DEET ont une AMM et l'évaluation des produits contenant de l'IR3535 est en cours de finalisation [39] [40].

Les produits naturels comme le 2-undécanone (BioUD®) issu de la tomate ou l'acide dodécanoïque (ContraZek®) dérivé huileux issu de la noix de coco ou de palme ou encore l'extrait de Margosa ou margosier (Neem®) doivent être déconseillés car leur efficacité ainsi que leur toxicité n'ont pas encore été évaluées. De même, les huiles essentielles ne sont pas recommandées car leur effet répulsif est limité à cause de leur caractère volatile et certains de leurs composants peuvent être irritants pour la peau.

Les répulsifs cutanés les plus utilisés en France qui ont montré leur efficacité contre les tiques sont :

- le DEET : répulsif de référence, le plus largement utilisé. Il possède un large spectre d'activité et peut avoir une concentration qui varie de 20 à 50%. Chez les enfants de moins de 12 ans et chez la femme enceinte, il peut être utilisé mais seulement si la concentration est inférieure ou égale à 30% à cause du passage transcutané et du risque de convulsions lorsqu'il est utilisé de façon abusive. Ses principaux inconvénients sont sa texture huileuse et sa capacité à altérer les fibres synthétiques (vêtements) et les matières plastiques (lunettes, bracelet-montre). Les spécialités contenant du DEET commercialisées en France sont notamment : Ultrathon® spray (concentration : 34%) ; Insect Ecran® zones infestées (concentration : 50%) ; Moustidose® lotion répulsive zones infestées (concentration : 30%) ou King® gel insectifuge (concentration : 20%).
- l'IR3535 : cette substance serait la plus efficace sur les tiques. Sa concentration varie entre 20 et 35%. Lorsque sa concentration est inférieure ou égale à 20%, il peut être utilisé chez la femme enceinte et l'enfant de 6 à 12 mois. Les spécialités commercialisées en France contenant de l'IR3535 sont notamment : Moustifluid® zones tempérées (concentration : 20%) et zones tropicales (concentration : 25%) ou Cinq sur Cinq® tropic (concentration : 35%).



- Le KBR 3023 ou picaridine, le plus utilisé en Europe mais certainement le moins efficace contre les tiques. Sa concentration varie entre 20 et 25% et il possède un large spectre d'activité. Il peut être utilisé chez la femme enceinte lorsque sa concentration est inférieure ou égale à 20% et chez l'enfant à partir de deux ans. Il a très peu d'odeur, n'est pas huileux et n'altère pas les matières plastiques. Les spécialités commercialisées en France contenant du KBR 3023 sont notamment : Moskito guard® (concentration : 20%), Insect Ecran® zones infestées enfants (concentration : 20%) ou encore Moustidose® lait répulsif (concentration : 25%) [38].

Tous ces produits doivent être employés avec précaution. Ils sont à appliquer sur toutes les parties non couvertes du corps à l'exception des muqueuses et des lésions cutanées. Afin d'éviter tout risque d'ingestion chez l'enfant, ils ne doivent pas être appliqués sur les mains. Leur application doit être renouvelée après une baignade. La durée de protection varie de quatre à huit heures. En cas d'application concomitante de crème solaire, le répulsif sera appliqué au moins 20 minutes après [41].

Ces répulsifs cutanés ont également obtenu l'AMM pour leur efficacité contre les moustiques et pour certains contre d'autres arthropodes tels que les guêpes, les mouches d'étables et les taons.

Il est également possible de se protéger contre les piqûres de tiques en imprégnant ses vêtements avec de la perméthrine. Cette molécule est un bon insecticide car elle permet de tuer les tiques par contact mais a également une action répulsive. Sa concentration est de 0,5%. L'effet du produit dure environ 8 semaines et résiste à plusieurs lavages en machine. Cette molécule peut être utilisée chez la femme enceinte et l'enfant à partir de deux ans.

Le produit doit être pulvérisé sur la face externe des vêtements mais ne doit pas être appliqué sur la peau car il présente une certaine toxicité, notamment un risque d'irritation cutanée. De plus, il faut procéder à la pulvérisation dans un endroit aéré, à distance des chats et des organismes aquatiques car la perméthrine est toxique voire mortelle pour eux. Les spécialités commercialisées en France contenant de la perméthrine sont notamment : Cinq sur Cinq tropic® spray vêtements ou Insect Ecran® spray vêtements.

Pour les professionnels tels que les gardes forestiers, bûcherons, militaires, il existe des vêtements imprégnés de façon permanente [42].

### III – 1.3. Que faire en cas de piqûre de tique ?

Plus la tique reste accrochée longtemps sur l'hôte, plus le risque de transmission de maladies est important. Le pharmacien d'officine se doit donc d'insister sur l'importance de retirer la tique le plus rapidement possible en cas de piqûre et d'expliquer comment procéder à son extraction.

Il est donc indispensable, après chaque promenade en forêt, de s'inspecter minutieusement l'ensemble du corps le plus tôt possible. Il faut insister sur les zones les plus favorables aux piqûres de tiques : les aisselles, les chevilles, les plis du genou et de l'aîne, les organes génitaux, le nombril, le conduit auditif, la nuque et le cuir chevelu. L'inspection doit être minutieuse car les nymphes sont de très petite taille et difficilement visibles à l'œil nu. Les enfants doivent également être examinés en insistant au niveau de la nuque et du cuir chevelu. Une douche est préconisée après l'inspection car elle permettra d'éliminer les tiques non fixées. Il est important de recommencer cet examen du corps le lendemain car s'il reste une tique, celle-ci sera plus visible car elle aura commencé à se gorger de sang.

En cas de présence de tiques plantées dans la peau, il faut procéder à leur retrait le plus rapidement possible à l'aide d'un tire-tique® (figure 9). Il en existe de deux tailles différentes : un petit pour les nymphes et un plus grand pour les adultes. Pour procéder à l'extraction, il faut placer le tire-tique® perpendiculairement, le plus près possible de la peau et éviter de presser sur le corps de la tique pour éviter toute régurgitation de salive de celle-ci dans le sang de la personne piquée. Une fois le crochet positionné, il suffit d'effectuer un mouvement circulaire dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, afin de détacher la tique après deux ou trois tours. Cette technique de traction-rotation permet le retrait intégral de la tique, sans laisser de pièces buccales. D'autres techniques consistant à appliquer des substances comme de l'éther, de la vaseline ou encore du vernis à ongle afin d'asphyxier la tique ne sont pas recommandées. En effet, avec ces méthodes chimiques, il y a un risque accru de régurgitation du repas sanguin de la tique et donc une augmentation du risque de transmission de maladies. Une fois la tique extraite, il est important de bien désinfecter la zone de piqûre à l'aide d'alcool modifié ou d'un antiseptique à base de chlorhexidine, de povidone iodée ou d'hexamidine.

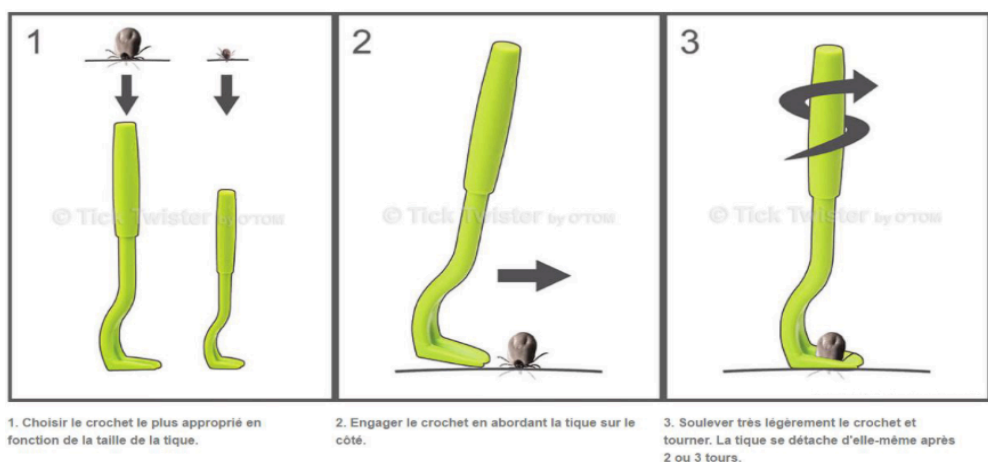


Figure 9 : comment utiliser un tire-tique®

Après avoir retiré la tique, il faut surveiller la ou les zone(s) piquée(s) pendant 30 jours à la recherche du développement d'un érythème migrant. Celui-ci se traduit par l'apparition d'une plaque rouge inflammatoire qui s'étend entre 3 et 30 jours après la piqûre. Dans ce cas, il est impératif de consulter un médecin le plus rapidement possible afin de mettre en place un traitement généralement antibiotique. Il en est de même devant l'apparition d'autres symptômes inhabituels tels que douleurs, fièvre et fatigue inexplicables, troubles neurologiques, douleurs articulaires ou érythème migrant ailleurs que sur le site de la piqûre. Cependant, une petite zone rouge qui démange peut apparaître dans les 24 heures après la morsure. Il s'agit d'une réaction normale à la salive de la tique.

Il faut bien rappeler aux patients qui ont été mordus et qui rentre dans le cadre d'une femme enceinte, d'un enfant de moins de huit ans, d'une personne immunodéprimée ou si la tique est restée accrochée plus de 36 heures d'aller impérativement consulter leur médecin traitant[43] [44].

### **III - 2. La prévention à l'échelle nationale :**

Dans de nombreux pays, et notamment en France, la prévention contre les piqûres de tiques est devenue un enjeu de santé publique.

Devant l'extension des maladies transmises par les tiques et notamment de la maladie de Lyme, la Ministre des affaires sociales et de la santé, Marisol Touraine, a mis en place en 2016, un plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques. Ce plan s'articule autour de cinq axes principaux eux-mêmes divisés en plusieurs actions. Ces axes stratégiques ont pour but : d'améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques dans une démarche

One Health – une seule santé ; de renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques ; d'améliorer et d'uniformiser la prise en charge des malades ; d'améliorer les tests diagnostiques disponibles et de mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques [45].

Ce plan est toujours en vigueur, le dernier comité de pilotage, à ce jour, s'est tenu en juillet 2019. Les points particulièrement abordés ont été les actions relatives à la surveillance, à la prévention et à la prise en charge des patients. La direction générale de la santé souhaite un renforcement des actions préventives à l'échelle nationale. De plus, cinq centres de référence pour la prise en charge des patients ont été désignés. Il s'agit : des CHU de Clermont-Ferrand associé à celui de Saint-Etienne, de Marseille, de Rennes, de Strasbourg associé à celui de Nancy et le groupe hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges associé au CHU de Créteil. Ces établissements devront respecter les recommandations nationales, prendre en compte les demandes des patients et des associations et développer des projets de recherche clinique [46].

Suite à cette prise de conscience sur le plan national, de nombreuses informations (sous format papier ou numérique) ont été mises à la disposition du public.

### III – 2.1. Différentes sources d'information mises à disposition du public :

Tout d'abord, comme nous l'avons déjà évoqué, il est possible de trouver à l'entrée de certains chemins de randonnée en forêt, des panneaux indicatifs renseignant les promeneurs sur la présence de tiques sur cette zone. Ces panneaux sont rares en France. On les trouve principalement dans l'est de la France, zone la plus touchée par les tiques. Cependant, dans d'autres pays comme aux Etats-Unis, en Russie ou dans de nombreux pays d'Europe Centrale, ils sont très présents, ce qui permet de renforcer la vigilance des promeneurs en les informant directement sur le risque de morsure. De plus, sur ces panneaux sont rappelées les mesures préventives afin d'éviter les piqûres et comment extraire une tique après morsure.

Suite à l'augmentation du nombre de cas de maladie de Lyme et aux interrogations que cette pathologie suscite, plusieurs campagnes d'information et de sensibilisation ont été menées auprès du grand public et des professionnels de santé, notamment sur le territoire alsacien. Ainsi, en 2015, l'Agence Régionale de Santé du Grand Est a lancé une campagne de communication appelée « gare aux tiques », qui a notamment conduit à l'installation d'une trentaine de panneaux informatifs dans les forêts particulièrement à risque. Des supports d'information sous forme de dépliants ou d'affiches ont également vu le jour suite à cette campagne. Ceux-ci sont disponibles sur le site internet de Santé

publique France et entrent dans le cadre des dispositions regroupées dans « Les conseils de Prudence, la tactique anti-tiques ». Ils se présentent sous forme d'images mettant en scène une jeune fille avec un texte court afin de pouvoir être compris par les enfants âgés de 3 à 11 ans. Ces supports pédagogiques peuvent donc être utilisés par les enseignants ou les animateurs afin de sensibiliser les enfants sur les mesures de prévention avant et après toute ballade en forêt.

L'adresse de ce site est <https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-05/Brochure%20Tiques%20v2%2020170316.pdf>.

Le grand public peut également avoir accès à des dépliants expliquant ce qu'est la maladie de Lyme et rappelant les mesures à prendre pour s'en prévenir.

Suite au plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques, le site de Santé Publique France met également à disposition un dossier de presse sonore composé de spots radios courts informant sur la maladie de Lyme et la prévention.

Avant toute sortie en forêt, il est également possible de consulter sur internet des cartes mises à jour régulièrement qui permettent de savoir si la zone où l'on souhaite se rendre est infestée ou non. Par exemple, sur le site [www.fleatickrisk.com](http://www.fleatickrisk.com), il est possible de consulter des cartes de risque concernant les piqûres de tiques et également de moustiques, de phlébotomes ou de puces (figure 10). Il suffit ensuite de télécharger la « carte à risque tiques ». Un code couleur permet de savoir si la zone est infestée ou non (vert étant la zone la moins à risque et rouge la plus risquée). Sur ce site, les cartes sont mises à jour quotidiennement. De plus, il est possible de cibler la recherche sur l'une des trois espèces de tiques (*Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus*) en fonction de celle que l'on veut surveiller.

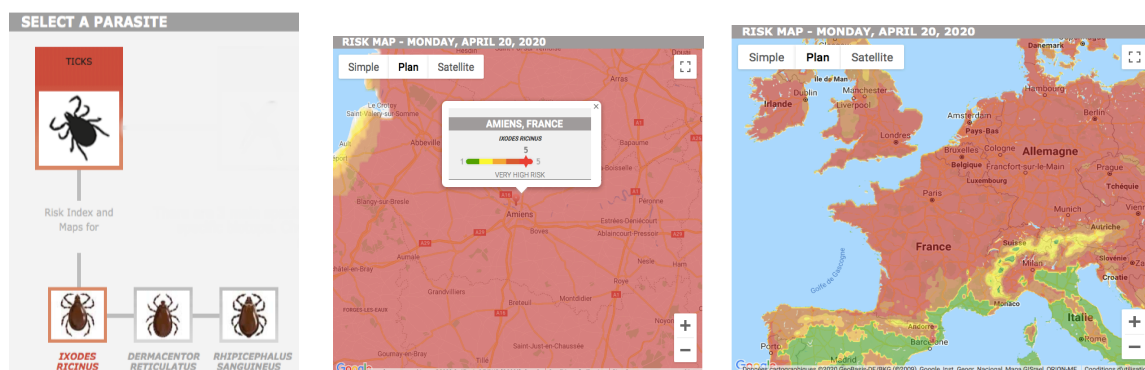


Figure 10 : Cartes extraites du site [www.fleatickrisk.com](http://www.fleatickrisk.com) représentant la densité d'*Ixodes ricinus* à Amiens et en France au 20 avril 2020

Enfin, il est primordial que les professionnels de santé s'informent sur les risques et mettent à jour leurs connaissances épidémiologiques et cliniques. Ainsi des soirées d'information et de formation, ont été mises en place en 2018 et 2019 sur le territoire champardennais pour les médecins et les pédiatres. Les pharmaciens d'officine ont également un rôle à jouer en organisant eux-mêmes des campagnes d'information dans leur officine, en mettant à disposition des patients des dépliants et en affichant par exemple en vitrine les mesures de prévention lors de la saison des tiques.

### III – 2.2. Signalement des piqûres de tiques :

En cas de morsure par une tique, il est possible de signaler cette piqûre afin de contribuer à l'amélioration de la prévention et des connaissances. Cela peut se faire sur son ordinateur ou directement sur son Smartphone, en téléchargeant gratuitement l'application « Signalement-TIQUE» (figure 11).

Ce type d'application est proposé par les autorités sanitaires de plusieurs pays d'Europe, notamment en Suisse, en Belgique ou aux Pays-Bas. « Signalement-TIQUE » s'inscrit dans le plan national de lutte contre la maladie Lyme et les maladies transmissibles par les tiques et est destinée au grand public. Elle a été lancée par le Ministère des Solidarités et de la Santé, par l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) et par l'ANSES. Cette application a pour objectif principal d'améliorer la prévention en permettant de créer une cartographie des signalements et des agents infectieux. Celle-ci peut être consultée en temps réel. D'après l'ANSES, l'application « Signalement-TIQUE » permet aux citoyens d'être mieux informés des risques de contamination par les tiques, tout en les impliquant dans la recherche.



