



HAL
open science

La maladie de Lyme

Claire Araujo

► **To cite this version:**

| Claire Araujo. La maladie de Lyme. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03573190

HAL Id: dumas-03573190

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573190>

Submitted on 14 Feb 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT PAR

CLAIRE ARAUJO

Née le 25 août 1989 à Menton

EN VUE D'OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

LA MALADIE DE LYME

Le 17/12/2021

JURY :

Directeur de thèse : Véronique ROUX

Président : Isabelle PAGNIER

Pharmacien d'officine : Agnès PLAISANT

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT PAR

CLAIRE ARAUJO

Née le 25 août 1989 à Menton

EN VUE D'OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

LA MALADIE DE LYME

Le 17/12/2021

JURY :

Directeur de thèse : Véronique ROUX

Président : Isabelle PAGNIER

Pharmacien d'officine : Agnès PLAISANT

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

A ma Présidente de thèse, Madame le Professeur Isabelle Pagnier,

Je vous suis reconnaissante d'avoir si gentiment accepté de présider cette soutenance de thèse. Ma demande s'est faite un peu à la dernière minute mais vous avez su répondre présente. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.

A ma Directrice de thèse, Madame le Docteur Véronique Roux,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail malgré les nombreuses pauses qu'il a pu subir depuis plusieurs années et dernièrement, mon empressement à le terminer. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères et l'assurance de ma profonde reconnaissance.

A ma titulaire, Madame le Docteur Agnès Plaisant,

Un grand merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci d'être la titulaire la plus dynamique, la plus à l'écoute et la plus drôle que j'ai rencontrée et ce malgré une vie bien remplie, de me faire confiance depuis plusieurs années maintenant, et de m'en apprendre toujours plus chaque jour sur mon métier de pharmacien.

A mes proches,

A Teddy,

Un immense merci de faire partie de ma vie, de me soutenir quotidiennement et de me donner la force d'avancer dans les moments difficiles. Tu es la personne la plus optimiste que je connaisse et le papa le plus attentionné. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée, rien ne serait pareil sans toi. Merci d'avoir relu mon travail et de m'avoir tellement soutenue dans les moments de doute.

A ma fille Chloé,

Ma toute petite fille, tu as déjà tellement de personnalité. Tu es drôle, futée et indépendante. Tu remplis ma vie de joie et d'amour chaque jour. C'est toi qui m'as donné le courage de terminer enfin mon parcours.

A mes parents,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces longues études.

Merci de toujours répondre présents, dans les bons comme dans les mauvais moments.

Merci pour tous vos sacrifices, votre force et les valeurs que vous m'avez inculquées.

Vous m'avez transmis le goût du travail bien fait et la persévérance.

Maman, tu es un exemple pour moi. Tu as toujours su tout mener de front en nous accompagnant le mieux possible à travers la vie. Merci d'avoir pris le temps de relire ma thèse.

Papa, tu as toujours travaillé d'arrache-pied pour nous offrir la plus belle vie possible et tu as réussi. Tu as connu la maladie de Lyme et j'ai voulu en apprendre plus sur le sujet. Je te dédie cette thèse.

A mes sœurs,

Julie, merci d'être de si bons conseils et de savoir me rassurer quand la pression monte. Ma vie ne serait pas la même sans nos coups de fils réguliers, nos discussions sur la vie et ta bienveillance. Merci à Matthieu et à votre petite Lou de si bien agrandir la famille.

Marie, merci d'être une petite sœur géniale, drôle, maligne et d'être là quand il faut. Tu as toujours su égayer ma vie et quand on était petites, tu étais souvent plus courageuse et mature que moi ! Merci à Willem de te rendre heureuse.

A ma grand-mère,

Merci mamie pour toutes les vacances passées à tes côtés quand j'étais petite et les mercredis où tu venais nous garder. J'y repense souvent avec nostalgie. Je suis heureuse que tu sois là aujourd'hui.

A mes beaux-parents,

Merci pour votre présence et votre soutien depuis toutes ces années. Merci de toujours être prévenants et bienveillants envers moi, pour vos mots gentils et vos milliards de bons petits plats dont je ne me lasserai jamais. Je n'aurais pas pu espérer de meilleurs beaux-parents que vous.

A Val et Caro,

Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille et d'être un oncle et une tante aussi cool pour Chloé.

A ma professeur de violon, Françoise Revol,

Merci de m'avoir permis d'aller aussi loin que possible dans ma pratique du violon. J'aurais baissé les bras plus tôt sans votre pédagogie, votre patience à toute épreuve et votre bienveillance. Vous m'avez appris à rester concentrée, à travailler et à avoir confiance en moi. Vous avez été mon mentor pendant dix ans et je vous en serai toujours reconnaissante.

A Marine,

On a tout vécu ensemble. Le bac, les week-ends pendant nos années de fac, les nombreuses vacances que l'on a passées à Menton ou ailleurs, les centaines de soirées dont je me souviendrai toute ma vie, les ruptures, les échecs, et bien sûr les réussites (pardon de ne pas avoir été là pour ta thèse, Chloé venait de pointer le bout de son nez). Tu es une amie formidable, le temps et la distance ne réussiront jamais à nous éloigner et tu feras toujours partie de ma vie.

A Florianne,

Merci d'avoir été là pendant toutes ces années de fac, on a vécu tellement de choses, on a ri on a pleuré, on a fait n'importe quoi aussi, je n'oublierai jamais ces moments-là. Tu as si bien réussi ton internat, là où aucune d'entre nous n'a osé aller. Tu es brillante, forte et inspirante.

Aux copines Ella, Axelle, Johanna, Camille et Allison,

Merci de m'avoir accueillie dans votre joyeux groupe pendant cette 4^{ème} année de fac où je me retrouvais propulsée dans une nouvelle promo. Vous êtes drôles, fortes, sensibles, intelligentes et c'est toujours une joie de vous retrouver, de vous écouter et de rire avec vous.

A l'S-KRO team,

Merci pour votre bonne humeur, vos blagues débiles mais qui font toujours sourire et votre gentillesse. Vous êtes une équipe de choc.

A l'équipe de la pharmacie de Seon,

Merci les filles d'avoir supporté mon stress et mes péripéties des dernières semaines, d'être des collègues sur lesquelles on peut compter dans le travail et d'être si souvent de bons conseils.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

SOMMAIRE	13
INTRODUCTION	18
1. GENERALITES	20
1.1 Historique	20
1.1.1 En Europe	20
1.1.2 Aux Etats-Unis	21
1.2 Epidémiologie	22
2. LA BACTERIE : BORRELIA BURGENDORFERI / LE VECTEUR : IXODES RICINUS	25
2.1 La bactérie <i>Borrelia burgdorferi</i>	25
2.1.1 Taxonomie de <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato (<i>B. burgdorferi</i> sl)	25
2.1.2 Description de <i>Borrelia burgdorferi</i>	26
2.1.2.1 Structure générale de la bactérie	26
2.1.2.2 Description du génome de <i>B. burgdorferi</i> ss	28
- Le plasmide circulaire cp26	28
- Le plasmide linéaire lp54	29
- Les plasmides circulaires cp32	29
- Les plasmides linéaires	29
2.1.2.3 Structure antigénique et facteurs de virulence de <i>Borrelia</i>	30
❖ Les principaux antigènes des bactéries du genre <i>Borrelia</i>	30
- OspA et OspB (outer surface protéine)	30
- OspC	31
- VlsE	31
- CRASPs	32
❖ Les adhésines des bactéries appartenant au genre <i>Borrelia</i>	32
- DbpA et DbpB (decorin-binding proteins A et B)	32
- BBK32	33
- P66 (oms66)	33
2.1.3 La métamorphose des <i>Borrelia</i>	33
2.1.3.1 Les formes atypiques de <i>Borrelia</i>	34
2.1.3.2 Les biofilms	36
2.1.3.3 Les <i>Borrelia</i> persistantes ou « persisters »	39
2.2 LE VECTEUR : IXODES RICINUS	40
2.2.1 Taxonomie des tiques	40
2.2.1.1 Position systématique des tiques	40
2.2.1.2 Taxonomie des tiques	41
2.2.2 Biologie de la tique	42
2.2.2.1 Morphologie générale	42
❖ Le tégument	43

❖	Le capitulum [65]	43
❖	L'idiosome	44
❖	Les organes sensoriels	44
2.2.2.2	ANATOMIE INTERNE DE LA TIQUE	46
❖	Le système circulatoire	46
❖	Le système respiratoire	46
❖	Le système nerveux	47
❖	Le système reproducteur	47
❖	Les glandes salivaires	48
❖	Le système digestif	49
2.2.3	Le cycle de vie d' <i>Ixodes ricinus</i> [68]	50
2.2.3.1	Préférences trophiques d' <i>Ixodes ricinus</i>	53
❖	<i>Ixodes ricinus</i> : une tique télotrope	53
❖	Association tique-pathogène :	55
❖	Spécificité hôte-pathogène :	56
2.2.3.2	Répartition géographique du complexe <i>Ixodes ricinus</i> [70]	57
3.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE	60
3.1	La transmission de la bactérie à l'hôte	60
3.1.1	Dynamique de la transmission	60
3.1.2	Modification phénotypique de <i>Borrelia</i> lors de la transmission	61
3.2	La colonisation de l'hôte	62
3.2.1	Initiation de l'infection	62
3.2.2	Fixation à la matrice extracellulaire (MEC) et aux cellules hôtes	63
3.2.3	Dissémination de la bactérie	66
3.3	Les <i>Borrelia</i> dans la circulation sanguine : réponse immunitaire de l'hôte	67
3.3.1	La réponse immunitaire innée	67
3.3.2	Réponse immunitaire adaptative	71
3.4	Echappement à la réponse immunitaire (RI)	73
3.4.1	Inhibition de la voie alternative du complément	73
3.4.2	Variation antigénique et variation de phase	74
4.	ASPECT CLINIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME	76
4.1	Introduction	76
4.2	Manifestations dermatologiques	77
4.2.1	L'érythème migrant	77
4.2.1.1	Caractéristiques cliniques	77
4.2.1.2	Etiologie et fréquence	78
4.2.2	Lymphocytome borrélien	79
4.2.2.1	Caractéristiques cliniques	79
4.2.2.2	Etiologie et fréquence	80
4.2.3	ACA : acrodermatite chronique atrophiante	80
4.2.3.1	Caractéristiques cliniques	80

4.2.3.2	Etiologie et fréquence	83
4.3	Manifestations du système nerveux	84
4.3.1	La neuroborréliose précoce	84
4.3.1.1	Caractéristiques cliniques	84
4.3.1.2	Etiologie et fréquence	86
4.3.2	Neuroborréliose de Lyme tardive	87
4.3.2.1	Caractéristiques cliniques	87
4.3.2.2	Etiologie et fréquence	89
4.4	Manifestations cardiaques	89
4.4.1	Caractéristique clinique	89
4.4.2	Etiologie et fréquence	90
4.5	Manifestations articulaires : l'arthrite de Lyme	91
4.5.1	Caractéristiques cliniques	91
4.5.2	Etiologie et fréquence	93
4.6	Manifestations oculaires	94
4.6.1	Caractéristiques cliniques	94
4.6.2	Fréquence	95
4.7	syndrome de La maladie de Lyme post-traitement (PTLDs)	95
4.7.1	Caractéristiques clinique	95
4.7.2	Etiologie du PTLDS	96
5.	DIAGNOSTIC	98
5.1	Méthodes directes	98
5.1.1	Culture in vitro de Borrelia	98
5.1.2	PCR	99
5.2	Méthodes indirectes : les tests sérologiques	100
5.2.1	Test ELISA	100
5.2.1.1	Protocole d'ELISA	100
5.2.1.2	Composition antigénique des tests	102
5.2.2	Test WESTERN-BLOT	103
5.2.2.1	Protocole du Western-blot	103
5.2.2.2	Composition antigénique des tests	104
5.2.3	Synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiques	105
5.2.4	La chimiokine CXCL13 dans le liquide céphalo-rachidien	106
5.3	Indications des tests biologiques :	107
5.3.1	Dans le cas d'une piqûre de tique isolée sans symptômes	107
5.3.2	Si apparition d'un EM ou phase primaire localisée	107
5.3.3	Manifestations neurologiques ou phase disséminée (précoce ou tardive)	108
5.3.4	Dans le cas d'une acrodermatite chronique atrophiante (ACA) :	108
5.3.5	Dans le cas de l'arthrite de Lyme :	109
5.3.6	Dans le cas de la maladie de Lyme post-traitement :	109
5.4	Règles internationales d'interprétation :	110

5.5	Limites et performances des tests biologiques	110
5.5.1.1	Limites de la sérologie	111
5.5.1.2	Limites du test PCR	112
6.	APPROCHE THERAPEUTIQUE	113
6.1	Protocole classique	113
6.1.1	Les traitements antibiotiques recommandés en France	113
6.1.1.1	Doxycycline :	113
6.1.1.2	Azithromycine :	114
6.1.1.3	Amoxicilline :	115
6.1.1.4	Ceftriaxone :	115
6.1.2	Mise en place du traitement : recommandations et surveillance	119
6.1.2.1	Erythème migrant unique ou multiple et lymphocytome borrélien :	119
6.1.2.2	Neuroboréliose de Lyme :	119
6.1.2.3	Arthrite de Lyme	121
6.1.2.4	L'acrodermatite chronique atrophiante	121
6.1.2.5	Manifestations ophtalmologiques	122
6.1.2.6	Manifestations cardiaques :	123
6.1.2.7	Manifestations psychiatriques :	123
6.1.3	Tolérance plutôt que résistance aux antibiotiques : une hypothèse au PTLDS	124
6.2	Protocoles non conventionnels	126
6.2.1	Perspectives thérapeutiques pour la PTLDS	126
6.2.2	perspectives thérapeutiques naturelles alternatives	128
6.2.2.1	Aromathérapie	128
❖	Etude de Feng et al. 2017	128
-	L'origan (<i>Origanum vulgare</i>):	129
-	Le clou de girofle (<i>Syzygium aromaticum</i>) et l'écorce de cannelle (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>) :	130
❖	Etude de Feng et al. 2018	130
-	L'huile essentielle d'ail (bulbe d' <i>Allium sativum</i>)	131
-	Le cinnamaldéhyde	131
6.2.2.2	Phytothérapie	132
❖	Le travail du Dr Richard Horowitz en phytothérapie	132
❖	Plantes et actifs naturels à activité anti- <i>borrelia</i>	134
-	<i>Cryptolepis sanguinolenta</i> (quinine du Ghana)	135
-	<i>Polygonum cuspidatum</i> (Renouée du Japon)	136
-	<i>Juglans nigra</i> (noyer noir)	137
-	<i>Artemisia annua</i> (absinthe douce)	138
-	<i>Scutellaria baicalensis</i> (scutellaire chinoise)	139
-	<i>Uncaria tomentosa</i> (Griffe de chat)	140
-	<i>Cistus creticus</i> (Ciste de Crête)	141
7.	Prévention contre les piqûres de tique et conseil à l'officine	142
7.1	Prévention primaire	143
7.1.1	Principes actifs naturels	144

7.1.2	Principes actifs synthétiques	145
7.2	Prévention secondaire	147
CONCLUSION		151
LISTE DES ABREVIATION		152
LISTE DES ILLUSTRATIONS		155
LISTE DES TABLEAUX		157
BIBLIOGRAPHIE		158

INTRODUCTION

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme est sujet à controverse depuis 2016. C'est à cette période que les associations de patients atteints de Lyme se sont tournées vers les médecins pour défendre leur combat pour une meilleure prise en charge diagnostic et thérapeutique de la maladie.