Figure 11 : application « Signalement-TIQUE »

Via le site internet [http://ephytia.inra.fr/fr/P/159/Signalement\\_TIQUE](http://ephytia.inra.fr/fr/P/159/Signalement_TIQUE) ou à partir de leur Smartphone, les personnes piquées ou les propriétaires d'animaux piqués peuvent envoyer des informations concernant le lieu et la date de la piqûre (un formulaire papier est également disponible). Il est possible de remplir le formulaire de questions disponible en ligne (cela prend entre deux et trois minutes). Les questions concernent la victime de la piqûre (humain ou animal, âge, nombre de tiques implantées, endroit du corps où se trouve la piqûre) ; la zone géographique de la piqûre (adresse) ; la typologie du lieu de la piqûre (forêt, zone agricole cultivée, jardin...) et la raison de la présence sur les lieux (professionnelle, loisirs...). Une fois le formulaire rempli et envoyé, un numéro de signalement vous est communiqué dans le message de confirmation.

Un carnet de piqûre personnalisée est automatiquement créé et peut être consulté à tout moment. Cela peut être pratique en cas de doute ou devant l'apparition de symptôme qui peuvent survenir plusieurs semaines après la piqûre. En effet, beaucoup de personnes finissent par oublier qu'elles ont été piquées. C'est pourquoi des rappels automatiques sont mis en place jusqu'à six semaines après la morsure pour rappeler à chacun la nécessité de surveiller la zone de piqûre. Il s'agit d'une façon simple de ne pas laisser passer les premiers symptômes d'une maladie sans réagir, sachant qu'une telle maladie se soigne généralement d'autant mieux qu'elle est prise en charge précocement. Il est aussi recommandé de signaler les piqûres de ses animaux.

Il est également recommandé de prendre en photo la tique piqueuse ou de l'envoyer au laboratoire « Tous chercheurs » de l'INRA de Nancy (dont l'adresse est « Tous chercheurs Nancy Centre INRA Grand Est-Nancy Route d'Amance 54280 CHAMPENOUX »). Pour cela, il suffit de coller la tique à l'aide de papier adhésif sur une feuille de papier et d'inscrire votre numéro de signalement. Celle-ci est alors analysée afin de déterminer son espèce et son stade. Celle-ci sera ensuite placée dans une banque de tiques piqueuses appelée « tiquothèque », collection unique en France. D'autres tests sont ensuite effectués pour rechercher la présence d'agents pathogènes tels que *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Francisella*, *Neoerlichia*, *Coxiella*, *Rickettsia*, *Bartonella*, *Anaplasma*, *Apicomplexa* ou encore *Babesia*. Ce recueil de données est précieux car il permet d'affiner les cartographies et d'évaluer le risque de transmission de maladies après une piqûre de tique en fonction de la saison et de la zone géographique. Cependant aucun résultat individuel n'est communiqué afin de ne pas fausser le résultat d'un diagnostic.

Il est possible de s'abonner pour recevoir une lettre d'information bimestrielle sur les données collectées et les résultats. Sur le site, on trouve également des fiches sur différents genres de tiques ainsi que leur description, en particulier sur *Ixodes*, *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus* et *Argas*.

Le pharmacien d'officine peut donc conseiller aux patients se renseignant sur les mesures de prévention contre les piqûres de tiques de télécharger l'application « Signalement TIQUE ».

Toutes ces données collectées grâce aux citoyens volontaires permettent aux différentes équipes de recherche en France d'améliorer leurs connaissances scientifiques sur les tiques et sur les maladies vectorielles transmises par les tiques afin de mieux les comprendre et de mieux s'en prévenir.

### III – 2.3. Les projets de science participative :

Avec l'augmentation du nombre de cas de maladies vectorielles transmises par les tiques et notamment de la maladie de Lyme en France, plusieurs projets de sciences participatives ont vu le jour. Ces projets ont pour objectif de faire avancer la recherche concernant les tiques et les maladies qu'elles transmettent, et d'améliorer la prévention tout en impliquant les citoyens. On peut citer comme exemple de tels projets : Citique, LymeSnap, Ohticks, Teletiq, Smartick ou encore Climatick.

Le plus important d'entre eux est le projet Citique. Ce programme de recherche a été lancé en 2017 par l'INRA, le laboratoire d'excellence ARBRE (Recherches Avancées sur la Biologie de l'Arbre et les Ecosystèmes Forestiers), le Centre Permanent d'Initiatives pour l'Environnement (CPIE) Nancy Champenoux, l'Université de Lorraine et l'ANSES. Il s'agit avant tout d'un projet porté par des scientifiques qui souhaitent travailler ensemble avec des citoyens qui ont la possibilité de participer à l'effort de recherche. Les sciences participatives associent chercheurs et citoyens pour faire avancer les connaissances dans des domaines parfois difficiles. La projet Citique rentre dans le plan de lutte nationale contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques.

En tant que citoyen, il existe différentes façons de participer à ce projet :

- Tout d'abord, il est possible de s'inscrire pour faire parti du réseau de bénévoles actifs de ce projet. Différentes missions y sont proposées, toujours dans le but de faire avancer la recherche.
- Ensuite, il est également possible, notamment en tant que groupe constitué (association, scouts, groupe de randonneurs..) ou professionnels de santé, de se procurer des kits de collecte de tiques (figure 12) qui pourront être mis à disposition de tous ceux qui souhaitent participer à ce projet en faisant remonter aux chercheurs d'autres échantillons de tiques. Ces kits de collecte constituent un complément utile de l'application « Signalement-TIQUE ». Un pharmacien d'officine peut, par exemple, en mettre à disposition de ses patients et faire un



point de collecte. C'est le cas dans certaines officines de l'Est de la France. Le kit se compose d'une feuille expliquant le projet et la procédure à suivre, d'un questionnaire à remplir pour le signalement de la tique et d'un tube d'éthanol qui permet la conservation de la tique. Ce kit, pratique d'utilisation et léger, peut facilement se glisser dans une poche lors d'une ballade en forêt.

- Enfin, pour les citoyens les plus motivés, il est possible d'effectuer un stage de deux jours encadré par des scientifiques au Laboratoire « Tous Chercheurs ». Aucune connaissance n'est requise et il est possible de participer dès l'âge de 12 ans. Ces stages sont gratuits et réunissent un petit groupe de 5 à 10 personnes. Le Laboratoire propose environ un stage par mois, l'agenda étant disponible sur le site internet [www.touschercheurs.fr](http://www.touschercheurs.fr).

A ce jour, plus de 20000 tiques piqueuses ont été envoyées au Laboratoire Tous Chercheurs depuis le lancement du projet Citique.



Figure 12 : photo d'un kit de collecte de tiques

Un autre projet appelé « OHTICKS » a été mis en place au printemps 2019. Ce programme a pour objectif de recruter des personnes piquées par des tiques qui ont développé des symptômes inexplicables dans les six mois suivant la piqûre et de rechercher l'agent infectieux responsable. Quatre centres hospitaliers participent à ce projet. Il s'agit des CHU de Garches, de Saint-Antoine à Paris, de Besançon et de Saint-Etienne. Pour participer à cette recherche, il faut avoir plus de 18 ans, avoir signalé sa piqûre et envoyé sa tique piqueuse au laboratoire « Tous Chercheurs » et avoir la possibilité de se rendre dans un des quatre centres de référence. Les résultats qui seront obtenus avec ce projet ont pour but de développer de nouveaux tests de diagnostics et d'améliorer la prise en charge des maladies vectorielles transmises par les tiques.

Le projet « Teletiq » a pour objectif d'améliorer la prévention grâce aux réseaux de téléphonie mobile et aux sciences participatives par l'estimation à l'échelle de la France des risques de transmission de maladies à tiques. Ce projet a vu le jour en 2017.

Le projet « Smartick » s'appuie quant à lui sur les données collectées par les Smartphones des participants au projet Citique. Son objectif est de comprendre les différences de participation en densité et en quantité en France et de qualifier les espaces de déclarations volontaires en étudiant les paysages et la météo du lieu et du moment où a été signalée la piqûre.

« Lymesnap » est un projet de sciences participatives qui a pour but d'obtenir une meilleure estimation du nombre de nouveaux cas de maladie de Lyme dans le Puy-De-Dôme.

Enfin, il existe également un autre projet dénommé « Xenobio-Tick », lancé par l'Institut Carnot France Futur Elevage. Il ne fait pas partie des projets de science participative mais il reste important car il a pour objectif d'améliorer les connaissances sur le génome des tiques afin de développer de nouveaux acaricides plus ciblés contre les tiques, avec moins d'effets indésirables, et peut être un jour un vaccin contre la maladie de Lyme. Le but de ce projet est donc de séquencer en totalité le génome des tiques pour identifier et caractériser de nouveaux gènes de neurorécepteurs.

Pour conclure, il est donc important de connaître les risques et les mesures de prévention à mettre en place lorsque l'on se rend dans une zone potentiellement à risque. Les professionnels de santé, notamment les pharmaciens d'officine, ont un rôle important à jouer dans ce contexte. En effet, en rappelant au plus grand nombre de personnes les mesures de prévention contre les morsures de tiques, il est possible de diminuer le nombre de piqûres de tiques et, par conséquent, l'incidence annuelle des maladies vectorielles transmises par les tiques. Cependant, à l'heure actuelle les connaissances sur les tiques et les maladies qu'elles transmettent restent limitées. Par exemple, la maladie de Lyme est aujourd'hui mal connue. En effet, les symptômes ne sont pas toujours évocateurs et peuvent apparaître longtemps après la piqûre. De plus, les techniques de diagnostiques ne sont pas toujours très fiables. C'est pourquoi, il est important que chaque citoyen, à son niveau, participe aux projets de sciences participatives qui ont été rappelés précédemment, afin d'accélérer la recherche et d'améliorer les connaissances et la prévention contre les tiques.

## **Deuxième partie : La maladie de Lyme : de l'histoire aux perspectives d'avenir**

### **I - Histoire de la maladie de Lyme :**

La maladie de Lyme n'a été découverte que récemment, cependant plusieurs cas ont été décrits bien avant, sans connaître l'agent causal de cette maladie.

En 1909, le dermatologue suédois Arvid Afzlius décrit pour la première fois une lésion dermatologique en forme d'anneau appelée érythème migrant dont l'agent causal serait transmis par piqûre de tique. Cet érythème migrant est chez certains patients accompagné de douleurs nerveuses, de paralysies et de méningites. Cette même lésion avait déjà été décrite en 1883 par le médecin allemand Alfred Buchwald.

En 1922, deux chercheurs, Garin et Bujadoux, décrivent un érythème migrant sur la fesse gauche d'un paysan français. Celui-ci présente également des douleurs lancinantes au niveau des jambes, du tronc et d'un bras ainsi qu'une atrophie du muscle deltoïde droit. Garin et Bujadoux ont alors donné à cette maladie le nom de « paralysie à tiques » et suggéré que cette infection est transmise par la tique du mouton.

En 1941, le médecin allemand Alfred Bannwarth décrit à son tour une série de patients atteints de polynévrite douloureuse accompagnée pour certains d'une paralysie faciale à la suite d'une piqûre de tiques. Ce syndrome a alors été appelé méningoradiculite lymphocytaire après morsure de tiques ou syndrome de Bannwarth. Ce médecin a administré de la pénicilline à ces patients, ce qui fut un succès [47].

A la fin des années 1970, plus précisément à l'automne 1975, devant l'apparition de plusieurs cas d'arthrite juvénile chez des enfants de la ville de Lyme dans le Connecticut aux Etats-Unis, deux mères demandent une aide médicale. Le Département de santé de l'Etat du Connecticut ainsi que la Yale School of Medicine décident de mener une enquête sur ces cas. L'étude a été menée par Steere et Malawista, respectivement interne et médecin en rhumatologie. Certains patients se rappelaient d'une lésion cutanée en « œil-de-bœuf » qui s'étendait (correspondant à l'érythème migrant) puis quelques semaines après des symptômes arthritiques apparaissaient. Une atteinte du système nerveux ou du cœur, une paralysie faciale unilatérale ou bilatérale ainsi que des maux de tête et une radiculoneuropathie motrice ou sensorielle ont également été décrits chez certains malades. La plupart des patients vivaient dans des

zones boisées rurales de la ville, aucun cas n'avait été décrit dans le centre ville. De plus, la majorité des cas étaient apparus entre juin et septembre. Les symptômes pouvaient ressembler à ceux d'une polyarthrite rhumatoïde, mais cette maladie auto-immune ne pouvait pas être en cause du fait de cas regroupés géographiquement. En se replongeant dans les études menées en Europe sur l'érythème migrant, Steere et Malawista émettent l'hypothèse que la maladie observée pourrait être transmise lors de la morsure d'une tique. En 1976, de nouveaux cas sont apparus et ont confirmé le lien entre la présence d'un érythème migrant et d'une arthrite. C'est à ce moment-là que les chercheurs de l'équipe de Yale ont officiellement dénommé cette pathologie comme étant la « maladie de Lyme » [48].

Ce n'est qu'en 1982 que Willy Burgdofer et son équipe ont découvert l'agent responsable de l'infection en disséquant des centaines de tiques. Ils ont en effet retrouvé une espèce de *Borrelia*, de la famille des spirochètes dans l'intestin moyen des tiques. C'est ainsi que la bactérie responsable de la maladie de Lyme a été dénommée *Borrelia burgdoferi* en l'honneur du biologiste l'ayant découverte. Suite à cette découverte, des tests diagnostiques ont été développés quelques années plus tard. C'est ainsi que des anticorps de *Borrelia burgdoferi* ont été mis en évidence chez des patients européens atteints du syndrome de Bannwarth.

En 1984, s'est tenue la première conférence internationale et interprofessionnelle à New Haven sur cette nouvelle pathologie complexe et systémique qu'est la maladie de Lyme. Lors de cette conférence, des rhumatologues, des neurologues, des immunologues, des dermatologues et des médecins de santé publique se sont réunis.

Enfin, en 1991, après la découverte dans les Alpes du corps de l'homme préhistorique Ötzi, des études ont été menées. Celles-ci ont révélé la présence de la bactérie *Borrelia burgdoferi* dans ses cellules. Ceci permet de conclure que la maladie de Lyme était déjà présente il y a 5300 ans [49].

## **II - Epidémiologie :**

La maladie de Lyme est la maladie vectorielle transmise par les tiques la plus fréquente dans l'hémisphère Nord. Sa répartition en Europe est hétérogène car elle dépend essentiellement des conditions environnementales favorables au développement des tiques (degré d'hygrométrie, présence de zones forestières et d'animaux réservoirs). L'incidence de la maladie de Lyme est maximale dans les régions forestières du Centre de l'Europe. Par exemple, son incidence est faible au Royaume-Uni et en Turquie tandis

qu'elle est supérieure à 80 cas pour 100 000 habitants aux Pays-Bas, en Belgique, en Autriche et en Slovénie [50].

La bactérie *Borrelia burgdoferi*, responsable de la maladie de Lyme est transmise par les tiques du genre *Ixodes*. En fonction de la zone géographique, l'espèce de tique piqueuse est différente : en Europe de l'Ouest, on retrouve principalement *Ixodes ricinus* tandis qu'en Asie et en Europe de l'Est, il s'agit d'*Ixodes persulcatus*. On note deux pics d'activité : le premier, intense, se déroule entre mars et juillet et est suivi par un second pic, moins important, entre septembre et octobre. Il existe également une distribution bimodale de la maladie de Lyme aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe. En effet, on retrouve deux pics en fonction de l'âge des patients, le premier entre 5 et 10 ans et le second entre 50 et 70 ans. Enfin, on constate que l'incidence de la maladie de Lyme est plus élevée chez les hommes que chez les femmes avant l'âge de 60 ans. Cependant le sex-ratio tend à s'équilibrer ou est légèrement plus élevé chez les femmes après l'âge de 60 ans [51].

En 2009, devant l'augmentation de l'incidence de la maladie de Lyme en France, un réseau Sentinelles a été créé. Celui-ci constitue un système de surveillance épidémiologique en temps réel et repose sur la participation volontaire de médecins généralistes en France métropolitaine. Tous les cas déclarés par ces médecins doivent préalablement être validés par un groupe d'experts sur la base des critères de l'EUCALB/ESGBOR (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis/ ESCMID Study Group for Lyme borreliosis).

Les critères d'inclusion pour un cas sont les suivants :

- présence d'un érythème migrant, sans restriction sur le diamètre ;
- manifestation articulaire, cutanée ou cardiaque évocatrice de borreliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive en ELISA et confirmée par Western Blot ;
- manifestation neurologique évocatrice de borreliose de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive en ELISA et confirmée par Western Blot, et une ponction lombaire avec recherche d'anticorps positive dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ;
- ou cas présentant une méningo-radiculite ou une paralysie faciale unilatérale ayant un antécédent d'érythème migrant dans les deux mois précédents le début des signes neurologiques avec une sérologie positive en ELISA et confirmée par Western Blot même en l'absence d'analyse du LCR.