Cette année-là, 100 médecins signaient un manifeste « L'appel des 100 » publié par l'Obs, dans lequel ils réclamaient notamment, des financements publics pour améliorer les tests de diagnostic, la demande de reconnaissance de la forme chronique de la maladie, la prise en compte des récentes données scientifiques pour établir un nouveau consensus thérapeutique adapté, la création d'unités hospitalières spécialisées dans la maladie de Lyme ainsi que des financements publics pour la recherche sur les maladies vectorielles à tiques [1].

La Société de Pathologies Infectieuses de la Langue Française répond alors que la révision du consensus thérapeutique n'est pas justifiée au regard des données de la littérature scientifique de l'époque, que les traitements antibiotiques administrés de manière prolongée et répétée ne sont pas utiles, et qu'il n'existe pas de preuves d'une maladie de Lyme chronique [2].

En 2014, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) parle dans son rapport de SPPT (Sémiologie Persistante après Piqûre de Tique) pour définir les symptômes polymorphes chronique tels que l'asthénie persistante, les douleurs diffusent de type myalgie, arthralgie migratrice, neuropathique, une diminution des capacités cognitives (troubles mnésiques, difficultés de concentration) qui durent plus de 6 mois après un premier traitement contre la maladie ou une possible piqûre de tique. Aux Etats-Unis, cette symptomatologie est appelée PTLDS (Post-Treatment Lyme Disease Syndrome). Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, les autres pathologies envisageables doivent donc être écartées avant de conclure à un SPPT. Malgré une définition englobant ces symptômes peu spécifiques, aucun test diagnostic objectif ne permet pour le moment d'établir un véritable diagnostic. En effet, un certain nombre de tests commercialisés en France ne satisfont pas les recommandations en terme de sensibilité et de spécificité, et la cicatrice sérologique de la maladie de Lyme ne permet pas de mettre en évidence une infection active [3].

Depuis 2016 le débat continu mais la recherche avance.

Je me suis donc intéressée dans mes recherches pour cette thèse, à ce qui fait la complexité de *Borrelia Burgdorferi*, cette bactérie responsable de la maladie de Lyme qui suscite de telles divergences de point de vue, et à l'hypothèse émise par de nombreux chercheurs que les formes atypiques de la bactérie telles que les biofilms ou les bactéries persistantes puissent participer à l'étiologie d'une potentielle chronicité de la maladie et donc du PTLDS.

Je vous présenterai la bactérie, ses caractéristiques propres et ce qui en fait une bactérie qui peut être difficile à détecter et à éradiquer.

Nous verrons ensuite quel rôle joue la tique, vecteur de la maladie de Lyme, lors de la transmission de *Borrelia burgdorferi* à l'homme.

Je vous parlerai également de la physiopathologie de la maladie de Lyme et de la manière dont la bactérie échappe au système immunitaire de l'hôte.

Nous aborderons les nombreuses manifestations cliniques possibles de la maladie, dont la maladie de Lyme post-traitement (PTLDS), les diagnostics biologiques couramment utilisés et leurs limites.

Je vous parlerai aussi des recommandations officielles du traitement de la maladie rédigées par les sociétés savantes, et de l'incertitude à laquelle conduisent ces recommandations officielles concernant la prise en charge thérapeutique de la maladie de Lyme Post-traitement. Nous verrons alors certaines des perspectives thérapeutiques allopathiques et phytothérapeutiques, ainsi que les huiles essentielles prometteuses étudiées ces dernières années afin de traiter le PTLDS.

Enfin, nous terminerons avec la prévention contre les piqûres de tiques, le seul moyen actuel encore trop peu connu par la population de prévenir la maladie de Lyme et ses co-infections.

1. GENERALITES

1.1 HISTORIQUE

1.1.1 EN EUROPE

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme (BL) a mis des décennies avant d'être nommée et décrite de manière exacte dans le Connecticut. Mais cette maladie a une histoire européenne très longue. En effet, la première partie de l'histoire de la borréliose de Lyme se situe en Europe.

En 1909, le médecin suédois Arvid Afzelius décrit un syndrome dermatologique se caractérisant par une plaque érythémateuse qui s'étend de manière centrifuge et qui apparaît après une morsure de tique. Cette plaque est appelée *erythema chronicum migrans* [4,5]. Cependant, Afzelius ne retranscrira ses découvertes qu'en 1921, dans un article décrivant les caractéristiques de l'EMC.

En 1913, le dermatologue viennois Benjamin Lipschütz décrit un cas de rash qui s'étend et qui dure dans le temps. Il nomme ce symptôme *erythema chronicum migrans*. Il pense être le premier à l'avoir découvert. Il présente son cas le 19 novembre au meeting de la « Vienna Dermatological Society », et son article est publié en 1914 [6].

En 1922 à Lyon, Garin et Bujadoux décrivent chez un patient des atteintes neurologiques avec syndrome paralytique partiel, faisant suite à un erythème migrant. Ces symptômes sont consécutifs à une morsure de tique de l'espèce *Ixodes hexagonus*. Le patient se révèle positif au test de Bordet-Wasserman utilisé alors pour le diagnostic de la syphilis. Les chercheurs suspectent déjà qu'un spirochète est à l'origine de ce syndrome et traitent le patient avec des médicaments anti-spirochètes disponibles à l'époque. Le traitement semble fonctionner car les douleurs du patient s'atténuent [7].

En 1930, le dermatologue suédois Sven Hellerström reporte le cas d'un patient présentant un ECM typique, associé à des symptômes tardifs tels qu'une méningite lymphocytaire chronique et une encéphalite, avec hallucinations et désorientation périodiques et récurrentes. Ce serait la première fois que des manifestations psychiatriques seraient décrites dans cette maladie.

En 1949, Hellerström présente ses découvertes durant un meeting, « the Southern Medical Conference » à Cincinnati dans l'Ohio, et publie un article en 1950 dans le Southern Medical Journal, dans lequel il indique que les tiques seraient impliquées dans la transmission de la maladie [8].

En 1948, Lennhoff met en évidence des organismes ressemblant à des spirochètes, en analysant des biopsies de spécimens provenant de lésions d'EMC [9].

En 1951, Hollström s'intéresse de plus près au traitement de la maladie, et en comparant l'effet de plusieurs drogues sur différents patients, démontre que la pénicilline est le principe actif qui possède la plus grande efficacité dans le traitement de l'EMC [10].

En 1955, Binder effectue la transplantation de biopsies d'EMC sur des sujets sains, et observe l'apparition 1 à 3 semaines plus tard, de lésions d'érythème migrant typique. Ces lésions se développent encore sur quelques mois, sans être accompagnées d'autres symptômes ou de tests sanguins anormaux. Cette expérience démontre le caractère infectieux de l'EMC, cependant, les recherches sur l'agent infectieux lui-même n'aboutissent pas [5].

En 1980 en France, premier cas d'arthrite de Lyme est décrit.

En 1985 en Bretagne, des spirochètes sont retrouvés chez *Ixodes ricinus*. Ils sont alors cultivés et assimilés à *B. burgdorferi*. La même année, à l'Institut Pasteur, une première souche de la bactérie est isolée à partir du LCR d'un malade originaire de Poitiers.

1.1.2 AUX ETATS-UNIS

En 1970, Rudolph Scrimanti rapporte les premières observations d'EMC aux Etats-Unis. Il effectue le rapprochement avec des cas similaires survenus en Europe et décide d'appliquer le même traitement. Il administre de la pénicilline G à son patient et voit les symptômes disparaître en 48h [11].

En 1975, des épidémiologistes de l'université de Yale mettent en évidence une situation atypique dans la ville de Old Lyme, Connecticut. En effet, une « épidémie » d'oligoarthrite semble toucher les enfants de la ville et des alentours. On leur diagnostique une arthrite rhumatoïde juvénile. Mais la prévalence d'oligoarthrite dans cette zone est alors 100 fois supérieure à la prévalence de l'arthrite rhumatoïde juvénile aux Etats-Unis. Les épidémiologistes soupçonnent un agent infectieux d'être à l'origine de ces symptômes et nomment cette maladie, « arthrite de Lyme ».

En 1977, Steere *et al.* décrivent chez les enfants atteints d'arthrite de Lyme consécutive à des morsures de tiques, l'association à un syndrome dermatologique de type érythème migrant [12].

En 1981, le médecin et entomologiste Willy Burgdorfer, dans le cadre d'une enquête visant à mettre en évidence des rickettsies responsables de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, s'intéresse à la tique *Ixodes dammini*, sur l'île de Shelter, à New York, région endémique de la maladie de Lyme. Il va alors découvrir, à la place des rickettsies, des spirochètes présents principalement dans l'intestin de la tique.

En 1982, Burgdorfer recoupe les études américaines et européennes et il soupçonne le spirochète retrouvé chez *I. dammini*, d'être l'agent infectieux de la maladie de Lyme. Il décide de confronter les spirochètes rencontrés chez la tique avec les sérums de patients atteints de la BL. Il réalise des examens par immunofluorescence indirecte et par western blot, et les résultats se révèlent positifs. Les spirochètes réagissent bien avec le sérum de malades atteints de la maladie de Lyme.

La même année, il décide de mettre en culture les spirochètes retrouvés dans l'intestin de la tique *I. dammini* collectée dans des zones d'endémie de la BL, et inocule ces bactéries à des lapins. Deux à trois mois après, les lapins développent un érythème migrant, et Burgdorfer démontre que ces spirochètes sont bien les bactéries responsables de la maladie de Lyme.

En 1984, la bactérie est nommée *Borrelia burgdorferi* en l'honneur du chercheur, avant que l'on comprenne qu'il en existe différentes espèces notamment en Europe, et qu'elles sont responsables de symptômes différents [13].

1.2 EPIDEMIOLOGIE

Entre 2009 et 2020, l'estimation par le réseau Sentinelle du nombre de cas de personnes atteintes de maladie de Lyme en médecine générale est passée de 25000 à 68530 cas/an. En 2011 l'incidence était de 41 cas/100000 habitants, en 2018 de 104 cas/100000 habitants et en 2020, de 91 cas/100000 habitants (figure 2).

On observe au cours de la période 2009-2020, une grande diversité géographique au niveau des incidences régionales. Les taux moyens annuels les plus élevés se situent en Alsace, en

Lorraine, dans le Limousin et en région Rhône-Alpes (figure 1). Cette dernière a montré une hausse importante et significative de l'incidence de 2017 à 2018.

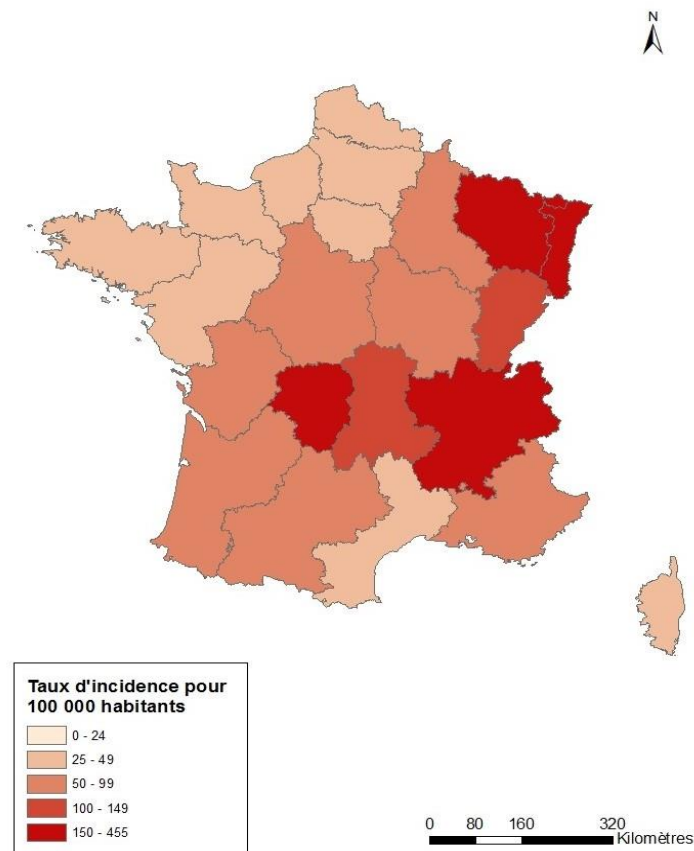
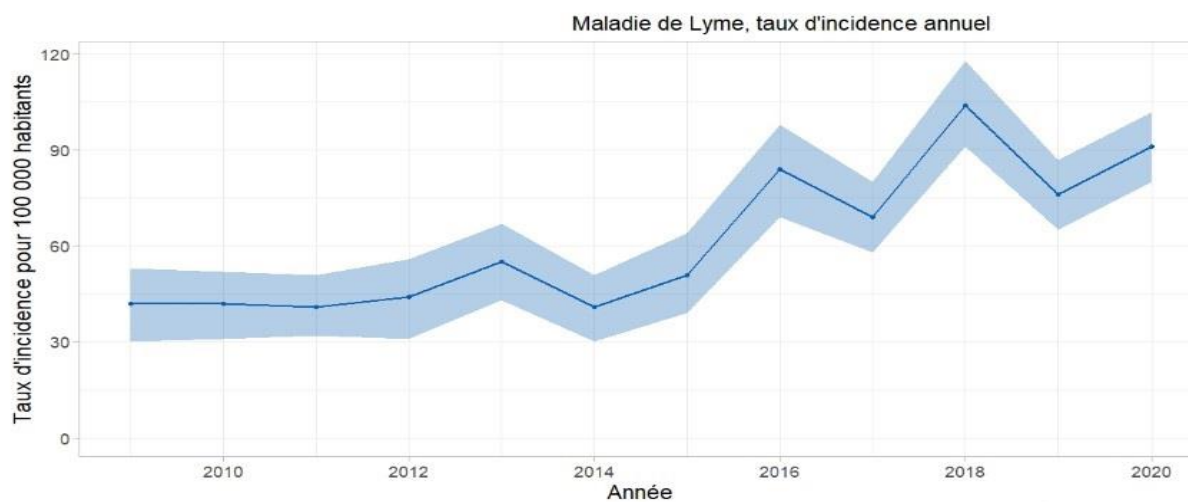


Figure 1 : Estimation du taux d'incidence annuel de la maladie de Lyme en fonction des régions, de 2015 à 2020 [14]

On constate aussi une hausse significative du taux d'incidence entre 2009 et 2020 (figure 2) . Cette augmentation du nombre de cas rapportés peut s'expliquer entre autres par une augmentation de la population de tique dans l'environnement et par une meilleure communication auprès de la population et des professionnels de santé concernant le risque de piqure de tique.