Grâce à ce réseau Sentinelles, entre 2009 et 2016, 1163 cas ont été déclarés dont 819 ont été validés par le groupe d'experts. En ce qui concerne l'incidence annuelle, elle était

stable entre 2009 et 2015 avec environ 45 cas pour 100 000 habitants. Cependant une augmentation significative a eu lieu en 2016 avec 84 cas pour 100 000 habitants. Cette tendance s'est confirmée avec une incidence annuelle de 69 cas pour 100 000 habitants en 2017 et 104 cas pour 100 000 habitants en 2018.

On note également la présence de fortes disparités géographiques sur notre territoire. En effet, l'incidence est plus élevée dans le Limousin, l'Alsace, la Lorraine et en Rhône-Alpes. A l'inverse, les incidences les plus faibles ont été relevées en Aquitaine et en Provence-Alpes-Côte-D'azur. Ceci peut s'expliquer par le fait que les tiques ont une activité plus faible dans des conditions climatiques plus sèches qu'offre le climat méditerranéen.

La majeure partie des cas survient entre mars et octobre, période d'activité des tiques mais également période de fréquentation la plus importante des forêts. Le taux d'incidence est plus élevé chez les sujets âgés de 60 à 69 ans chez lesquels la randonnée pédestre est un loisir populaire. Ils présentent donc un risque plus élevé de se faire piquer par des tiques.

Malgré la surveillance effectuée par ce réseau Sentinelles, il est fort probable que l'incidence de la maladie de Lyme en France soit sous-estimée. En effet, ce réseau est constitué uniquement de médecins généralistes et non de spécialistes et certains cas sont exclus faute de description par le groupe d'experts. De plus, certains patients atteints ne consultent pas leurs médecins.

Il faut cependant souligner que grâce à ce réseau Sentinelles et devant l'augmentation du nombre de cas en France, le gouvernement a décidé en 2016 de mettre en place un plan de lutte national contre la maladie de Lyme et les maladies vectorielles à tiques.

En tant que professionnel de santé, il est important de ne pas relâcher sa vigilance et de mettre en place le plus possible des mesures de prévention afin de limiter au maximum l'apparition de nouveaux cas sur notre territoire [52].

### **III - Description de la bactérie :**

#### **III - 1. Caractéristiques morphologiques :**

*Borrelia sensu lato (sl)* est une bactérie de la famille des Borreliaceae, agent responsable de la maladie de Lyme. Cette bactérie est un spirochète ayant une longueur de 8 à 30 micromètres et une largeur de 0,2 à 0,5 micromètre. Ces spirochètes ont une forme caractéristique en tire-bouchon et sont apparentés au Gram négatif mais ne sont pas visibles au microscope optique après coloration de Gram. Contrairement aux autres

bactéries Gram négatives, les spirochètes ne possèdent pas de membrane externe de lipopolysaccharide [53].

*Borrelia burgdorferi* *sl* possède des flagelles internes lui donnant une mobilité oscillante et lui permettant de se déplacer rapidement dans le sang et à travers des milieux très visqueux tels que le tissu conjonctif. Ces flagelles, plus précisément dénommés endoflagelles, se trouvent sous la membrane externe autour du cylindre protoplasmique lui-même composé d'une couche de peptidoglycane et d'une membrane interne entourant les composants internes de la cellule (figure 13). *Borrelia burgdorferi* *sl* peut être présente sous plusieurs formes dans le corps de l'hôte :

- sous forme spiralée, la plus connue et la plus caractéristique, permettant leur déplacement et leur colonisation dans l'organisme ;
- sous forme cystique ou kystique, correspondant à un mécanisme de survie de la bactérie lui permettant d'échapper à des conditions défavorables (traitement antibiotique, agression de l'organisme). Elle reprend sa forme spiralée lorsque les conditions redeviennent favorables ;
- sous forme L, également appelée « Cell-Wall-Deficient », la bactérie ne présente alors plus de paroi cellulaire et devient difficilement identifiable par le système immunitaire. Les bactéries peuvent alors s'agglomérer sous cette forme en colonies géantes et former des biofilms ;
- sous forme de biofilm, agrégats de bactéries pouvant rester dans un état dormant pendant plusieurs années et se réveiller lors d'un affaiblissement du système immunitaire [54].



Figure 13 : Représentation schématique de *Borrelia burgdorferi* *sl* et observation en microscopie électronique sur fond noir.

*Borrelia burgdorferi* *sl* possède un petit génome d'environ 1,5 million de paires de bases. Sa capacité métabolique est très limitée. En effet, elle manque de nombreuses enzymes et voies métaboliques. Elle dépend donc de son vecteur et de son hôte pour l'apport de nutriments indispensables à sa survie.

Sa culture est donc lente et difficile. *Borrelia burgdorferi sl* est décrite comme étant microaérophile ou anaérobique. Elle requiert des milieux de culture riches en acides gras saturés et insaturés à longues chaînes et en N-acétylglucosamine.

### **III – 2. Classification :**

Les bactéries du genre *Borrelia* appartiennent à deux clades d'intérêt clinique : les espèces de *Borrelia* provoquant la maladie de Lyme et apparentées et celles responsables de fièvres récurrentes. Certaines espèces de *Borrelia*, non pathogènes pour l'Homme forment un troisième clade. Nous nous intéresserons ici uniquement aux espèces de *Borrelia* impliquées dans la maladie de Lyme.

Parmi les espèces de *Borrelia* pouvant être détectées chez l'Homme, les plus fréquemment retrouvées sont *Borrelia burgdorferi stricto sensu (ss)*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia bavariensis*, *Borrelia spielmanii*, *Borrelia lusitaniae* et *Borrelia mayonii*. Toutes ces espèces se classent dans le groupe des *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Cependant toutes les espèces du groupe *Borrelia burgdorferi sl* ne sont pas susceptibles d'induire des signes cliniques chez l'Homme. En effet, seuls *B. burgdorferi ss*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmanii* et *B. mayonii* ont un pouvoir pathogène incontesté. En effet, ces cinq espèces sont capables d'induire un érythème migrant au point de piqûre chez l'Homme.

En Amérique du Nord, la seule espèce pathogène rencontrée chez l'Homme est *B. burgdorferi ss* tandis qu'en Europe, trois espèces sont fréquemment incriminées : il s'agit de *B. burgdorferi ss*, *B. garinii* et *B. afzelii* (cette dernière étant l'espèce la plus rencontrée chez les tiques du genre *Ixodes*) (tableau 2). Lorsque la maladie évolue à un stade disséminé, ces trois bactéries présentent un organotropisme particulier. Cependant cette association n'est pas toujours stricte [53].

	<i>B. burgdorferi ss</i>	<i>B. afzelii</i>	<i>B. garinii</i>
<b>Erythème migrant</b>	+++	+++	+++
<b>Acrodermatite chronique atrophiante</b>	/	+++	/
<b>Arthrite de Lyme</b>	+++	+	+
<b>Signes neurologiques</b>	+	/	+++

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux signes cliniques ressentis en fonction de l'espèce de *B. burgdorferi sl* incriminée.



### **III – 3. Mode de transmission et pouvoir pathogène :**

La tique du genre *Ixodes* se contamine lors d'un repas sanguin sur un animal réservoir infecté par *B. burgdorferi sl*. Les nymphes, et à une plus faible fréquence les adultes, représentent les vecteurs principaux. On peut donc noter que la transmission d'une tique à une autre se fait essentiellement par voie transstadiale ou lors de « co-feeding ». L'Homme, hôte accidentel, se contamine lors d'une piqûre par une tique infectée. De nombreux animaux sauvages ou domestiques peuvent être contaminés par *B. burgdorferi sl*. Cependant, les meilleurs réservoirs restent les rongeurs et les oiseaux. Les cervidés, hôtes préférentiels des tiques du genre *Ixodes*, sont de mauvais réservoirs pour cette bactérie [8].

La stase principalement responsable de la transmission de la maladie de Lyme à l'Homme est celle de nymphe. Sa petite taille, la durée de son repas sanguin ainsi que son abondance dans l'environnement sont des facteurs favorisant. Le taux d'infection des nymphes varie en fonction de la zone géographique. En France, ce taux serait de l'ordre de 11,4%. En comparaison, le taux d'infection des larves serait de l'ordre de 4,8% et celui des adultes de 7,4%. Par exemple, une étude a été menée en Alsace entre 2013 et 2016 pour connaître le taux d'infection des nymphes d'*Ixodes ricinus*. Le taux d'infection des nymphes était variable selon les zones géographiques, allant de 0,7% à 26,7%, avec une moyenne de 11,8%. En effet, les taux d'infection les plus importants ont été observés sur les sites montagneux où la densité d'hôtes est plus importante. Cependant, il est important de noter une densité en constante augmentation dans les zones urbaines et péri-urbaines. Enfin, d'après cette étude, on note que les trois principales espèces responsables de pathologies humaines chez l'Homme étaient présentes en Alsace : *B. afzelii* est l'espèce majoritaire avec environ 40% de tiques infectées, puis *B. garinii* avec environ 34% et *B. burgdorferi ss* avec 10,7% [55].

Bien que *B. burgdorferi sl* soit très invasive, elle ne produit cependant aucune toxine dans l'organisme de l'hôte. Les symptômes sont uniquement dus à une réponse inflammatoire de l'hôte contre l'agent pathogène. La bactérie doit franchir de nombreuses barrières avant de pouvoir atteindre ses organes cibles et de se disséminer dans l'organisme de l'hôte.

Tout d'abord, la bactérie se trouve dans le tube digestif du vecteur, la tique du genre *Ixodes*. Le repas sanguin de celle-ci entraîne une multiplication puis une dissémination de la bactérie via l'hémolymphe dans ses glandes salivaires. Après morsure de l'Homme par la tique dont la salive est riche en substances pharmacologiquement et immunologiquement actives lui permettant une transmission efficace des bactéries, *B.*

*burgdorferi* *sl* franchit la barrière cutanée de l'hôte. Elle déclenche alors une réponse immunitaire. La bactérie produit des adhésines qui assurent la liaison avec la décorine, la fibronectine et d'autres glycosaminoglycanes ainsi qu'avec les intégrines de l'Homme. Ceci entraîne une synthèse par l'hôte de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires au niveau des cellules immunitaires. La bactérie continue ensuite son extravasation à travers la barrière endothéliale puis se dissémine dans le sang avant d'établir une infection dans les sites tissulaires distaux. Le risque de développer une maladie de Lyme est d'autant plus important que la durée de fixation de la tique sur l'Homme est longue. En effet, on estime qu'il faut entre 8 et 24 heures de contact pour que la bactérie puisse transmettre des spirochètes à l'Homme (le risque est maximal entre la 48<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure). [56].

Les patients atteints de la maladie de Lyme présentent une grande variabilité de signes cliniques. Cette pathologie évolue en trois stades : le premier est uniquement cutané avec la présence d'un érythème migrant ; le deuxième associe des atteintes essentiellement neuro-méningées et articulaires et le dernier correspond à une persistance de l'infection avec des réactions inflammatoires et dysimmunitaires.

#### **IV - Signes cliniques et traitement :**

Dans la majorité des cas, la maladie de Lyme est asymptomatique. En effet, après piqûre par une tique infectée par la bactérie *B. burgdorferi* *sl*, la probabilité de développer une infection est d'environ 6% d'après plusieurs études [57].

La maladie de Lyme se manifeste après une période d'incubation de deux à trente jours. Les différents tableaux cliniques observés sont bien définis en fonction du temps.

Le premier stade de la maladie est la borréliose de Lyme précoce localisée qui se traduit par la présence d'un érythème migrant qui représente la grande majorité des manifestations cliniques de cette maladie. Sa fréquence d'apparition est estimée entre 80 et 95%. Le deuxième stade correspond à une borréliose de Lyme disséminée précoce et apparaît dans les six premiers mois après la piqûre. Il se traduit par des manifestations d'ordre dermatologiques, neurologiques, rhumatologiques, cardiaques et ophtalmologiques. Enfin, le dernier stade correspond à une borréliose de Lyme disséminée tardive et apparaît au moins six mois après la piqûre. A ce stade, on observe une persistance ou une aggravation des manifestations présentes lors de la phase disséminée précoce. Ces formes disséminées sont relativement rares en France représentant environ 5% des patients atteints de maladie de Lyme [53].

Face à ce polymorphisme clinique, le diagnostic de cette maladie reste compliqué et des traitements antibiotiques injustifiés peuvent être mis en place.

#### **IV - 1. Borréliose de Lyme précoce localisée :**

Avant toute chose, il est important de ne pas confondre un érythème migrant (EM) avec la réaction locale aiguë, réaction d'hypersensibilité à la salive de la tique, qui peut se manifester après la piqûre d'une tique. Contrairement à l'EM, le diamètre de la rougeur n'excède pas deux centimètres et ne s'étend pas dans le cas d'une réaction locale au point de piqûre. Celle-ci apparaît soudainement, dans les 24 heures après la piqûre, et son déclin est rapide dans les 48 à 72 heures après la piqûre [58].

Après une période d'incubation de trois à trente jours, une éruption inflammatoire cutanée apparaît obligatoirement autour du site de la piqûre, il s'agit de l'érythème migrant. Celui-ci se définit comme une macule ou papule érythémateuse de forme ronde à ovale de diamètre supérieur ou égal à cinq centimètres, sans prurit. Il peut atteindre dans certains cas plusieurs dizaines de centimètres de diamètre. Sa croissance est centrifuge. Un éclaircissement central progressif partiel ou total lui donne son aspect typique d'anneau à centre clair et à bordure inflammatoire qui représente le front de migration des bactéries dans la peau et la réaction inflammatoire cutanée (figure 14). Les sites de prédilections de l'EM chez l'adulte sont l'aisselle, le pli inguinal et le creux poplité tandis que chez l'enfant il s'agit plutôt du cou et de la nuque. Généralement, cette lésion est indolore mais parfois une sensation de brûlure peut être ressentie. Cet EM peut être accompagné de signes généraux tels que des myalgies, de la fièvre ou encore une asthénie [59].



Figure 14 : Photo représentant un érythème migrant localisée sur la face postérieure d'un bras et sur une jambe.

Devant un doute concernant le diagnostic d'EM, le médecin revoit son patient deux à trois jours plus tard et compare l'évolution du diamètre de la lésion. Si celle-ci a

augmenté entre les deux rendez-vous, cela confirme le diagnostic d'EM et un traitement antibiotique est alors mis en œuvre (tableau 3).

	Signe clinique	Type de patient	Molécule utilisée	Posologie	Durée de traitement
<b>Phase précoce localisée</b>	Erythème migrant	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	14 à 21 jours
			Amoxicilline	1 gramme trois fois par jour	14 à 21 jours
			Azythromycine	500mg/jou en 1 prise	10 jours
		Femme enceinte ou allaitante	Amoxicilline	1 gramme trois fois par jour	14 à 21 jours
			Azythromycine	500mg/jour en 1 prise	10 jours
		Enfant	Amoxicilline	50mg/kg/jour en 3 prises	14 à 21 jours
Azythromycine	20mg/kg/jour en une prise		10 jours		

Tableau 3 : Tableau récapitulatif du traitement de la phase précoce localisée de la borréliose de Lyme [60].

Avec une antibiothérapie adaptée, la réponse au traitement est très bonne dans la majorité des cas avec une guérison rapide et complète de l'EM en quelques jours. Il est nécessaire de préciser que sans traitement antibiotique, l'EM régresse spontanément en l'espace de quelques semaines à quelques mois [58].

Afin de suivre l'évolution de cet EM, il est généralement demandé au patient de prendre la lésion en photo avant et après le traitement [60].

Enfin, dans certains cas, l'EM s'accompagne dès le début de signes cliniques rhumatologiques, neurologiques et dermatologiques, caractéristiques du stade de formes disséminées précoces.

## **IV – 2. Borréliose de Lyme disséminée précoce :**

### **IV – 2.1. L'érythème migrant à localisation multiple :**

Rarement observé, l'érythème migrant à localisation multiple correspond à des lésions, apparaissant en même temps sur plusieurs parties du corps et à distance du site de morsure par la tique, et possède les mêmes caractéristiques que l'EM isolé (figure 15). Cet érythème migrant à localisation multiple correspond à une dissémination de la bactérie par voie sanguine. Celui-ci survient généralement quelques jours à quelques semaines après l'EM mais peut parfois être présent en même temps. Il peut aussi s'accompagner de signes généraux comme une fièvre, une asthénie, des céphalées ou des myalgies.



Figure 15 : Photo représentant un érythème migrant à localisation multiple situé dans le dos.

Le traitement de première intention consiste en l'administration d'antibiotiques (figure 20). Il doit être mis en place le plus rapidement possible devant toute suspicion d'érythème migrant à localisation multiple. Si le traitement est bien observé, le pronostic est bon avec une disparition complète des lésions cutanées.

#### IV – 2.2. Le lymphocytome borrélien :

Le lymphocytome borrélien est une lésion cutanée unique et rare, observée dans le deuxième stade de la maladie de Lyme, survenant quelques semaines à quelques mois après la piqûre.