Evolution de l'estimation du taux d'incidence annuelle de la Borréliose de Lyme en France entre 2009 et 2020 (Réseau Sentinelles)



Voir aussi : <http://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=bilan>



Figure 2 : Evolution du taux d'incidence de la Maladie de Lyme sur la période 2009-2020 [15]

En 2020, on note une augmentation de l'incidence en médecine générale et une diminution des hospitalisations avec 710 cas en France alors que la moyenne est de 842 cas/an. Cette diminution est probablement en lien avec l'épidémie de COVID-19 et les capacités d'accueil des hôpitaux à ce moment-là. Les hospitalisations sont plus fréquentes entre juin et octobre, période où les tiques sont les plus actives [14]. La moitié des hospitalisations sont associées à une neuroborréliose. Les groupes d'âge les plus touchés sont les enfants de 5 à 9 ans et les adultes de 70 à 79 ans.

2. LA BACTERIE : *BORRELIA BURGDORFERI* / LE VECTEUR : *IXODES RICINUS*

2.1 LA BACTERIE *BORRELIA BURGDORFERI*

2.1.1 TAXONOMIE DE *BORRELIA BURGDORFERI* SENSU LATO (*B. BURGDORFERI* SL)

L'agent bactérien responsable de la BL est un spirochète. Il s'agit d'une bactérie spiralée appartenant à l'ordre des *Spirochaetales*, à la famille des *Spirochaetaceae*, et au genre *Borrelia*. Le genre *Borrelia* comprend des espèces responsables de fièvres récurrentes et des espèces responsables de la BL.

Récemment, un remaniement taxonomique qui sépare les espèces responsables de la BL de celles responsables des fièvres récurrentes a été proposé. Le genre *Borrelia* inclut dorénavant exclusivement les espèces responsables des fièvres récurrentes survenant après la piqûre d'une tique molle ou de pou du corps ; Le genre *Borrelia*, comprend les espèces responsables de la BL [16].

Pour des questions pratiques, le terme *Borrelia* continuera d'être utilisé tout au long de cette thèse.

Au départ, une seule espèce de *Borrelia* était considérée comme agent pathogène de la BL, il s'agit de *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (ss). Puis au fil des décennies, les chercheurs ont découvert une vingtaine d'autres espèces, toutes regroupées sous le nom de complexe *Borrelia burgdorferi* sl.

Le complexe *B. burgdorferi* sl comprend 18 espèces (Figure 3). Huit de ces espèces sont plus ou moins impliquées en pathologie humaine : *B. burgdorferi* ss est présente aux Etats-Unis et en Europe, *B. afzelii* et *B. garinii* sont présentes toutes les deux en Europe et en Asie, et *B. spielmanii* est présente uniquement en Europe. Ces espèces sont les plus virulentes et ce sont celles que l'on retrouve dans la majorité des cas chez les patients atteints de la BL. Quatre autres espèces peuvent être impliquées dans la maladie mais beaucoup plus rarement : *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* et *B. bavariensis* [17].

Parmi les *Borrelia*, une espèce nouvellement découverte, *B. mayonii*, isolée chez l'homme et chez *Ixodes scapularis* aux USA en 2016, pourrait donner une fièvre plus élevée que celle constatée habituellement [2].

Les autres espèces du complexe *B. burgdorferi* si décrites majoritairement aux Etats-Unis (*B. andersonii*, *B. americana*, *B. californiensis*, *B. carolinensis*, *B. kurtenbachii*), en Asie (*B. japonica*, *B. turdi*, *B. tanukii*, *B. sinica* et "*B. yangtze*") n'ont encore jamais été isolées chez l'homme, et sont donc considérées comme des espèces non pathogènes [17].

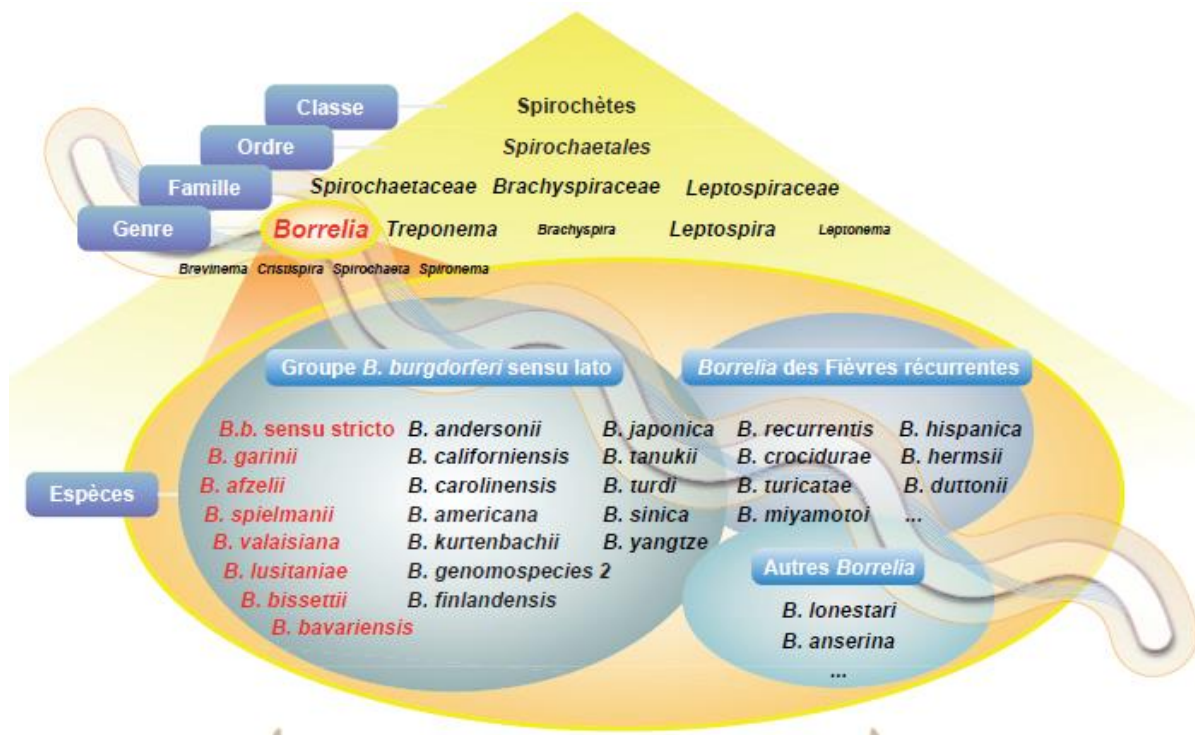


Figure 3 : Les bactéries appartenant au genre *Borrelia* [17]

2.1.2 DESCRIPTION DE *BORRELIA BURGENDORFERI*

2.1.2.1 Structure générale de la bactérie

Borrelia burgdorferi (Bb) est une bactérie mesurant 4 à 30 µm de long et 0.2 à 0.5 µm de diamètre, et se compose d'une structure particulière. Son corps souple et hélicoïdal est constitué de spires peu serrées et d'extrémités effilées. Au microscope électronique, de l'extérieur vers l'intérieur, ont été décrits (Figure 4) :

- une membrane externe, ayant une structure trilamellaire à laquelle sont attachés une centaine de polypeptides et de lipoprotéines [2,3].
- un espace périplasmique dans lequel se situent des endoflagelles responsables de la grande motilité de la bactérie. Les endoflagelles sont ancrés à chaque extrémité de la bactérie au niveau du corpuscule basal et se rejoignent au centre de la bactérie en se chevauchant [5,20].
- un cylindre protoplasmique délimité par une membrane cytoplasmique à la surface de laquelle se trouve le peptidoglycane. L'intérieur du cylindre se compose de cytoplasme et contient l'appareil nucléaire ainsi que les plasmides [4].