Il s'agit d'une manifestation rare qui survient chez environ 2% des adultes et 7% des enfants. On ne le rencontre que dans les borrélioses européennes. Contrairement à l'érythème migrant, il apparaît généralement à distance du site de la morsure. Il se développe le plus souvent au niveau du lobe de l'oreille chez l'enfant de moins de 12 ans et au niveau des mamelons chez l'adulte (figure 16). Il est également possible de le retrouver au niveau du scrotum et plus rarement au niveau du tronc, des membres et de la face.

Le lymphocytome borrélien se définit comme un nodule ou une plaque ferme indolore, de couleur rose, rouge, rouge-brun à violacé de taille variable allant de 1 à 5 centimètres. Ce lymphocytome est bénin et dans la majorité des cas ne s'accompagne pas de signes généraux [61].

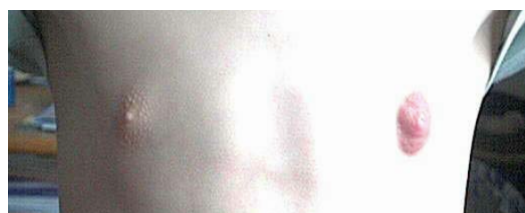


Figure 16: Photos représentant un lymphocytome borrélien au niveau du lobe de l'oreille et du mamelon chez des enfants.

Le traitement de référence est une antibiothérapie per os (figure 20).

Après traitement, les lésions disparaissent dans un délai de quatre semaines minimum.

#### IV – 2.3. Les atteintes neurologiques précoces :

Les atteintes neurologiques précoces également appelées neuroborrélioses de Lyme se définissent par une atteinte du système nerveux (central ou périphérique). Elles apparaissent quelques semaines après l'EM chez environ 5% des patients. Les manifestations périphériques sont plus fréquentes que les manifestations centrales et les manifestations à la phase précoce sont plus fréquentes que celles de la phase tardive. Les tableaux cliniques observés le plus fréquemment sont une méningoradiculite, une neuropathie crânienne ou une méningite isolée dans le cas d'une atteinte périphérique et une méningomyélite ou une méningomyéloradiculite aiguë dans le cas d'une atteinte centrale [62].

##### IV – 2.3.1. Les manifestations neurologiques périphériques :

La plus fréquente des atteintes périphériques est la méningoradiculite. Il s'agit du syndrome classique caractéristique des manifestations neurologiques du deuxième stade de la maladie de Lyme. La méningoradiculite associe une méningite lymphocytaire fluctuante évoluant sur plusieurs mois, une atteinte des nerfs crâniens et une atteinte radiculaire. Ces trois signes cliniques forment le syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth.

- La méningite lymphocytaire est généralement aseptique, ce qui signifie qu'une inflammation méningée est présente mais avec des cultures négatives pour les pathogènes. Ce signe clinique est plus fréquent chez les enfants que chez les adultes. Cette méningite se manifeste par des céphalées modérées et fluctuantes, des nausées, une photophobie, une raideur de la nuque mais sans fièvre. Elle évolue par à-coups et ressemble à une méningite virale prolongée. Elle est moins marquée en Europe qu'aux Etats-Unis.
- 50% des patients ayant des signes neurologiques présentent une atteinte des nerfs crâniens. La paralysie faciale périphérique uni- ou bilatérale, manifestation

la plus fréquente, correspond à l'atteinte du nerf VII. Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés à l'exception du nerf olfactif I.

- L'atteinte radiculaire ou radiculalgie se définit comme une douleur aiguë située le long du trajet d'un nerf, lui-même situé à proximité du site de la piqûre. Cette douleur est résistante aux antalgiques et aux anti-inflammatoires. On observe également des déficits moteurs asymétriques pouvant être associés à des déficits sensitifs. Celle-ci guérit spontanément après une période comprise entre cinq et six mois. Cette radiculalgie est rare chez les enfants.

D'autres manifestations neurologiques périphériques peuvent également être observées telles qu'une neuropathie douloureuse, des manifestations rémittentes avec paralysie faciale, neuropathie optique et myopathie ou encore une polyradiculonévrite démyélinisante.

Ces manifestations neurologiques périphériques durent quelques semaines à quelques mois et, même en l'absence de traitement, peuvent disparaître spontanément [58] [62].

#### IV – 2.3.2 Les manifestations neurologiques centrales :

Les atteintes neurologiques centrales, bien plus rares que celles périphériques, se traduisent généralement par une encéphalite ou une encéphalomyélite. Elles sont souvent muettes et révélées lors de l'analyse du LCR après une ponction lombaire. Ces méningoencéphalites sont souvent associées à d'autres atteintes telles qu'une radiculite ou une myélite.

#### IV – 2.3.3 Traitement des atteintes neurologiques précoces :

Le traitement de référence est une antibiothérapie (figure 20).

Pour les paralysies faciales, les corticoïdes ne sont pas recommandés.

Sous traitement le pronostic est généralement bon mais des séquelles peuvent persister nécessitant parfois une rééducation (kinésithérapie, orthophonie, ophtalmologie).

#### IV – 2.4. L'arthrite de Lyme :

L'arthrite de Lyme, atteinte du système ostéoarticulaire, apparaît 2 à 6 mois après la piqûre et est généralement la manifestation la plus tardive de cette deuxième phase de la maladie. Cette atteinte articulaire est l'une des plus fréquentes touchant environ 20% des patients.

L'arthrite de Lyme se caractérise par une monoarthrite d'apparition brutale touchant principalement le genou, presque toujours atteint, suivi du coude et de la cheville mais aussi l'articulation la plus proche du site de la piqûre. L'atteinte articulaire peut également se traduire par une oligoarthrite généralement asymétrique touchant principalement les articulations des membres inférieurs. Des atteintes ostéoarticulaires telles que des ténosynovites, des bursites ou encore des arthrites pseudorhumatoïdes des mains ont également pu être observées. Ces épisodes évoluent par poussées inflammatoires avec des douleurs modérées mais un épanchement important, entrecoupées de périodes de rémission [63].

Le traitement antibiotique entraîne une rémission chez 80% des patients (tableau 4). L'épanchement disparaît au bout de 3 à 6 mois. Le traitement par corticoïdes n'est pas recommandé pour cette atteinte.

	Signes cliniques	Type de patient	Molécule utilisée	Posologie	Durée de traitement
<b>Phase disséminée précoce</b>	Erytème migrant à localisation multiple	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	21 jours
			Amoxicilline	1 à 2 gramme(s) trois fois par jour	21 jours
			Azythromycine	1g en une prise le premier jour puis 500mg/jour en 1 prise	10 jours
		Femme enceinte ou allaitante	Amoxicilline	1 à 2 gramme(s) trois fois par jour	21 jours
			Azythromycine	1g en une prise le premier jour puis 500mg/jour en 1 prise	10 jours
		Enfant	Amoxicilline	50 à 100mg/kg/jour en 3 prises	21 jours
	Azythromycine		20mg/kg/jour en une prise sans dépasser 500mg/jour	10 jours	
	Lymphocytome borélien	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	21 jours
			Amoxicilline	1 à 2 gramme(s) trois fois par jour	21 jours
			Azythromycine	1g en une prise le premier jour puis 500mg/jour en 1 prise	10 jours
		Femme enceinte ou allaitante	Amoxicilline	1 à 2 gramme(s) trois fois par jour	21 jours
			Azythromycine	1g en une prise le premier jour puis 500mg/jour en 1 prise	10 jours
		Enfant	Amoxicilline	50mg/kg/jour en 3 prises	21 jours
	Azythromycine		20mg/kg/jour en une prise sans dépasser 500mg/jour	10 jours	
	Atteintes neurologiques précoces	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	21 jours
			Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion	21 jours
		Enfant de plus de huit ans	Doxycycline	4mg/kg/jour en deux prises sans dépasser 200mg/jour	21 jours
		Enfant	Ceftriaxone	100mg/kg/jour sans dépasser 2g/jour en IM ou IV directe	21 jours
	Arthrite de Lyme	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	28 jours
			Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion	28 jours
Femme enceinte à partir des 2ème et 3ème trimestres		Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion	28 jours	
Enfant de plus de huit ans		Doxycycline	4mg/kg/jour en deux prises sans dépasser 200mg/jour	28 jours	
Enfant		Doxycycline	4mg/kg/jour en deux prises sans dépasser 200mg/jour	28 jours	
		Ceftriaxone	100mg/kg/jour sans dépasser 2g/jour en IM ou IV directe	28 jours	



Tableau 4 : Tableau récapitulatif des traitements de la phase disséminée précoce de la borréliose de Lyme [60].

### **IV – 3. Borréliose de Lyme tardive disséminée :**

#### **IV – 3.1. Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) :**

Il s'agit de l'atteinte cutanée tardive de la maladie de Lyme constituant la manifestation la plus courante de cette phase tardive. L'ACA apparaît plusieurs mois ou années après la piqûre. Egalement appelée maladie de Pick-Herxheimer, cette atteinte est quasiment exclusive des borrélioses européennes car elle est très peu rencontrée aux Etats-Unis. Elle touche particulièrement les adultes (bien que des cas pédiatriques existent) et principalement les femmes.

L'ACA débute par une phase inflammatoire caractérisée par un érythème violacé, plus ou moins œdémateux, qui prédomine aux extrémités et en regard des surfaces articulaires, le plus souvent sur un seul membre. Lors de cette phase inflammatoire qui dure entre plusieurs semaines et plusieurs mois, l'atteinte touche principalement le dos du pied ou de la main, les genoux, les cuisses ou les fesses. Si un traitement est mis en place rapidement, les lésions guérissent complètement. Dans le cas contraire, les lésions évoluent vers une atrophie définitive irréversible d'où le nom et l'aspect caractéristique de l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA). A ce stade, les lésions prédominent au niveau des jambes et peuvent être hypo- ou hyperpigmentées. Elles se caractérisent par des zones atrophiques où l'épiderme est mince, fin, parcheminé et lustré donnant à la peau un aspect en papier de cigarette qui laisse voir par transparence le réseau veineux. Pour le patient, les lésions peuvent être prurigineuses, squameuses, douloureuses et peuvent parfois s'accompagner d'une augmentation de la sensibilité sur cette zone ou de paresthésies (sensations de fourmillements, picotements ou engourdissements). Ces lésions s'accompagnent généralement de télangiectasies qui correspondent à une dilatation des petits vaisseaux sanguins situés à la surface de la peau. Cette dilatation fait alors apparaître de fines lignes rouges, bleues ou violacées sur la peau (figure 17).

Une coexistence de la phase inflammatoire et de la phase tardive existe chez des patients présentant des lésions inflammatoires avec des lésions déjà atrophiques au centre. D'autres atteintes cutanées peuvent être associées à l'ACA, telles que des nodules fibrotiques ou des macules anétodermiques [64].



Figure 17 : Photos représentant une acrodermatite chronique atrophiante au niveau des jambes et des mains.

A cause des télangiectasies, le port de chaussettes de contention est indiqué lors de cette atteinte, afin d'éviter les conséquences de la stase veineuse. Le traitement de référence est une antibiothérapie (figure 22).

Si le traitement a été mis en place précocement et a été bien observé, une amélioration des lésions est constatée au bout de quelques mois. Cependant des douleurs neuropathiques peuvent persister. Si aucune amélioration n'est constatée après 3 à 6 mois, l'avis d'un dermatologue est vivement recommandé.

#### IV – 3.2. Les atteintes neurologiques tardives :

Ces formes neurologiques tardives sont très rares touchant moins de 2% des patients atteints de maladie de Lyme. Elles se développent entre deux et trois ans après la piqûre de tique et ont une durée d'évolution de plus de 6 mois. Les atteintes neurologiques peuvent toucher le système nerveux central ou périphérique et correspondent à des formes chroniques d'encéphalopathies ou des formes plus diffuses ou multifocales d'atteintes neurologiques.

Les atteintes centrales se définissent par :

- une encéphalomyélite chronique progressive caractérisée par des syndromes neurologiques focaux comme par exemple une paraplégie, un syndrome cérébelleux ou vestibulaires ou encore des troubles sphinctériens ;
- une encéphalite avec troubles cognitifs caractérisée par une démence curable ou une dégradation de l'apprentissage chez l'enfant ;
- une hydrocéphalie chronique ;
- des vascularites cérébrales.

Les atteintes périphériques se définissent par :

- des polyneuropathies sensitives asymétriques de membres inférieurs.

Le traitement correspond à une antibiothérapie (figure 22).

Dans la majorité des cas, lorsque le traitement est bien observé, l'évolution est favorable au bout de quelques semaines. Une rééducation motrice et cognitive, un soutien psychologique et une prise en charge de la douleur pourront être associés à ce traitement antibiotique [60].

### IV – 3.3. Les troubles psychiatriques :

Les manifestations psychiatriques rencontrées dans la maladie de Lyme sont relativement variées et se caractérisent par l'apparition d'une dépression sévère, d'irritabilité, de délires paranoïaques, d'hallucinations auditives, olfactives, visuelles, de comportement obsessif-compulsif, de troubles de la personnalité ou encore de tableaux schizophréniques. Chez la plupart des patients, on retrouve des anomalies à l'électroencéphalogramme, dans le LCR ou à l'imagerie cérébrale. Chez l'enfant, des manifestations comportementales telles que des troubles de l'humeur ou du comportement peuvent être observées [62].

Le traitement mis en place sera le même que celui destiné aux formes neurologiques tardives (figure 22).

### IV – 4. Autres atteintes :

Ces autres atteintes peuvent apparaître lors de la phase disséminée précoce ou lors de la phase disséminée tardive de la borréliose de Lyme. Il s'agit essentiellement d'atteintes cardiaques, rhumatologiques, musculaires et ophtalmologiques.

#### IV – 4.1. Atteintes ophtalmologiques :

Ces atteintes sont rares représentant environ 1% des patients atteints de formes disséminées. Elles concernent toutes les structures anatomiques de l'œil. Les signes cliniques peuvent être multiples, comme en particulier une baisse de l'acuité visuelle, des céphalées, des troubles de l'accommodation, des douleurs oculaires ou encore une diplopie. L'uvéite et la neuropathie optique sont les deux manifestations les plus souvent rencontrées. Une conjonctivite, une kératite ou encore une rétinopathie peuvent être retrouvées lors d'un examen ophtalmologique [59].

La stratégie thérapeutique repose sur la prise d'antibiotiques (identiques à ceux prescrits pour les atteintes neurologiques tardives) éventuellement associée à la prise de corticoïdes systémiques ou locaux en fonction de la sévérité de l'atteinte (figure 22).

#### IV – 4.2. Atteintes cardiaques :

Les atteintes cardiaques ont été décrites pour la première fois dans le cadre de la maladie de Lyme en 1980 par Steere. Elles sont rares, touchant entre 0,5 et 1% des patients et se manifestent 4 jours à 7 mois après la piqûre. La bactérie *B. burgdorferi* *sl* peut atteindre toutes les tuniques cardiaques. Cependant, l'atteinte la plus fréquente vise le bloc auriculo-ventriculaire. Il s'agit d'un trouble de la conduction. Ces manifestations, rarement symptomatiques, sont dépistées lors de la réalisation d'un électrocardiogramme systématique. Les signes cliniques peuvent être des douleurs thoraciques, des palpitations, des dyspnées voire des syncopes.

D'autres manifestations cardiaques ont également été observées comme des troubles de la conduction (tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, tachyarythmie par fibrillation auriculaire); des atteintes péricardiques, des atteintes myocardiques ou encore des cardiomyopathies chroniques [63].

L'évolution est favorable après quelques semaines de traitement (tableau 5). Dans certains cas, le recours à un pacemaker peut être envisagé [60].

	Signes cliniques	Type de patient	Molécule utilisée	Posologie	Durée de traitement
<b>Phase disséminée tardive</b>	Acrodermatite chronique atrophiante	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	28 jours
			Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes	28 jours
		Femme enceinte à partir des 2ème et 3ème trimestres	Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion	28 jours
		Enfant de plus de huit ans	Doxycycline	4mg/kg/jour en deux prises sans dépasser 200mg/jour	28 jours
	Atteintes neurologiques tardives Troubles psychiatriques Atteintes ophtalmologiques	Adulte	Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	28 jours
			Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion	28 jours
		Enfant de plus de huit ans	Doxycycline	4mg/kg/jour en deux prises sans dépasser 200mg/jour	28 jours
		Enfant	Ceftriaxone	100mg/kg/jour sans dépasser 2g/jour en IM ou IV directe	28 jours
	Atteintes cardiaques	Adulte	Ceftriaxone	2g/jour en IM ou IV direct avec injection lente en 2 à 4 minutes dans la veine ou la tubulure d'une perfusion	Jusqu'à ce qu'un relais per os soit possible
			Doxycycline	200 mg/jour en deux prises	21 jours
		Enfant	Ceftriaxone	100mg/kg/jour sans dépasser 2g/jour en IM ou IV directe	Jusqu'à ce qu'un relais per os soit possible
		Enfant de plus de huit ans	Doxycycline	4mg/kg/jour en deux prises sans dépasser 200mg/jour	21 jours
		Enfant de moins de huit ans	Amoxicilline	100mg/kg/jour en 3 prises	21 jours
Femme enceinte à partir des 2ème et 3ème trimestres	Amoxicilline	1 gramme trois fois par jour	21 jours		

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des traitements de la phase disséminée tardive de la borréliose de Lyme [60].

## **V - Les différentes techniques de diagnostic :**

Le diagnostic de la borréliose de Lyme se fonde avant tout sur un ensemble d'arguments cliniques (observation des signes cliniques : cutanés, articulaires et neurologiques) ; épidémiologiques (risque d'exposition du patient, notion de piqûre de tiques, saison) et sérologiques.

Cependant, le diagnostic de cette maladie est problématique. En effet, les signes cliniques, à l'exception des atteintes cutanées, sont peu spécifiques et on observe un polymorphisme de l'infection qui touche de nombreux organes (peau, système nerveux, cœur, articulations...). De plus, lors du questionnement du patient, la notion de piqûre n'est pas fiable car plus de 30% des patients ne se souviennent pas avoir été piqués. Enfin, en Europe, la difficulté de poser un diagnostic est également accrue du fait qu'il existe plusieurs espèces de *Borrelia*.

D'après les recommandations européennes, le diagnostic de la borréliose de Lyme doit reposer essentiellement sur une sérologie en deux temps. Tout d'abord, on effectue un premier test de dépistage immuno-enzymatique par technique ELISA, puis en cas de positivité de celui-ci, on recherche une confirmation par une immuno-empreinte par Western blot, qui présente une meilleure spécificité. Cette sérologie ne sera cependant pas demandée devant un EM car, à ce stade, la sensibilité des tests est très faible. La sérologie sera donc effectuée chez des patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Lyme est suspecté, lorsque des signes cliniques de borréliose sont présents et qu'il existe une probabilité d'exposition à une piqûre de tique ou une incidence élevée de la maladie dans la région. Enfin, le diagnostic par méthode directe est possible mais plus rare. En effet, *B. burgdorferi sl* n'est présente dans le sang que de façon transitoire et sa culture est très compliquée, nécessitant des milieux spécifiques. En outre, cette culture ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécifiques [65].

### **V - 1. Méthodes de diagnostic direct :**

Le diagnostic direct a pour objectif de mettre en évidence l'agent pathogène, ici *B. burgdorferi sl*, dans son intégralité ou d'identifier son génome. Il existe deux méthodes de diagnostic direct qui sont la culture cellulaire et la PCR. Cependant, celles-ci ont un intérêt très faible en diagnostic car leur sensibilité est variable dans les différents liquides et tissus biologiques.

### V – 1.1. La culture cellulaire de *Borrelia burgdorferi* sl :

La mise en culture de la bactérie *B. burgdorferi* sl a une spécificité de 100% mais elle est difficile à réaliser (faible inoculum bactérien lors de l'infection, protocole rigoureux, règles d'asepsie strictes) et ne peut se faire que dans certains laboratoires spécialisés. Les cultures peuvent être incubées jusqu'à 12 semaines, ce qui est très long par rapport aux autres agents bactériens humains pathogènes, du fait du temps de génération des spirochètes qui est de 7 à 20 heures. Pour déclarer une culture positive, il faut environ 10 à 20 jours tandis que pour déclarer une culture négative, il faut attendre huit semaines. Cette méthode est peu sensible. Pour un érythème migrant, la sensibilité est comprise entre 50 et 80%. Pour l'acrodermatite chronique atrophiante, elle est de 60% et sur le LCR, elle est médiocre (inférieure à 20%) [66].

La culture requiert un milieu spécifique (BSK : Barbour-Stoenner-Kelly et ses dérivés) et une température de 33°C. De plus, la mise en culture doit se faire immédiatement après le prélèvement (ce qui implique de disposer du milieu de culture au moment du prélèvement) qui sera soit un liquide biologique tel que le sang, le LCR ou la synovie, soit une biopsie cutanée réalisée au site lésionnel (EM, lymphocytome borrélien ou acrodermatite chronique atrophiante), ou une biopsie articulaire. Les bactéries s'observent ensuite par microscopie à fond noir ou par microscopie à fluorescence après coloration avec un fluorochrome acridine orange ou un anticorps spécifique marqué par fluorescence. Cependant, la lecture peut être faussement positive à cause d'autres structures telles que des débris cellulaires ressemblant à des fils qui peuvent être confondues avec *B. burgdorferi* sl [67].

### V – 1.2. La Polymerase Chain Reaction (PCR) :

La PCR, également appelée amplification en chaîne par polymérase, est une technique de biologie moléculaire qui a pour objectif d'amplifier un génome *in vitro*. La PCR permet donc de mettre en évidence l'ADN ou patrimoine génétique de *B. burgdorferi* sl dans les liquides ou tissus biologiques dans lesquels elle peut se trouver. Cette technique reste cependant réservée à certains laboratoires spécifiques.

La PCR s'avère intéressante lorsqu'un organe spécifique est touché par la maladie. Dans ces conditions sa sensibilité est bonne. En effet, sur les lésions cutanées lors d'un EM ou sur le liquide synovial lors d'arthrite de Lyme, sa sensibilité est comprise entre 60 et

90%. En revanche, en présence de troubles neurologiques, la PCR dans le LCR prélevé par ponction lombaire présente une sensibilité faible d'environ 10 à 50%.

De nos jours, les chercheurs tendent à utiliser davantage des techniques de PCR quantitative (qPCR), également appelé PCR en temps réel, qui semblent donner de meilleurs résultats notamment dans le LCR. Ce sont certainement des techniques d'avenir.

## **V - 2. Méthodes de diagnostic indirect :**

La sérologie représente les différentes méthodes de diagnostic indirect et reste actuellement la technique de référence la plus couramment utilisée en laboratoire. Le diagnostic sérologique de la borréliose de Lyme doit répondre aux normes minimales techniques recommandées par l'EUCALB. Son objectif est la mise évidence dans le sang d'anticorps spécifiques (IgG et IgM) dirigés contre *B. burgdorferi sl.* Les immunoglobulines de type M apparaissent dans les premières semaines après l'exposition, mais peuvent, dans certains cas, persister des mois, voire des années après, malgré un traitement antibiotique bien observé. C'est pourquoi la présence d'IgM ne peut pas être un critère diagnostique d'une infection précoce à *B. burgdorferi sl.* Les immunoglobulines de type G apparaissent environ un mois après le début de l'infection active. Celles-ci peuvent également persister des années après l'exposition, malgré un traitement bien mené. Les prélèvements sont généralement du sérum ou du LCR et plus rarement du liquide synovial.

D'après les recommandations officielles, cette sérologie se déroulera en deux temps :

- le premier test fait appel à une technique immuno-enzymatique ELISA. Le principe de ce test est de mettre en évidence, dans le sérum du patient, des anticorps anti-borrelia qui se fixeront aux antigènes spécifiques de la bactérie présents dans le réactif. Il s'agit d'une technique quantitative, simple à réaliser et peu coûteuse. En cas de sérologie positive ou douteuse, un second test sera réalisé.
- le second test fait appel à une technique d'immuno-empreinte Western Blot. Le principe de ce test est d'identifier spécifiquement les anticorps dirigés contre les différents antigènes des différentes espèces de *B. burgdorferi sl.* Il s'agit d'une technique qualitative de confirmation.

Les antigènes utilisés de la façon la plus importante sont les protéines de surface appelées Ops (A, B, C...), les protéines de choc thermique (Hsps) et la flagelline (Fla). Cependant ces antigènes peuvent être spécifiques ou communs à plusieurs espèces de

*Borrelia* mais aussi à d'autres spirochètes tels que *Treponema pallidum* qui est l'agent responsable de la syphilis. Cette grande variabilité d'antigènes rend difficile l'élaboration d'un test immunosérologique basé sur un antigène unique. De plus, cela peut entraîner des réactions croisées avec les anticorps d'autres agents de pathologies infectieuses tels que Epstein-Barr virus, infections virales à HSV ou CMV ou d'autres maladies auto-immunes [68] [69].

### V – 2.1. La technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) :

Cette technique immuno-enzymatique de détection permet de mettre en évidence la présence d'un anticorps réagissant avec l'antigène de *B. burgdorferi sl* grâce à un second anticorps marqué avec un substrat enzymatique par une réaction colorée (figure 18).

Ce test s'effectue en quatre temps.

- La première étape a pour objectif la fixation de l'antigène. Pour cela, une solution d'antigène spécifique de *B. burgdorferi sl* de l'anticorps recherché est incubée dans des puits qui seront incubés puis lavés avec du tampon de lavage pour éliminer les antigènes en excès.
- La deuxième étape a pour but la fixation de l'anticorps à doser. Pour cela, on incube dans les puits précités une solution d'anticorps à doser qui se fixera sur l'antigène spécifiquement après un certain temps. Comme précédemment, les puits sont ensuite lavés avec du tampon de lavage pour éliminer les anticorps en excès.
- La troisième étape consiste à fixer l'anticorps de détection. On incube dans les puits la solution d'anticorps de détection, antiglobuline humaine, qui sont couplés à une enzyme qui, en présence de son substrat, le transforme en produit de réaction détectable et mesurable par une réaction de coloration. Ces anticorps de détection se fixent spécifiquement sur les anticorps à doser. Les puits sont de nouveau lavés pour éliminer les anticorps de détection en excès.
- Enfin, la quatrième étape a pour objectif de révéler les anticorps fixés. Pour cela, on incube une solution révélatrice contenant le substrat de l'enzyme. Lorsque l'anticorps à doser est présent, une coloration apparaît. La mesure de l'intensité de la réaction enzymatique est directement corrélée à la quantité d'anticorps à doser [70].



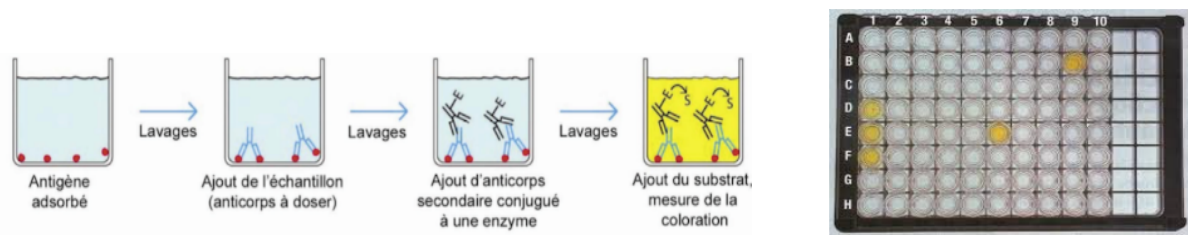


Figure 18 : Schéma d'un test Elisa et résultats obtenus sur une plaque.

La technique ELISA a pour avantage d'être automatisable, non opérateur-dépendant et de pouvoir analyser un grand nombre d'échantillons en une fois. Elle permet la détection séparée ou combinée des IgM et des IgG. Les résultats sont d'ordre quantitatif et peuvent être exprimés par une valeur numérique. Au fil des années, de nouvelles versions de ces tests ELISA voient le jour avec la présence de plus en plus d'antigènes recombinants très spécifiques. Malgré ces améliorations, aucun de ces tests ne permet de s'affranchir de nos jours, du second test de confirmation par technique d'immuno-empreinte [71].

### V – 2.2. La technique d'immuno-empreinte ou Western Blot :

La technique d'immuno-empreinte, également dénommée Western-Blot ou immunoblot, a pour objectif la séparation de différents antigènes de *B. burgdorferi* *sl* en fonction de leur poids moléculaire. Pour cela, on met en contact le sérum du patient à tester avec une bandelette réactive contenant ces différents antigènes (figure 19). Le test par immuno-empreinte permet de révéler la présence d'IgM et d'IgG.

Ce test s'effectue en quatre étapes.

- Tout d'abord, les protéines de l'échantillon (sérum du patient) sont déposées sur un gel d'électrophorèse puis sont séparées en fonction de leurs poids moléculaire. Cette étape permet donc la séparation des IgM et des IgG. Pour cela, un courant électrique est appliqué dans le gel. La vitesse de migration des protéines est inversement proportionnelle à leur taille.
- Ensuite, les protéines qui ont migré sont transférées sur une membrane en nitrocellulose ou en polyfluorure de vinylidène (PVDF) afin de les rendre accessibles à la détection par les anticorps.
- Puis, on réalise un blocage de la membrane pour limiter les interactions non spécifiques entre les anticorps et les membranes. Ce blocage est réalisé au moyen d'une solution de protéines concentrées.
- Enfin, la dernière étape consiste en la détection. Pour cela, les protéines du sérum du patient, préalablement séparées, sont incubées avec des bandelettes spéciales

(blots) contenant des protéines antigéniques de *B. burgdorferi* dont leur poids moléculaire varie de 18 kilodaltons (kD) à 93kD. Si des anticorps sont présents dans l'échantillon, ils réagissent avec la bandelette. Cette réaction entraîne alors l'apparition de stries linéaires appelées bandes qui sont identifiées séparément en fonction de leur position sur la bandelette [72].

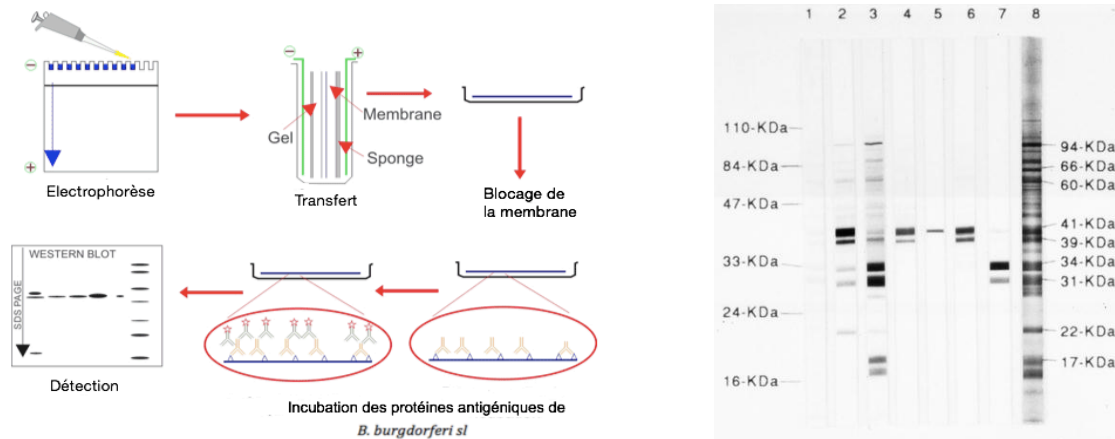


Figure 19 : Schéma d'un Western Blot et interprétation des bandes

A la phase précoce de l'infection, on recherche essentiellement la présence d'IgM tandis qu'à la phase disséminée de la maladie, on recherche les IgG qui apparaissent plusieurs semaines après les IgM. C'est pourquoi il est intéressant de réaliser cette immuno-empreinte sur deux sérums prélevés à trois ou quatre semaines d'intervalle.

D'après l'EUCALB, un immunoblot IgM est considéré comme positifs si deux des trois bandes OspC (24kD), BmpA (39kD) ou Fla (41kD) sont présentes. Un immunoblot IgG si cinq des bandes suivantes sont présentes : p17, p18, DbpA (p21), OpsC (p22, 23, 24, 25), OspD (p29), p30, OspA (p31), OspB (p34), p58, p83/100 et VlsE (figure 24) [73].

L'intérêt du Western Blot par rapport à un test ELISA est l'amélioration de la spécificité du résultat biologique.

D'après les recommandations du CNR-EUCALB, décrites dans un rapport du Haut Conseil de la Santé Publique, la valeur souhaitée de la spécificité pour les tests ELISA est de 90% et pour les Western-Blot de 95%. De plus la valeur prédictive négative (VPN) doit tendre vers 100%. Or, dans un état des lieux réalisé en France, le nombre de réactifs satisfaisants aux recommandations mentionnées ci-dessus est de 13/33 pour les tests Elisa et de 9/13 pour les tests Western-Blot.

Il existe donc un besoin d'avancée en matière de diagnostic biologique avec la création de tests plus sensibles et plus fiables et de grands espoirs sont fondés sur la PCR. L'enjeu

serait de diminuer le nombre de sérologie faussement négative faisant passer à côté d'un diagnostic de maladie de Lyme et de diminuer également le nombre de faux positif qui conduit à la prescription à tort d'une antibiothérapie.

Ce manque de standardisation de ces tests sérologiques, du choix des antigènes et des critères d'interprétation des immunoblots, contribue aux difficultés de poser le diagnostic de maladie de Lyme. En effet, d'un fournisseur à un autre, les résultats ne peuvent pas être comparés. De plus, un risque de faux positif existe en raison de la persistance des anticorps spécifiques IgG et/ou IgM des mois, voire des années, après un traitement efficace, reflet d'une cicatrice sérologique.

### V – 2.3. Cas particulier : détection des anticorps dans le LCR :

Cette technique est appelée synthèse intrathécale et signifie « synthèse au sein d'une cloison ». En effet, en cas de suspicion d'atteintes neurologiques, on recherche la présence d'anticorps anti-*B. burgdorferi* *sl* dans le LCR. Pour cela, on réalise un prélèvement de façon concomitante de LCR et de sang.