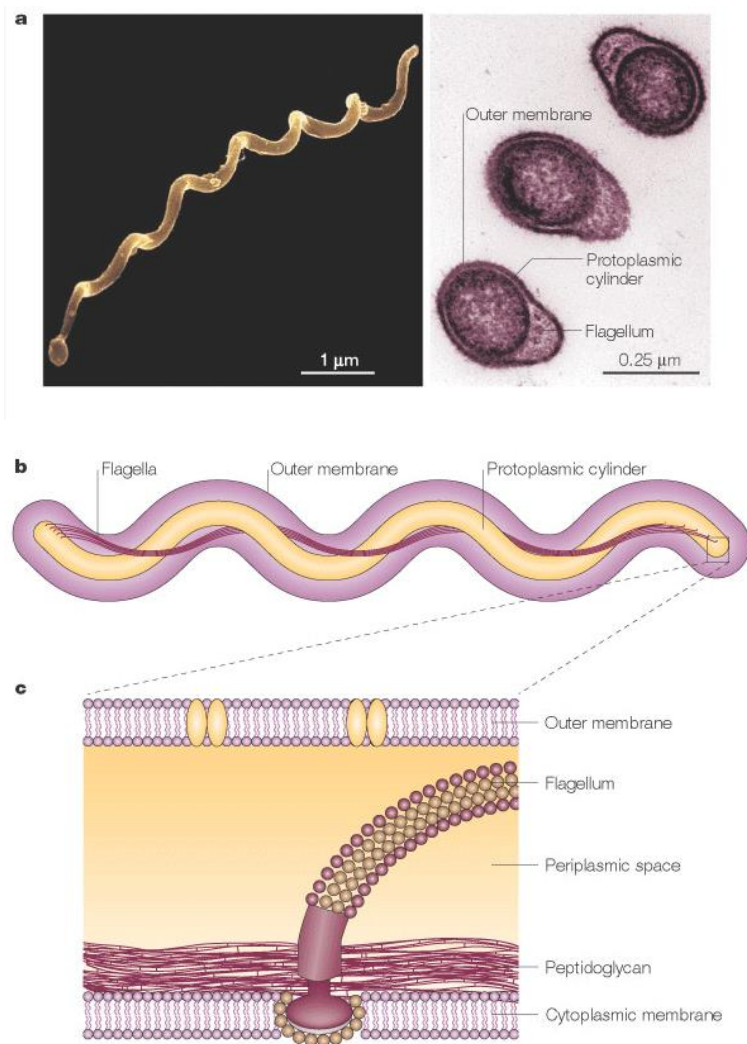


Figure 4 : Structure de *B. burgdorferi*. D'après The burgeoning molecular genetics of the Lyme disease spirochaete Patricia A. Rosa, Kit Tilly & Philip E. Stewart. Nature Reviews Microbiology 3, 129-143 (February 2005)

2.1.2.2 Description du génome de *B. burgdorferi* ss

L'architecture du génome de Bb est unique par rapport aux autres bactéries. Il s'agit du génome bactérien le plus complexe. Il se compose d'un chromosome linéaire d'1 Mb et de 21 plasmides, 12 linéaires et 9 circulaires, dont les tailles varient de 9 à 62 Kb. L'ensemble des plasmides représente plus de 600 Kb (Figure 5). Le chromosome linéaire contient la plupart des gènes de ménage. Parmi l'ensemble des plasmides, certains se démarquent plus que d'autres, d'une part par leurs structures respectives qui ont été très conservées au cours de l'évolution, d'autre part par leur présence dans tous les isolats étudiés.

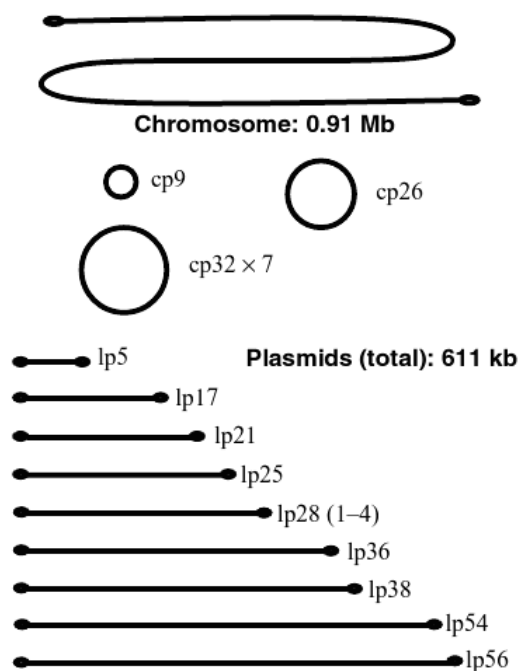


Figure 5 : Structure du génome de *B. burgdorferi* ss B31. D'après Kahl O, Lane RS, Stanek G. 2002. Lyme Borreliosis : Biology, Epidemiology and Control. New York, NY: CABI Publishing.

- [Le plasmide circulaire cp26](#)

Il porte les gènes qui codent pour plusieurs enzymes responsables du métabolisme des nucléotides, pour de petits transporteurs de molécules, et comprend également le gène *resT* qui code pour la télomérase, l'enzyme responsable de la réparation des télomères (terminaisons des chromosomes en forme d'épingles à cheveux), lors de la réplication des ADNs chromosomiques et plasmidiques linéaires en monomères. CP26 est le seul plasmide essentiel à la culture de la bactérie Bb et code pour l'antigène de surface le plus important exprimé au cours de l'infection de l'hôte mammifère, OspC (Outer surface protein C).

La présence simultanée des gènes codant pour OspC et ResT sur cp26 peut conférer une fonction vitale à ce plasmide. Cela expliquerait alors la présence constante de ce plasmide lors des études *in vitro* et *in vivo*, lui conférant un rôle génétique essentiel dans la survie du spirochète [21].

Les autres plasmides possèdent très peu de gènes métaboliques ou de ménage, mais codent pour de nombreuses lipoprotéines, dont un grand nombre est exprimé à la surface des cellules. L'importance de ces lipoprotéines de membrane est caractérisée par leur abondance.

- [Le plasmide linéaire lp54](#)

Il est connu pour ses gènes codant pour les lipoprotéines de surface OspA et OspB, aussi bien que pour Dbp A et B (decorin binding protein), la thymidylate synthase, et la protéine de surface CRASP-1 liant le facteur H.

- [Les plasmides circulaires cp32](#)

Les membres de cette famille sont sans doute des prophages (c'est-à-dire qu'à un moment donné de l'évolution, un bactériophage appelé aussi virus lysogène s'est intégré au génome de la bactérie *Borrelia*, et y a exprimé ses propres gènes). Les gènes issus de cette conversion lysogénique comprennent les gènes *Rev*, à l'origine de lipoprotéines de surface liant la fibronectine, les gènes *Mlp* codant pour des lipoprotéines de surface, et les gènes codant pour la famille complexe *Erp* (appelée également OspE ou Elp) [22].

- [Les plasmides linéaires](#)

Ils sont distincts les uns des autres, mais tous contiennent de multiples copies de gènes paralogues (gènes descendant d'un même gène ancestral). En outre, les plasmides linéaires ont un taux de protéines codantes anormalement bas pour un ADN procaryote, et portent de nombreux pseudogènes (copie d'un gène qui a perdu la fonction d'origine de ce gène ou qui est devenue inactif) qui semblent être dans un état de délabrement génétique. L'importance de ces pseudogènes et des régions non codantes suggère qu'il y ait pu avoir un flux génétique, c'est-à-dire un échange de gènes ou d'allèles, entre différentes populations apparentées [22,23].

B. burgdorferi si orchestre l'expression de gènes paralogues en réponse aux changements environnementaux, lors du passage de la tique à l'hôte vertébré. En effet, chaque tissu dans chaque milieu fournit des signaux différents et la bactérie s'adapte à chaque nouveau milieu en exprimant un ensemble de produits géniques différents qui faciliteront l'infection. A ce

jour, les facteurs environnementaux, y compris le pH, la température, et la densité des spirochètes sont connus pour moduler l'expression des gènes de *Borrelia* : il y a les gènes régulés à la hausse à des températures élevées et un pH réduit (comme *ospC*, *dbpA*, *dbpB* et *mlp...*), et ceux régulés à la baisse à température élevée et pH diminué (*ospA...*). Un réseau unique de régulation des gènes a été découvert par Hubner *et al.*, montrant que l'expression de gènes tels que *ospC* et *dbpA* était probablement contrôlée par des facteurs σ alternatifs σ^{54} (codé par le gène *rpoN*) et σ^s (codé par le gène *rpoS*) ou la cascade de régulation *rpoN-rpoS* dans laquelle *rpoN* régule l'expression de *rpoS*, qui se lie directement aux promoteurs des gènes *ospC*-like pour initier leur expression. Cependant, les gènes *mlp* (lipoprotein multicopy) qui sont régulés suivant les mêmes facteurs que *ospC* (hausse de température et baisse de pH), continuent d'être exprimés chez les mutants *rpoN-rpoS*, ce qui indique qu'il existe d'autres systèmes de régulation de ce groupe de gènes, ajoutant de la complexité au réseau de régulation de gènes chez *Borrelia* [19].

2.1.2.3 Structure antigénique et facteurs de virulence de *Borrelia*

Durant le cycle de Bb, le profil protéinique de la bactérie subit des changements permanents. Un certain nombre de protéines peuvent présenter des variations antigéniques au cours de l'infection, permettant principalement à la bactérie d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte mammifère. Certaines protéines vont jouer un rôle important dans la survie de la bactérie au sein de la tique, d'autres seront produites au moment du repas sanguin, afin de permettre la transmission de Bb à l'hôte vertébré, et enfin, certaines protéines faciliteront l'adaptation et la colonisation de Bb au sein de l'hôte.

❖ Les principaux antigènes des bactéries du genre *Borrelia*

- OspA et OspB (outer surface protéine)

Les gènes codant pour ces protéines se situent sur le plasmide linéaire lp54 et sont généralement exprimés grâce à un promoteur commun [24]. Ce sont des protéines exprimées principalement au niveau de l'intestin de la tique et pendant la culture de la bactérie, mais leur synthèse est régulée négativement durant le repas de la tique et à la suite de la transmission à l'hôte mammifère [7]. Des études sur le rôle de OspA et B, montrent qu'il s'agit d'adhésines

intervenant dans la fixation à l'hôte, et dans la colonisation de l'intestin moyen de la tique. En effet, OspA permet l'adhérence de la bactérie en liant la protéine TROSPA (Tick Receptor For OspA) située sur les cellules épithéliales de l'intestin de la tique et par conséquent, permet à la bactérie de survivre au sein de la tique. Quant à OspB, elle participe également à la virulence de l'infection, mais son rôle exact n'a pas encore été défini [24].

- OspC

C'est une lipoprotéine de surface très importante, impliquée dans la transmission de l'infection [26]. Cette protéine est synthétisée temporairement, uniquement pendant les premiers stades de l'infection, lors du gorgement, lorsque la tique débute le repas sanguin, et contribue à faciliter la transmission de la bactérie à l'hôte vertébré [26]. Cette synthèse de OspC est corrélée à une augmentation de température à 32-37°C et à une expression de OspA quasiment nulle, ce qui montre que ce changement de composition de lipoprotéines de surface est en partie régulé par la température [25]. Des analyses moléculaires d'OspC provenant de différentes espèces de *Borrelia* démontrent que des recombinaisons entre différents allèles d'OspC peuvent apparaître. Cet échange de matériel génétique s'effectue par transfert latéral de séquences d'*ospC* entre espèces différentes de *Borrelia*, ou au sein d'une même espèce [27]. Il a été démontré un large degré de polymorphisme au niveau du gène *ospC* chez les différentes espèces de *Borrelia* [28]. De plus, OspC est une protéine liant le plasminogène, or des différences significatives d'affinité pour le plasminogène sont corrélées à une virulence plus ou moins importante chez la souris. Ces résultats montrent que la corrélation entre le polymorphisme d'OspC et le degré de virulence chez l'humain, sont reliés en partie aux différences d'affinité d'OspC pour le plasminogène [29].

- VlsE

C'est une protéine nécessaire lors d'une infection persistante, et qui est synthétisée lorsque la production d'OspC cesse. Son rôle exact n'est pas connu, mais la totalité de la protéine VlsE n'est pas requise pour la survie de la bactérie in vivo [30]. Cette lipoprotéine possède un système de variation raffiné, qui lui permet d'être exprimée à la surface de la bactérie lors de l'infection, sans être détectée par le système immunitaire de l'hôte vertébré [31]. Il s'agit d'un mécanisme d'échappement majeur de *Borrelia*.

- CRASPs

Ce sont des lipoprotéines de surface permettant l'adhésion de la bactérie à des protéines spécialisées dans l'inhibition de la voie alternative du complément. En effet, CRASP-1 et 2 lient le facteur H (fH) et le facteur 1 de type H (fHL, factor H-like 1).

ErpP (CRASP-3), ErpC (CRASP-4) et ErpA (CRASP-5) sont des protéines liant le facteur H ainsi que d'autres protéines apparentées au facteur H telles que CFHR-1, 2 et 5 (CFHRs, Complement factor H-related proteins). D'autres protéines de surface comme OspE et ErpX peuvent également lier le facteur H, mais avec moins d'affinité que les autres. Le facteur H, le facteur H-like 1 et les CFHRs sont des protéines inhibitrices spécifiques de la convertase C3 de la voie alternative du complément. L'adhésion de *Borrelia* à ces protéines constitue le mécanisme d'échappement principal de la bactérie à la lyse cellulaire médiée par le complément.

❖ Les adhésines des bactéries appartenant au genre *Borrelia*

D'autres facteurs de virulence importants sont associés à la capacité des *Borrelia* d'interagir avec des composants de la matrice extracellulaire (MEC) de l'hôte, ces protéines sont les adhésines. La MEC est un réseau complexe de protéines et d'hydrates de carbones se situant entre les cellules et leur servant de soutien. En effet, les *Borrelia* utilisent potentiellement divers récepteurs de la MEC afin d'adhérer aux cellules de l'hôte mammifère pour se disséminer à travers les tissus et les organes, et également pour se cacher des anticorps produits par cet hôte.

- DbpA et DbpB (decorin-binding proteins A et B)

La transcription de ces protéines est codée par l'opéron dbpB/A (BBA24 ET BBA25) localisé sur lp54 [32]. Elle est induite après infection de l'hôte vertébré. Ces protéines se lient à la décorine, qui est un protéoglycane (protéine + GAG (glycosaminoglycanes)) composant de la MEC de l'hôte [33]. D'après des études, une diminution du nombre de *Borrelia* est notée chez les souris déficientes en décorine infectées par Bb et ces souris développent moins d'arthrite que les souris de type sauvage infectées par Bb. De plus, le haut degré d'expression de DbpA et DbpB chez Bb B31 serait associé à la gravité de l'arthrite chez les patients infectés par cette bactérie. D'après les résultats de différentes études, il est suggéré que DbpA et DbpB jouent un rôle dans les stades ultérieurs de la maladie, par exemple lors de la diffusion de la bactérie à travers les organes, ou dans la persistance d'une infection chronique dans les tissus riches en

décorine. En revanche, DbpA et DpbB ne sont probablement pas essentielles pour établir l'infection chez l'hôte mammifère [16].