Pour attester d'une sécrétion intrathécale spécifique d'anticorps anti-*B. burgdorferi* *sl*, il faut calculer l'index anticorps anti-*B. burgdorferi* *sl* en IgG en comparant le taux d'anticorps anti-*B. burgdorferi* *sl* dans le LCR et dans le sang. Le LCR est également analysé et montre dans le cas d'une atteinte neurologique une pléiocytose à prédominance de cellules mononuclées (lymphocytes), une hyperprotéinorachie sans hypoglycorachie. La positivité de l'index anticorps et la présence d'une pléiocytose dans le LCR permettent d'établir le diagnostic d'une neuroborréliose. Cependant, la positivité d'une synthèse intrathécale seule ne permet pas d'affirmer le diagnostic de la neuroborréliose car elle peut persister positive plusieurs années après l'infection même après un traitement antibiotique efficace.

La sensibilité diagnostique de cette technique est proche de 80% pour les formes précoces d'atteintes neurologiques et d'environ 100% pour les neuroborrélioses dont la durée est supérieure à 6 ou 8 semaines [54] [60].

### V – 2.4. La piste des CXCL 13 :

Un nouveau biomarqueur ayant une sensibilité et une spécificité plus élevées serait utile pour le diagnostic de la borréliose de Lyme. Plusieurs études ont proposé le CXCL13 comme candidat. Il s'agit d'une chimiokine qui attire les lymphocytes B producteurs

d'anticorps dans le LCR et qui s'exprime à des concentrations élevées chez des patients atteints de neuroborréliose. Sa sensibilité est très élevée lors d'une neuroborréliose aiguë de Lyme non traitée. En effet, son taux dans le LCR chute rapidement au cours d'un traitement antibiotique adapté.

CXCL13 pourrait donc être utilisé comme marqueur diagnostique dans les atteintes neurologiques très précoces lorsque la synthèse intrathécale n'est pas encore positive. Ceci permettrait donc de faire la distinction entre une infection active et une infection atténuée, lorsque les anticorps persistent.

D'autres études sont encore nécessaires pour déterminer si CXCL13 est un bon marqueur et pour savoir si l'espèce de *Borrelia* incriminée, qui diffère d'un continent à l'autre, n'affecte pas le profil de la réponse du CXCL13 [74].

### **V – 3. Les autotests vendus en pharmacie :**

Ces autotests emploient la méthode indirecte et permettent de détecter la présence d'anticorps dirigés contre *B. burgdorferi* *s.l.* à partir d'une goutte de sang. Ces tests recherchent la présence d'IgM et doivent donc être réalisés entre 2 et 6 semaines après la piqûre de la tique ou dès l'apparition d'un EM. De nombreux laboratoires commercialisent ces autotests en France. Leur prix de vente est compris entre 12 et 15€.

#### **V – 3.1. Principe d'utilisation de ces tests :**

Pour effectuer le test, il faut dans un premier temps, se piquer le doigt à l'aide d'un auto-piqueur afin d'obtenir une goutte de sang. On recueille ensuite cette goutte de sang à l'aide d'une pipette que l'on dépose dans un puits. On ajoute quelques gouttes d'une solution diluante puis il faut attendre une dizaine de minutes avant de pouvoir lire les résultats. Avant toute lecture, il est nécessaire que la bande de contrôle soit colorée, signe que le test est fonctionnel. En l'absence de celle-ci, il est recommandé d'effectuer le test avec un nouveau kit. Si une seconde bande apparaît, cela signifie que le test est positif quelle que soit l'intensité de celle-ci.

En cas de résultat positif, il faut aller consulter le plus rapidement possible son médecin. Un résultat négatif ne doit pas empêcher une surveillance rapprochée et en cas de doute, il est également fortement recommandé de prendre rendez-vous avec son médecin traitant dans les plus brefs délais.

#### **V – 3.2. Recommandations des sociétés savantes :**

L'Académie française de Pharmacie dénonce le manque de fiabilité et le risque majeur d'interprétation inadéquate de ces autotests. Ceux-ci présentent une balance bénéfice/risque défavorable avec des résultats faussement négatifs ou positifs. Une fois de plus, le manque de standardisation de ces tests pose problème pour le diagnostic avec des réactifs sérologiques qui manquent d'homogénéité, avec des critères d'évaluation non fiables et avec des notices parfois trompeuses qui manquent de qualité. L'Académie de Pharmacie a ainsi statué dans la mesure où l'utilisation isolée de ces autotests entraîne un risque de mauvaise interprétation dans un contexte d'une maladie qui pose déjà beaucoup de polémiques autour de son diagnostic.

De plus, ces autotests peuvent également être achetés sur internet. Dans ces conditions, le patient se retrouve seul face à la notice ce qui peut être dangereux si celui-ci n'a pas réussi à utiliser et/ou interpréter correctement ce test. Si le patient souhaite acheter l'autotest en officine, il le réalisera également chez lui mais le pharmacien lui aura préalablement donné les conseils nécessaires pour son utilisation et son interprétation et l'aura mis en garde contre le manque de fiabilité de celui-ci. Le patient pourra également revenir à l'officine pour discuter des résultats avec le pharmacien qui lui donnera la meilleure conduite à tenir.

Le rôle du pharmacien d'officine est donc de sensibiliser un patient cherchant des renseignements sur ces autotests à l'importance d'un diagnostic précoce et de l'orienter chez son médecin traitant dans les plus brefs délais, lequel prescrira l'examen biologique le plus pertinent en fonction du stade de la maladie [75].

#### **V - 4. Recommandations diagnostiques en fonction de la forme clinique :**

Le choix de la méthode de diagnostic à mettre en œuvre est lié au stade et à la manifestation clinique de la maladie. Nous avons résumé dans le tableau ci-après, les différentes méthodes de diagnostic choisies en fonction des signes cliniques (tableau 6) [59].

<b>Signe clinique</b>	<b>Prélèvement</b>	<b>Diagnostic</b>
<b>Erythème migrant</b>	/	Examen clinique
<b>Erythème migrant à localisation multiple</b>	/	Examen clinique
<b>Lymphocytome borrélien</b>	Sérologie sanguine Biopsie cutanée	ELISA puis Western-Blot Culture + Histologie + PCR

<b>Troubles neurologiques précoces</b>	Sérologie sanguine LCR	ELISA puis Western-Blot Cytologie, Biochimie et Synthèse intrathécale
<b>Arthrite de Lyme</b>	Sérologie sanguine Liquide articulaire	ELISA puis Western-Blot PCR
<b>Acrodermatite chronique atrophiante</b>	Sérologie sanguine Biopsie cutanée	ELISA puis Western-Blot Culture + Histologie + PCR
<b>Troubles neurologiques tardifs</b>	Sérologie sanguine LCR	ELISA puis Western-Blot Cytologie, Biochimie et Synthèse intrathécale
<b>Troubles psychiatriques</b>	Sérologie sanguine LCR	ELISA puis Western-Blot Cytologie, Biochimie et Synthèse intrathécale
<b>Atteintes cardiaques</b>	Sérologie sanguine	ELISA puis Western-Blot
<b>Atteintes ophtalmologiques</b>	Sérologie sanguine Prélèvement d'humeur aqueuse LCR	ELISA puis Western-Blot PCR  Recherche d'anticorps

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des techniques de diagnostic utilisées en fonction des signes cliniques de la maladie.

## **VI – Polémique autour de la maladie de Lyme :**

### **VI – 1. Controverse sur la « maladie de Lyme chronique » :**

Malgré une antibiothérapie bien suivie, certains patients se plaignent plus de 6 mois après une borréliose de Lyme de symptômes subjectifs très variés. C'est ainsi que la notion de « maladie de Lyme chronique » est née. Celle-ci est sujet de controverse scientifique et sociétale générant des conflits récurrents entre opposants et défenseurs de cette « maladie de Lyme chronique ».

Ces symptômes très variés décrits par les patients ont été regroupés sous le terme de « syndromes post-borréliose de Lyme ». Les patients se plaignent généralement d'une grande fatigue, de douleurs importantes touchant les muscles ou les articulations, de troubles cutanés, articulaires, cardiaques et neurologiques/psychiques. Ces symptômes ont souvent un impact sur la vie professionnelle et sociale de ces patients [76].

Les associations de patients telles que l'ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society), la LSF (Association Lyme sans frontières) ou encore la FFMVT (Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques) luttent pour la

reconnaissance de cette notion de « maladie de Lyme chronique » en participant à des conférences et en diffusant leurs informations auprès des médecins et du grand public. C'est pourquoi, dans le plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques, un des axes vise à améliorer et harmoniser la prise en charge des malades en élaborant un protocole national de diagnostic et de soins et en suggérant d'admettre la maladie de Lyme dans la liste des affections longue durée. En effet, les patients souffrant de ces symptômes subjectifs se plaignent d'un manque d'écoute, d'un sentiment d'abandon et du caractère invisible de leurs symptômes avec la peur de ne pas être cru. Cela entraîne un parcours médical de plusieurs années avec de nombreux spécialistes consultés et examens réalisés [77].

En juin 2018, la HAS a publié une recommandation de bonnes pratiques concernant la borréliose de Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques. C'est à cette occasion qu'a été proposé le SPPT (Symptomatologie/Syndrome persistant Polymorphe après une Possible Piqûre de Tiques). Le SPPT se définit par la notion de piqûre de tique possible ; une triade clinique associant un syndrome polyalgique, une fatigue persistante et des plaintes cognitives ; avec ou sans antécédent d'érythème migrant. Le diagnostic est essentiellement clinique. Ce SPPT doit être mentionné par le médecin lorsque celui-ci a écarté tous les autres diagnostics possibles notamment une maladie auto-immune. Le traitement doit être défini par le médecin en concertation avec un des cinq centres hospitaliers de référence cités précédemment [76].

L'Académie de médecine souhaite tout de même mettre en garde contre l'hypothèse non scientifiquement fondée d'une « maladie de Lyme chronique » qui entraîne la prescription d'une antibiothérapie longue et injustifiée et la définition de symptômes subjectifs mal définis. L'Académie appelle donc les médecins à ne pas évoquer le diagnostic de maladie de Lyme chronique nourrissant ainsi l'angoisse de patients désorientés. Elle souhaite également mettre en garde les pouvoirs publics de ne pas céder au chantage de groupes de pression sans référence scientifique en mettant en place des mesures inappropriées et condamne les campagnes de désinformations menées par ces groupes de pressions en quête de réparation financière d'un préjudice inexistant. L'Académie de Médecine confirme également la validité des recommandations nationales mises en vigueur dans la 16<sup>ème</sup> Conférence de consensus de 2006 « Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives » rappelées par le Haut Conseil de Santé Publique en 2014 [78].

Malgré cette controverse concernant la notion de « maladie de Lyme chronique », chaque professionnel de santé doit prendre en charge son patient de manière adaptée afin que celui-ci se sente écouté et compris. Cela permettra d'éviter les errances médicales et la prise de traitements non validés.

## **VI – 2. Reconnaissance de la borréliose de Lyme en tant que maladie professionnelle :**

Les professionnels tels que les agriculteurs, les gardes-forestiers, les bûcherons, les jardiniers ou encore les paysagistes travaillant dans des zones boisées et humides mais surtout dans des sous-bois ou des buissons ou plus accessoirement au contact d'animaux réservoirs ont un risque important de se faire piquer par une tique. Ils sont donc exposés au risque de contracter une maladie vectorielle à tiques et plus particulièrement une borréliose de Lyme.

La définition d'une maladie professionnelle donnée par l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité) est la suivante : « elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle et si cette maladie figure dans un des tableaux du régime général ou agricole de la Sécurité sociale ».

De nos jours, la borréliose de Lyme est reconnue en tant que maladie professionnelle. Pour réaliser la déclaration, le professionnel devra se référer en fonction de son régime de Sécurité Sociale au tableau n°19B dans la rubrique « spirochètoses » pour le régime général et au tableau n°5bis dans la rubrique « maladie de Lyme » pour le régime agricole. Il remplira alors une déclaration de maladie professionnelle. Il devra également fournir un certificat médical reprenant ses symptômes et une sérologie positive. Ce sera ensuite l'organisme de Sécurité sociale (CPAM ou MSA) qui reconnaîtra ou non l'origine professionnelle de la maladie. Une fois guéri, le travailleur pourra reprendre son emploi mais son employeur devra insister sur les moyens de prévention pour empêcher toute nouvelle piqûre de tique.

De plus, différents genre de bactéries responsables de maladies vectorielles à tiques sont regroupées à travers différentes catégories : *Borrelia* et *Bartonella* (à l'origine de bartonellose) font parties de la catégorie 2, *Rickettsia* de la catégorie 2 et 3 et *Coxellia* (à l'origine de la fièvre Q) de la catégorie 3. D'autres maladies à tiques sont reconnues comme maladie professionnelle en France. Cependant, ce n'est pas le cas pour l'encéphalite à tiques.

Néanmoins, on note une sous-déclaration de borréliose de Lyme en tant que maladie professionnelle à cause :

- d'une part d'un pronostic rapidement favorable et du fait que la maladie n'entraîne pas d'incapacité prolongée ni de séquelle dans la majorité des cas ;
- d'autre part d'un manque d'informations des assurés.



Enfin, lors de manifestations tardives, il est difficile de faire reconnaître le diagnostic (notamment avec une sérologie positive) et donc de faire valoir sa pathologie en tant que maladie professionnelle [79] [80].

## **VII - La piste du vaccin :**

### **VII - 1. Histoire du vaccin :**

Actuellement, aucun vaccin n'est disponible sur le marché contre la maladie de Lyme. Cependant, il y a une vingtaine d'années, un vaccin était commercialisé aux Etats-Unis. Là-bas, une seule espèce de bactérie est responsable de la transmission de la maladie de Lyme, il s'agit de *B. burgdorferi ss.* C'est en décembre 1998, que la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé la mise sur le marché du premier vaccin nommé LYMERix® servant à prévenir la maladie de Lyme. Il a été élaboré par le laboratoire Smith Kline Beecham devenu maintenant GSK (Glaxo Smith Kline).

LYMERix® est un vaccin recombinant non infectieux contenant une protéine de surface externe (OspA) de la bactérie *B. burgdorferi ss.* Lors de la vaccination, le patient produit des anticorps bactéricides circulants contre OpsA. Lorsqu'une tique vient piquer ce patient, celle-ci ingurgite ces anticorps anti-OpsA présents dans le sang de l'individu. Après ingestion par la tique, ces anticorps se lient et neutralisent les spirochètes présentes dans l'intestin de la tique. Ces bactéries ne peuvent plus être transmises à l'Homme lors du repas sanguin de la tique [81].

Ce vaccin se présente sous la forme d'une dose de 0,5mL de solution contenant 30 microgrammes de lipoprotéine OspA adsorbée sur 0,5 milligramme d'aluminium. L'injection se fait par voie intramusculaire dans le deltoïde et cible des patients qui ont entre 15 et 70 ans et vivant, travaillant ou prévoyant de voyager dans des zones endémiques. Le schéma vaccinal comprend trois injections qui auront lieu au mois 0, mois 1 et mois 12. Après la troisième dose, l'efficacité du vaccin était d'environ 76% contre la maladie symptomatique et de 100% contre la maladie asymptomatique [82].

Pour tous les vaccins mis sur le marché aux Etats-Unis, le système de surveillance VAERS (Vaccination Adverse Event Reporting System) recense tous les effets indésirables ressentis par les patients après l'injection. Pour le LYMERix®, entre décembre 1998 et juillet 2000, plus de 1,4 millions de doses ont été administrées et 905

évènements indésirables ont été rapportés. Parmi ceux-ci 7,4% ont été répertoriés comme graves (contre 15% pour tous les autres vaccins chaque année) d'après le VAERS. Un cas grave est défini comme un évènement ayant pu entraîner une maladie mortelle, une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci ou une invalidité permanente. La plupart de ces évènements indésirables, environ 56%, sont survenus après l'administration de la première dose. Ils correspondaient dans la majorité des cas à des arthralgies, des myalgies, des céphalées, une asthénie, un symptôme pseudo-grippal, une fièvre, une douleur ou une éruption au site d'injection. L'incidence des ces évènements n'a pas été considérée comme plus élevée par rapport aux autres vaccinations. C'est pourquoi, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et la FDA n'ont rapporté aucune preuve de cas indésirables inattendus ou inhabituels lors de l'administration du vaccin LYMERIX® en se basant sur les résultats du système VAERS [82] [83].

Un certain nombre de cas d'arthrite a été signalé au VAERS. Ceci a conduit à une étude vaccin versus placebo. Les résultats ont été les suivants : dans le groupe de patients ayant reçu le vaccin 53 ont déclaré la survenue d'une arthrite contre 49 dans le groupe placebo. Ceci a permis de calculer l'incidence qui serait de 333 cas d'arthrites pour 100000 doses de vaccin administrées contre 308 cas pour 100000 doses de placebo administrées. Ainsi, le nombre de cas de survenues d'arthrite n'est pas étonnamment élevé, ce qui a entraîné un rapport positif pour sa commercialisation [84].

Cependant, malgré les bons résultats obtenus et l'absence d'effets indésirables en excès décrits dans le rapport du VAERS, les témoignages de patients ayant subi des évènements indésirables, notamment la survenue d'une arthrite, ont été largement diffusés et médiatisés. De plus, les médecins étaient mal informés sur les bonnes pratiques d'administration de ce vaccin qui n'était pas obligatoire et réservé à des patients d'une certaine tranche d'âge. Des groupes de personnes s'étant érigés contre la commercialisation de ce vaccin ont entamé des poursuites contre le laboratoire.

En réponse à la baisse de prescription du LYMERIX®, le laboratoire GSK a décidé de suspendre sa fabrication, en 2002, et de retirer ce vaccin du marché [82].

## **VII – 2. Où en sommes-nous aujourd'hui ?**

A l'heure actuelle, un nouveau vaccin contre la maladie de Lyme est en phase d'évaluation. Il s'agit du vaccin VLA15 développé par la société de biotechnologie Valneva SE. Celle-ci est une société internationale, ayant des filiales en France, Grande-Bretagne, Suède, Autriche, Canada et Etats-Unis, spécialisée dans le développement, la

production et la commercialisation de vaccins innovants et a déjà a son actif deux vaccins : un contre l'encéphalite japonaise et un dans la prévention du choléra.

VLA15 est un vaccin multivalent qui a pour cible la protéine de surface externe de la protéine OpsA des *Borrelia*. VLA15 a montré son efficacité lors d'étude préclinique sur les six principaux sérotypes de la borréliose de Lyme présents aux Etats-Unis et en Europe. Ce vaccin a pour but d'apporter une immunisation prophylactique active contre la maladie de Lyme chez des sujets âgés de plus de deux ans. Lors de la vaccination d'un patient par VLA15, celui-ci produira des anticorps IgG spécifiques de l'OpsA ce qui permettra d'empêcher la migration de l'espèce de *Borrelia* incriminée de la tique à l'Homme après la morsure. Les individus à risque vivant dans des zones endémiques, les personnes souhaitant voyager et pratiquer des activités dans ces zones endémiques ainsi que les personnes ayant déjà été touchées par la maladie de Lyme représentent la population cible de ce vaccin.

### VII – 2.1. L'étude de Phase 1 :

VLA-15 a obtenu des résultats positifs lors de l'essai de phase 1.

Lors de cette phase, l'objectif était d'évaluer le profil d'innocuité, de tolérance et d'immunogénicité du vaccin candidat. Cette phase 1 a été réalisée en simple aveugle, de façon partiellement randomisée et à dose croissante. VLA15 a été injecté à un groupe de 179 volontaires sains âgés de moins de 40 ans et n'ayant jamais été en contact avec *B. burgdorferi* *sl*. Ces 179 volontaires ont été divisés en six groupes de vaccination. L'essai a été effectué avec trois doses de vaccins différentes avec ou sans adjuvant. Les volontaires ont été vaccinés trois fois à un mois d'intervalle selon le schéma J0, J28 et J56.

Les résultats de cette phase ont permis de mettre en évidence une bonne réponse des anticorps IgG spécifiques de l'OpsA contre les six principaux sérotypes de *Borrelia* ce qui permet de conclure à l'immunogénicité de VLA15 pour toutes les doses et formulations testées. De plus, une forte différence de réponse immunitaire a pu être observée entre les différentes personnes testées. VLA15 a ainsi une plus forte immunogénicité dans les groupes ayant reçu les plus fortes doses (48 $\mu$ g et 90  $\mu$ g) et encore plus la formule contenant un adjuvant (aluminium). Enfin, les niveaux d'IgG étaient plus élevés lorsque le patient avait reçu sa troisième et dernière dose de vaccin.

Aucun problème de sécurité n'a été rapporté dans les différents groupes vaccinés avec très peu d'effets indésirables sévères, ce qui permet de conclure sur le profil d'innocuité favorable de VLA15. Le profil d'innocuité est comparable à celui d'autres vaccins recombinants lipidiques déjà existants [84].

Un an plus tard, sur les 179 volontaires du départ, 64 personnes issues des groupes ayant reçu les plus fortes doses du vaccin (48 $\mu$ g et 90 $\mu$ g avec ou sans adjuvant) ont reçu une dose de rappel entre 12 et 15 mois suivant leur première vaccination. Ce rappel a provoqué une réponse immunitaire extrêmement forte, avec une production d'anticorps IgG spécifiques de l'OpsA qui est entre 2,7 et 5,6 fois supérieure à celle des résultats obtenus chez des patients n'ayant pas reçu de rappel. Compte tenu des résultats, une dose de rappel est donc incluse dans l'étude de phase 2 [85].

## VII – 2.2. L'étude de Phase 2 :

L'étude de Phase 2 est toujours en cours actuellement et les résultats ne sont pas encore connus. Lors de cette phase, l'objectif est de déterminer le meilleur dosage pour VLA15 ainsi que le meilleur schéma d'administration pour pouvoir passer ensuite à l'étude d'efficacité de la phase 3. Deux études VLA15-201 et VLA15-202 ont été menées en parallèle.

Lors de la première partie de l'étude VLA15-201, menée dans différentes régions en zone endémique, 120 volontaires ont reçu soit le vaccin soit un placebo. Trois doses de vaccins adjuvantées à l'aluminium ont été testées : 90 $\mu$ g (plus fort dosage testé en phase I), 135 $\mu$ g et 180 $\mu$ g. Le DSMB (comité indépendant de surveillance et de suivi des données) a approuvé l'emploi des deux dosages les plus forts (135 $\mu$ g et 180 $\mu$ g) pour la suite de l'étude de phase II (figure 26).

Dans la deuxième partie de l'étude VLA15-201, 453 volontaires reçoivent l'un des deux dosages testés adjuvanté du vaccin ou un placebo. Les volontaires sélectionnés sont en bonne santé et sont âgés de 18 à 65 ans. De plus, des sujets ayant déjà été infectés par *B. burgdorferi* *sl* sont inclus dans cette étude. L'administration se fait par voie intramusculaire et suit le schéma J1, J29 et J57. Ces volontaires sont suivis pendant un an. A J85, l'immunogénicité est contrôlée (tableau 7).

	Schéma d'administration	Dosages reçus	Nombre de patients inclus
VLA15 - 201	Jour 1, Mois 1, Mois 2	90ug + alu	30
		135ug + alu	30
		180ug + alu	30
		placebo	30
	Jour 1, Jour 29, Jour 57	135ug + alu	151
		180ug + alu	151
placebo		151	

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des différents groupes de VLA15 – 201.

VLA15-202 est quant à elle menée sur différents sites aux Etats-Unis. Lors de cette étude, 246 sujets reçoivent soit l'un des deux dosages testés adjuvanté du vaccin soit un placebo. Les volontaires sont des adultes âgés de 18 à 65 ans en bonne santé et également des personnes ayant déjà été infectées par *B. burgdorferi sl*. L'administration se fait par voie intramusculaire et suit le schéma J1, J57 et J180. Les volontaires sont suivis pendant 18 mois et l'immunogénicité est contrôlée à J208 (tableau 8).

	Schéma d'administration	Dosages reçus	Nombre de patients inclus
VLA15 - 202	Jour 1, Jour 57, Jour 180	135ug + alu	82
		180ug + alu	82
		placebo	82

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différents groupes de VLA15 – 202.

Les résultats de ces deux études de phase 2 ne sont pas encore connus, et devraient être publiés à la mi-2020 [86].

## **Conclusion**

Ces dernières années, une augmentation du nombre de tiques a été observée dans l'environnement en raison des divers changements socio-économiques et climatiques de nos territoires. Cette évolution des écosystèmes rend indispensable la surveillance de l'évolution des populations de tiques et des maladies qu'elles transmettent.

L'amélioration de nos connaissances sur ces arthropodes passe avant tout par la recherche effectuée en laboratoire à laquelle chaque citoyen peut participer par exemple en collectant et en leur adressant les tiques piqueuses. Depuis la mise en place du plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques, de nombreuses campagnes de prévention sont menées sur notre territoire. Cependant, ces campagnes méritent d'être améliorées et surtout étendues à chaque région.

La maladie de Lyme, première maladie humaine transmise par les tiques en France, a vu son incidence augmenter ces dernières années. Cependant, cette maladie reste controversée, voyant s'affronter d'une part, des associations de patients qui souhaitent que les malades soient plus reconnus, compris et suivis devant la persistance de certains symptômes et d'autre part, l'Académie de Médecine qui ne reconnaît pas le terme de « maladie de Lyme chronique », en dépit de la survenue avérée de symptômes chroniques des années après la piqûre. Cette polémique pourrait être résolue si les tests diagnostiques devenaient plus fiables avec moins de faux positifs/négatifs. Ceci doit avant tout passer par une standardisation de ces tests en France.

Les recherches de phase 2 actuellement réalisées par la société Valneva SE en vue de l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau vaccin contre la maladie de Lyme sont prometteuses. Si un tel vaccin venait à être commercialisé en France, la vaccination des personnes vivant dans des zones à risques, notamment en Alsace, serait sans aucun doute un moyen efficace pour ralentir l'incidence de cette maladie en France.

En toute hypothèse, le rôle du pharmacien d'officine est primordial pour lutter contre les maladies vectorielles à tiques. En effet, celui-ci peut conseiller efficacement le public et mettre à sa disposition les moyens lui permettant de se promener en forêt en toute sécurité, sans crainte des piqûres de tiques et de leurs conséquences sur la santé.

Il serait donc intéressant, notamment en période de forte activité des tiques, de retrouver dans les pharmacies des panneaux d'affichage explicatifs ou des brochures

dans la vitrine ou sur les comptoirs. Le pharmacien pourrait également mettre à disposition des patients des kits de collecte afin de les inciter à participer aux projets de science participative. Il pourra également rappeler aux patients souhaitant des renseignements, les règles de prévention physique et chimique à mettre en place avant une balade en forêt. Dans ce contexte, il devra notamment insister sur l'inspection à réaliser après chaque promenade, laquelle est essentielle dans la mesure où plus la tique reste fixée longtemps, plus le risque de transmission de la maladie est important. La survenue d'un érythème migrant dans les jours suivant la piqûre doit conduire le patient à consulter son médecin traitant dans les plus brefs délais afin qu'une antibiothérapie soit immédiatement mise en place.

C'est en associant les connaissances et les forces de chaque professionnel de santé (médecin, pharmacien, biologiste, spécialiste, chercheurs) que nous pourrons collectivement faire baisser l'incidence de ces maladies en France et dans le reste du monde.

## **Liste des figures**

Figure 1 : Classification des tiques

Figure 2 : Représentation schématique et en microscopie électronique des pièces buccales retrouvées chez les tiques

Sources : [www.esccap.fr](http://www.esccap.fr) et sur [www.lalanguefrançaise.com](http://www.lalanguefrançaise.com)

Figure 3 : Anatomie d'une tique dure

Source : [www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca) (Institut National de Santé Publique du Québec)

Figure 4 : Anatomie d'une tique molle

Source : d'après Kaiser et Hoogstraal, 1969

Figure 5 : Cycle de développement des tiques de la famille des Ixodidae

Source : d'après Hardy, disponible sur [www.lymeaware.free.fr](http://www.lymeaware.free.fr)

Figure 6 : Cycle de développement des tiques de la famille des Argasidae

Source : dans l'article « Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France » disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Figure 7 : Photos représentant une escarre d'inoculation

Source : dans l'article « Critère diagnostique du SENLAT syndrome en médecine générale : description de 6 cas en Midi-Pyrénées et revue de littérature » disponible sur [www.semanticscholar.org](http://www.semanticscholar.org) et dans l'article « Tibola, Debonel ou Senlat, quèsaco ? » disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Figure 8 : Exemples de panneaux retrouvés à l'entrée de forêts en France

Source : Disponible sur [www.ladepeche.fr](http://www.ladepeche.fr) et sur [www.la-foret-landerneau.fr](http://www.la-foret-landerneau.fr)

Figure 9 : Comment utiliser un tire-tique®

Source : d'après Tic twister par Otom disponible sur [www.auberdog.com](http://www.auberdog.com)

Figure 10 : Cartes extraites du site [www.fleatickrisk.com](http://www.fleatickrisk.com) représentant la densité d'*Ixodes ricinus* à Amiens et en France au 20 avril 2020

Figure 11 : Application « Signalement-TIQUE »

Source : Disponible sur <https://www.citique.fr>



Figure 12 : Photo d'un kit de collecte de tiques

Source : Disponible sur <https://www.citique.fr>

Figure 13 : Représentation schématique de *Borrelia burgdorferi* et observation en microscopie électronique sur fond noir.

Source : D'après Pearson Education, Inc., publié par Benjamin Cummings et disponible sur

[http://www.chrustrasbourg.fr/sites/default/files/documents/bacterie\\_borreliose\\_de\\_Lyme.pdf](http://www.chrustrasbourg.fr/sites/default/files/documents/bacterie_borreliose_de_Lyme.pdf)

Figure 14 : Photo représentant un érythème migrant localisée sur la face postérieure d'un bras et sur une jambe

Source : D'après Crédit photo : PHANIE disponible sur

<https://www.lequotidiendumedecin.fr> et d'après « le cri de Lyme » disponible sur [www.chalotv.info.fr](http://www.chalotv.info.fr)

Figure 15 : Photo représentant un érythème migrant à localisation multiple dans le dos

Source : D'après l'article « Lyme disease » disponible sur [www.rhumatologie-therapeutique-montpellier.fr](http://www.rhumatologie-therapeutique-montpellier.fr)

Figure 16 : Photos représentant un lymphocytome borrélien au niveau du lobe de l'oreille et du mamelon chez des enfants

Source : d'après l'article « Le lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille » disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) et disponible sur [www.antibioest.fr](http://www.antibioest.fr)

Figure 17 : Photos représentant une acrodermatite chronique atrophiante au niveau des jambes et des mains

Source : d'après l'article « actualités sur la prise en charge de la maladie de Lyme » disponible sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com); et disponible sur [www.lymediseaseguide.net](http://www.lymediseaseguide.net) et sur [www.semanticscholar.org](http://www.semanticscholar.org)

Figure 18 : Schéma d'un test Elisa et résultats obtenus sur une plaque

Source : Disponible sur [www.tpepchlyme.wordpress.com](http://www.tpepchlyme.wordpress.com)

Figure 19 : Schéma d'un Western Blot et interprétation des bandes

Source : Disponible sur [www.cusabio.com/m-244.html](http://www.cusabio.com/m-244.html) et sur <https://lymediseaseguide.net/fr/test-accuracy-western-blot>

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principales différences entre tiques dures et tiques molles

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux signes cliniques ressentis en fonction de l'espèce de *B. burgdorferi* *sl* incriminée

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des traitements de la phase précoce localisée de la borréliose de Lyme [60]

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des traitements de la phase disséminée précoce de la borréliose de Lyme [60]

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des traitements de la phase disséminée tardive de la borréliose de Lyme [60]

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des techniques de diagnostic utilisées en fonction des signes cliniques de la maladie.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des différents groupes de VLA15 – 201

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différents groupes de VLA15 – 202

## **Bibliographie**

- [1] Guglielmone A, Richard R, et al. *The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari : Ixodida) of the world : a list of valid species names*. Zootaxa. 2010 ; 2528 : 1-28.
- [2] Guiguen C, Degeilh B. *Les tiques d'intérêt médical : rôle vecteur et diagnose de laboratoire*. Revue Francophone des Laboratoires. 2001 ; 338 : 49-57.
- [3] Léger E, Vourch' G, et al. *Changing distribution of ticks ; causes and consequences*. Experimental and Applied Acarology. 2013 ; 59 : 219-244.
- [4] Bonnet S, Huber K, et al. *Biologie des tiques*. Dans : Tiques et maladies à tiques. IRD Editions : Marseille. 2015 ; 53-84.
- [5] Perez-Eid C, Gilot B. *Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte*. Médecine et Maladies Infectieuses. 1998 ; 28 : 335-343.
- [6] Vial L. *Biological and ecological characteristics of soft ticks (Ixodida : Argasidae) and their impact for predicting tick and associated disease distribution*. Parasite. 2009 ; 16 : 191-202.
- [7] Bonnet S, George J-C, Boulanger N. *L'interface tique-hôte et la transmission des pathogènes*. Dans : Tiques et maladies à tiques. IRD Editions : Marseille. 2015 ; 165-191.
- [8] Moutailler S, George J-C, et al. *Principales maladies transmises par les tiques : épidémiologie, clinique et diagnostic*. Dans : Tiques et maladies à tiques. IRD Editions : Marseille. 2015 ; 193-209.
- [9] Parola P, Raoult D. *Ticks and tickborn bacterial diseases in humans : an emerging infectious treat*. Clinical Infectious Diseases. 2001 ; 32 : 897-928.
- [10] Lindquist L, Vapalahti O. *Tick-borne encephalitis*. The Lancet. 2008 ; 9627, 1861-1871.
- [11] Velay A, Argemi X, et al. *L'encéphalite à tique en France : qu'en savons-nous aujourd'hui ?*. Revue Francophone des Laboratoires. 2019 ; 513 : 34-43.

[12] CCDR (Canada communicable disease report). *Relevé des maladies transmissibles au Canada : déclaration sur l'encéphalite à tiques*. 2006 ; 32 : 1-20.

[13] Dumpis U, Crook D, et al. *Tick-borne encephalitis*. *Clinical Infectious Diseases*. 1999 ; 28 : 882-890.

[14] Bogovic P, Strle F, et al. *Tick-borne encephalitis – A review of epidemiology, clinical characteristics, and management*. *World Journal of Clinical Cases*. 2015 ; 3(5) : 430-441

[15] Mansfield K-L, Johnson N, et al. *Tick-borne encephalitis virus – A review of an emerging zoonosis*. *Journal of General Virology*. 2009 ; 90 : 1781-1794

[16] Jaussaud R, Magy N, et al. *L'encéphalite virale à tiques*. *La Revue de Médecine Interne*. 2001 ; 22 : 542-548

[17] Dictionnaire VIDAL. Disponible sur <https://www.vidal.fr/>  
Consulté le 25/11/19

[18] Boudesa A, Parola P. *Rickettsia*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2007 ; 391 : 23-32

[19] Aubry P, Gaüzère B-A. *Rickettsioses éruptives, actualités 2018*. *Médecine Tropicale*. 2018. Disponible sur [http://medecinetropicale.free.fr/cours/rickettsiose\\_eruptive.pdf](http://medecinetropicale.free.fr/cours/rickettsiose_eruptive.pdf)  
Consulté le 28/11/19

[20] Belghali H. *La fièvre boutonneuse méditerranéenne, profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif à propos de 66 cas : expérience du service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl-Meknès*. 2015 ; Thèse de médecine de l'Université de Meknès (Maroc).

[21] Degeilh B, Guiguen C. *Tibola, Debonel ou Senlat, quèsaco ?*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019 ; 513 : 61-63.

[22] Parola P, Paddock C-D, et al. *Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World : a Geographic Approach*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013 ; 26 : 657-702.

[23] Bouiller K, Raffetin A, et al. *Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT)*. *Recommandation de bonne pratique*. HAS. 2018 ; 1 -52.

- [24] Rieg S, Schmoldt S, et al. *Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) acquired in Southwestern Germany*. BMC Infectious Diseases. 2011 ; 167.
- [25] Lakos A. *TIBOLA a new tick-borne infection*. Wiener Klinische Wochenschrift. 1997 ; 138 : 3229-3232.
- [26] Lamothe R. Critères diagnostiques du SENLAT Syndrome en médecine générale : description de 6 cas en Midi-Pyrénées et revue de littérature. 2019 ; Thèse de médecine de l'Université de Toulouse.
- [27] Renvoisé A, Raoult D. *L'actualité des rickettsioses*. Médecine et Maladies infectieuses. 2009 ; 39 : 71-81.
- [28] Eldin C, Parola P. *La fièvre boutonneuse méditerranéenne : actualités*. Revue Francophone des Laboratoires. 2019 ; 513 : 55-60.
- [29] Hocquart M, Drouet H, et al. *Cellulitis of the face associated with SENLAT caused by Rickettsia slovaca detected by qPCR on scalp eschar swab sample : An usual case report and review of literature*. Ticks and tick-borne disease. 2019 ; 10 : 1142-1145.
- [30] Purvis J-J, Edwards M-S. *Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients*. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2000 ; 19 : 871-874.
- [31] Parola P, Paddock C-D, Raoult D. *Tick-borne rickettsioses around the world : emerging diseases challenging old concepts*. Clinical Microbiology Reviews. 2005 ; 18 : 719-756.
- [32] Silva-Pinto A, De Lurdes Santos M, Sarmiento A. *Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease*. Ticks and tick-borne disease. 2014 ; 5 : 656-659.
- [33] Boulouis H-J, Lagrée A-C, et al. *Les animaux vertébrés et les maladies dues à des bactéries vectorielles par les tiques*. Revue Francophone des Laboratoires. 2015 ; 472 : 77-87.
- [34] Maurin M, Pelloux I. *Francisella tularensis et la tularémie*. Revue Francophone des Laboratoires. 2014 ; 464 : 31-35.

[35] Paleau A, Candolfi E, et al. *Babésiose une zoonose émergente en Alsace ?* Médecine et Maladies Infectieuses. 2016 ; 46 : 45-46.

[36] Anofel, Botterel F, et al. *Chapitre 26 – Babésioses.* Parasitologie et Mycologie Médicales – Guide des Analyses et des Pratiques Diagnostiques. 2017 ; 2 : 267-270.

[37] Guy N. *Maladie de Lyme : bases fondamentales à l'origine des mesures préventives, mesures de prévention primaire et secondaire.* Médecine et maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 381-393.

[38] Boulanger N, Lipsker D. *Protection contre les piqûres de tiques.* Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2015 ; 142 : 245-251.

[39] Gauthier Y. *Les répulsifs contre les tiques avec AMM sont à privilégier.* Le Moniteur des pharmacies. Cahier n°1. 2018 ; 3227 : 23.

[40] Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'efficacité des répulsifs contre les tiques et aux modalités de leur utilisation. 20 mars 2018.  
<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2018SA0105.pdf>  
Consulté le 15/01/20

[41] Protection contre les piqûres de moustiques et de tiques. Institut Pasteur de Lille. Extrait des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique. 2019. Disponible sur : [www.pasteur-lille.fr](http://www.pasteur-lille.fr)  
Consulté le 02/01/20

[42] Sorge F, Imbert P, et al. *Protection anti-vectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges.* Archives de Pédiatrie. 2007 ; 14 : 1442-1450.

[43] Patey O. *Borréliose de Lyme : mesures préventives secondaires après piqûre de tiques.* Médecine et maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 446-455.

[44] Morsure de tiques et prévention de la maladie de Lyme : que faire ? Novembre 2019. Disponible sur [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)  
Consulté le 02/01/20

[45] Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques. 2016. Ministère des affaires sociales et de la santé.

Disponible sur [www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_lyme\\_281216\\_aes\\_-\\_2.pdf](http://www.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_281216_aes_-_2.pdf)

Consulté le 07/02/20

[46] Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques : point d'étape. 2019. Ministère des affaires sociales et de la santé. Disponible sur :<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/plan-national-de-prevention-et-de-lutte-contre-la-maladie-de-lyme-et-les-428253>.

Consulté le 07/02/20

[47] Wokke JHD, Vanneste JAL, et al. *Neuroborreliosis*. *Practical Neurology*. 2004 ; 4 :152-161.

[48] Elbaum-Garfunkle S. *Close to Home : A history of Yale and Lyme Disease*. *Yale journal of Biology and Medicine*. 2011 ; 84 : 103-108.

[49] Parry W. *Iceman Mummy May Hold Earliest Evidence of Lyme Disease*. *Live Science*. 2012-02-28T17 :29 :42Z.

[50] Steere A-C, Strle F, et al. *Lyme borreliosis*. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 ; 2 : 160-190.

[51] Vandenesch A, Turbelin C, et al. *Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012*. *Euro Surveillances : Bulletin Européen Sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 2014 ; 19.

[52] Fournier L, Roussel V, et al. *Epidémiologie de la borréliose de Lyme en médecine générale, France métropolitaine, 2009-2016*. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2018 ; 19-20 : 383-388.

[53] Boyer P, Talagrand-Reboul E, et al. *La borréliose de Lyme et son diagnostic biologique*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019 ; 513 : 44-54.

[54] Rudenko N, Golovchenko M, et al. *Metamorphoses of Lyme disease spirochetes : phenomenon of Borrelia persisters*. *Parasites & Vectors*. 2019, article 237.

[55] Boulanger N, Zilliox L, et al. *Surveillance du vecteur de la borréliose de Lyme, Ixodes ricinus, en Alsace de 2013 à 2016*. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire. 2018 ; 19-20 : 400-405.

[56] Petzke M, Schwartz I. *Borrelia burgdorferi Pathogenesis and the Immune Response*. Clinics in Laboratory Medicine. 2015 ; 35 : 747-764.

[57] Cosson J-F. *Maladie de Lyme : le kit pour tester sa tique, une fausse bonne idée*. The conversation. 2018. Disponible sur : <https://theconversation.com/maladie-de-lyme-le-kit-pour-tester-sa-tique-une-fausse-bonne-idee-97832>

Consulté le 22/03/20

[58] Evison J, Aebi C, et al. *Borréliose de Lyme. 2<sup>e</sup> partie : clinique et traitement*. Revue Médicale Suisse. 2006 ; 2 : 312-327.

[59] Feyeux D, Fantin B. *Actualités sur la prise en charge de la maladie de Lyme*. La Revue de médecine interne. 2019 ; 40 :226-231.

[60] Haute Autorité de Santé. *Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Borréliose de Lyme*. Juin 2018.

[61] Foessel L, Bretz-Grenier M-F, et al. *Lymphocytome borrélien de l'adulte : une manifestation rare de la maladie de Lyme localisée au sein*. Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle. 2013 ; 94(1) : 107-110.

[62] Créange A. *Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme ? Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme*. Médecine et Maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 532-539.

[63] Begon E. *Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme*. Médecine et Maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 422-434.

[64] Lipsker D. *Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme*. Médecine et Maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 540-547.

[65] Eldin C, Raffetin A, et al. *Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis*. Médecines et maladies infectieuses. 2019 ; 49 : 121-132.



- [66] Assous M-V. *Méthodes du diagnostic biologique au cours des différentes manifestations de la borréliose de Lyme*. Médecine et Maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 487-495.
- [67] Agüero-Rosenfeld M, Wang G, et al. *Diagnosis of Lyme borreliosis*. Clinical Microbiology Reviews. 2005 ; 18 : 484-509.
- [68] Jaulhac B, Vaissière E, et al. *Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme*. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2018 ; 19-20 : 395-399.
- [69] Remy V. *Place des méthodes biologiques dans le diagnostic des manifestations de la borréliose de Lyme*. Médecine et Maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 410-421.
- [70] Magniez F. *La technique ELISA*. Biotechnologie : The biotechnological site for the future. 2008. Disponible sur <http://www.technobio.fr/article-18589062.html>  
Consulté le 10/04/20
- [71] De Martino S-J. *Place des méthodes biologiques dans le diagnostic des différentes manifestations de la borréliose de Lyme. Quelles sont les techniques ? Quelles sont celles disponibles actuellement ?* Médecine et Maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 496-506.
- [72] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-western-blot.13475/>  
Consulté le 10/04/20
- [73] Les examens de laboratoire dans le diagnostic de la maladie de Lyme. Editions Thierry Souccar. Disponible sur : <https://www.thierrysouccar.com/sante/info/les-examens-de-laboratoire-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-de-lyme-721>  
Consulté le 01/05/20
- [74] Kingwell K. *CXCL13 is a potential biomarker for Lyme neuroborreliosis*. Nature Reviews Neurology. 2011 ; 7 : 244.
- [75] Liebermann P, Vaubourdolle M, et al. *Autotests-TROD - Rôle du pharmacien d'officine*. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie. 2017.

[76] Perronne C. Maladie de Lyme : vers une reconnaissance de la forme chronique ? The Conversation. 2019. Disponible sur <https://theconversation.com/maladie-de-lyme-vers-une-reconnaissance-de-la-forme-chronique-120260>

Consulté le 20/04/20

[77] Forestier E, Gonnet F, et al. *Cheminement diagnostique et vécu des patients se pensant atteints de « maladie de Lyme chronique »*. La Revue de médecine interne. 2018 ; 39 : 912-917.

[78]. Manus J-M. *Académie de médecine : les « tromperies » de la maladie de Lyme*. Revue Francophone des Laboratoires. 2018 ; 500 : 10.

[79] Haehnsen E. *Comment faire reconnaître la borréliose de Lyme en tant que maladie professionnelle ?* 2018. Disponible sur <https://www.infoprotection.fr/comment-faire-reconnaitre-la-borreliose-de-lyme-en-tant-que-maladie-professionnelle/>

Consulté le 10/05/20

[80] Institut national de recherche et de sécurité. *Tableau n°19 du régime général*. Base de données tableaux des maladies professionnelles. Disponible sur [www.inrs.fr/mp](http://www.inrs.fr/mp)

Consulté le 10/05/20

[81] Gregory A. *Vaccines against Lyme Disease : What Happened and What Lessons Can We Learn ?* Lyme Disease Vaccine. 2011 ; 52 : 253-258.

[82] Shen A, Mead P, Beard C. *The Lyme Disease Vaccine – A Public Health Perspective*. Lyme Disease Vaccine and Public Health. 2011 ; 52 : 247-252.

[83] Lathrop S, Ball R, et al. *Adverse event reports following vaccination for Lyme disease : December 1998-July 2000*. Vaccine. 2001 ; 20 : 1603-1608.

[84] VALNEVA SE. *Valneva publie des résultats intermédiaires de Phase I positifs pour son candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15*.

Disponible sur [https://valneva.com/wp-content/uploads:2018/03/2018\\_0319.pdf](https://valneva.com/wp-content/uploads:2018/03/2018_0319.pdf)

Consulté le 25/04/20

[85] VALNEVA SE. *Valneva : résultats positifs pour la première évaluation de la dose de rappel du vaccin contre la maladie de Lyme et les données finales de l'étude de Phase 1*.

Disponible sur [https://valneva.com/wp-content/uploads:2019/01/2019\\_0131.pdf](https://valneva.com/wp-content/uploads:2019/01/2019_0131.pdf)

Consulté le 25/04/20

[86] VALNAVA SE. Valneva : recrutement terminé pour les études de phase 2 du candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15.

Disponible sur <https://valneva.com/press-release/valneva-completes-recruitment-for-phase-2-studies-of-its-lyme-disease-vaccine-candidate-vla15/?lang=fr>

Consulté le 25/04/20

**HUBERT Sophie**

# **Recrudescence des piqûres de tiques : prévention ; borréliose de Lyme : différentes techniques de diagnostic et traitement**

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie  
Université de Picardie Jules Verne  
2020

**Mots clés :** tiques, borréliose de Lyme, Ixodidae, Agarsidae, maladies vectorielles à tiques, prévention.

**Résumé :** Les tiques, appartenant à l'embranchement des arthropodes, sont des parasites hématophages. Bien que l'Homme soit un hôte accidentel, les tiques occupent la deuxième place, derrière les moustiques, en tant que vecteurs de maladies humaines bactériennes, virales et parasitaires. Les deux principales familles de tiques sont les tiques dures (Ixodidae) qui regroupent environ 700 espèces et les tiques molles ( Argasidae) qui regroupent environ 200 espèces. Leur cycle de développement se compose de 4 stades : œuf, larve, nymphe et adulte. Les principales pathologies qu'elles transmettent à l'Homme en France sont la borréliose de Lyme et l'encéphalite à tiques transmises par *Ixodes ricinus* ainsi que les rickettsioses dont la fièvre boutonneuse méditerranéenne transmise par *Rhipicephalus sanguineus* et le Tick-borne lymphadenopathy (ou Tibola) transmis par *Dermacentor marginatus* ou *Dermacentor reticulatus*. Devant l'émergence de ces maladies vectorielles transmises par les tiques en France, un plan de lutte national a été mis en place. Les professionnels de santé ont un rôle important à jouer dans la prévention de ces maladies. Celle-ci passe par la mise en place de campagnes d'information auprès du grand public afin de prévenir les piqûres de tiques lors de promenades en forêt.

La borréliose de Lyme, maladie la plus rencontrée en France avec en 2018 une incidence de 104 cas pour 100 000 habitants, est causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi* sp appartenant à la famille des spirochètes. Cette pathologie présente une grande variabilité de signes cliniques et évolue en trois phases. La première est uniquement d'ordre cutanée avec un érythème migrant ; lors de la deuxième phase, le patient peut présenter des atteintes neuro-méningées (neuroborréliose), articulaires (arthrite de Lyme) ou cutanées ; enfin la troisième phase correspond à une persistance de l'infection avec des réactions inflammatoires et dysimmunitaires. L'expression clinique peut apparaître dans les jours qui suivent la piqûre mais également des mois voire des années après. A tous les stades le traitement repose sur l'administration d'antibiotiques. Le diagnostic repose quant à lui sur la clinique au stade de l'érythème migrant, mais la technique de référence reste la sérologie en deux temps. Tout d'abord, un test ELISA est réalisé. Si celui-ci s'avère positif, un second test, un Western-blot, est réalisé pour confirmer le résultat. Cependant le diagnostic de la maladie de Lyme fait l'objet de polémiques en raison d'un manque de standardisation des tests. Un éventuel vaccin pourrait néanmoins voir le jour dans les années qui viennent.

## **JURY :**

**Président :** Madame VILPOUX Catherine – Maître de conférence à la faculté de pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne – Doctorat de Neurosciences.

## **Membres :**

- Madame FLINIAUX Ophélie – Maître de conférence et Enseignant-Chercheur à la faculté de pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne.
- Monsieur LEOURIER Thomas – Docteur en pharmacie.
- Monsieur CAZADE Sidney – Docteur en pharmacie.