- BBK32

C'est une protéine de 47 kDa dont le gène se situe sur lp36. Elle est capable de se lier à la fibronectine qui est une glycoprotéine de la MEC de l'hôte mammifère [35]. Pour renforcer son rôle d'adhésine, BBK32 est surexprimée lors du repas sanguin de la tique, et lors de la phase de colonisation de l'hôte mammifère [33]. Outre la liaison à la fibronectine, il a été démontré que BBK32 peut se lier aux GAGs tels que l'héparine, que l'on retrouve au niveau des poumons du foie et de l'aorte, et au dermatane sulfate que l'on retrouve au niveau du derme, des tendons, des ligaments et du cartilage fibreux [37]. De plus, BBK32 serait impliquée dans l'initiation de l'interaction de Bb avec le système micro-vasculaire de la souris infectée [38]. Néanmoins, il a été démontré que BBK32 ne serait pas essentielle à l'initiation de l'infection chez la souris, mais qu'elle améliorerait la diffusion de Bb chez l'hôte infecté [32, 37].

- P66 (oms66)

Il s'agit d'un antigène de 66 kDa codé par le gène chromosomique ORF bb0603 [40]. Il fonctionne comme une adhésine qui se lie aux intégrines $\beta 1$ et aux intégrines $\beta 3$. Il est fortement probable que P66 puisse également se lier aux intégrines α_v [41]. P66 possède donc plusieurs cibles de fixation aux cellules hôtes. Des dosages par immunofluorescence indirecte et des données issues de puce à ADN ont montré que P66 est régulé à la hausse lors du gorgement de la tique, et lors de la dissémination de Bb chez l'hôte mammifère, mais pas chez la tique à jeun [42]. Cette expérience montre que Bb régule spécifiquement l'expression de P66 pour potentialiser sa propre fixation aux cellules hôtes, ainsi que sa diffusion dans les tissus mammifères [31].

2.1.3 LA METAMORPHOSE DES *BORRELIA*

Les *Borrelia* sont des spirochètes qui se déplacent entre un hôte vertébré et un vecteur tique. Pour survivre dans ces environnements différents, la bactérie a su développer des stratégies pour détecter les milieux hostiles et y faire face sans se faire éliminer.

En plus de modifier l'expression de ses gènes pour réguler sa pathogénicité, la bactérie peut également subir des transformations morphologiques et phénotypiques, la rendant réfractaire à son élimination.

En effet, lorsque *Bb s.l.* se retrouve dans un **milieu hostile** à sa multiplication, comme un changement de température, pH, sels, teneur en nutriments, un manque de sérum (lorsqu'elle est en incubation), un changement dans la composition des gaz, un stress oxydatif ou en réponse au traitement antibiotique, elle va essayer de **survivre** en **modifiant** le niveau d'expression de ses gènes, son **phénotype** et/ou sa **morphologie**.

D'une part, *Borrelia* peut se transformer en **bactérie atypique** en **modifiant sa morphologie**, ce qui la rend réfractaire à son élimination car elle devient alors **tolérante** à de nombreux **traitements antibiotiques** recommandés, ainsi qu'au système immunitaire de l'hôte.

D'autre part, des recherches récentes évoquent la possibilité des *Borrelia* d'incarner des bactéries appelées « **persisters** » ou bactéries persistantes, qui peuvent l'être par croissance lente ou par retard, et qui leur confère une **grande tolérance aux antibiotiques**.

Ces phénomènes sont des **processus réversibles**, car lorsque la pression hostile chute et que l'**environnement** devient **favorable** à la croissance bactérienne, *Borrelia* peut revenir à sa forme initiale végétative, responsable de l'infection active. Ce phénomène expliquerait la récurrence de la maladie chez certains patients, en dehors de toute antibiorésistance [43].

2.1.3.1 Les formes atypiques de *Borrelia*

La bactérie *B. burgdorferi* a été décrite sous plusieurs formes.

- La forme spiralée végétative est capable de se mouvoir dans les tissus et dans le sang et de se multiplier (Figure 6)

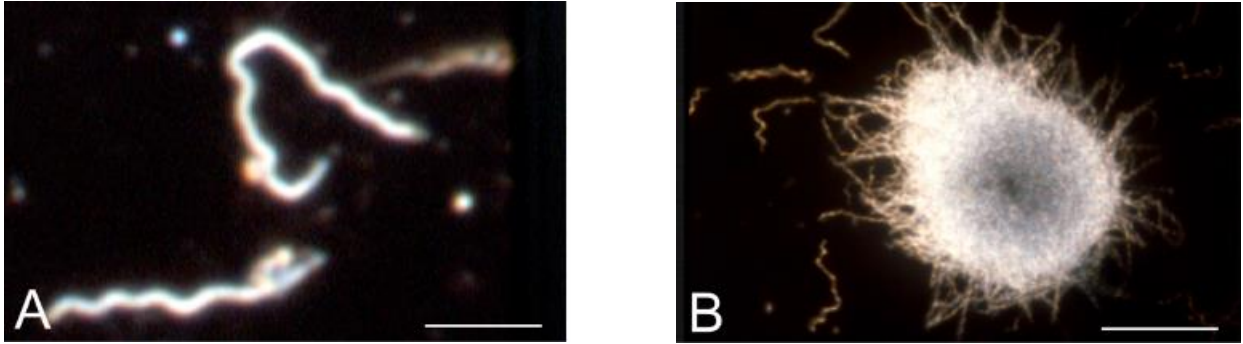


Figure 6 : Forme spiralée de *Borrelia burgdorferi* : A : isolées, B : en colonies observées au microscope à fond noir (Miklossy et al, 2008) Forme spiralée de *Borrelia burgdorferi* : A : isolées, B : en colonies observées au microscope à fond noir (Miklossy *et al*, 2008)

- La forme kystique, sans paroi, où la bactérie est enroulée sur elle-même, parfois à plusieurs bactéries (Figure 7). Elle peut rester dormante des mois, voire des années. Cette forme lui permet de résister à des conditions défavorables. On les appelle aussi des corps ronds.

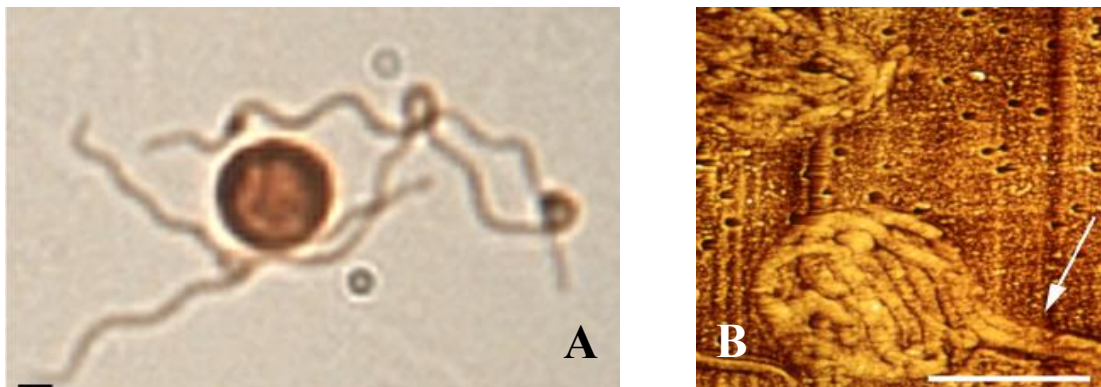


Figure 7 : Formes kystiques de *Borrelia burgdorferi* : A : Immuno-marquage par un anticorps anti-OspA, B : Microscopie de force atomique (Miklossy et al, 2008)

- Les formes atypiques incluent des structures en forme de boutons, de boucle, d'anneau, des vésicules et des granules (Figure 8).

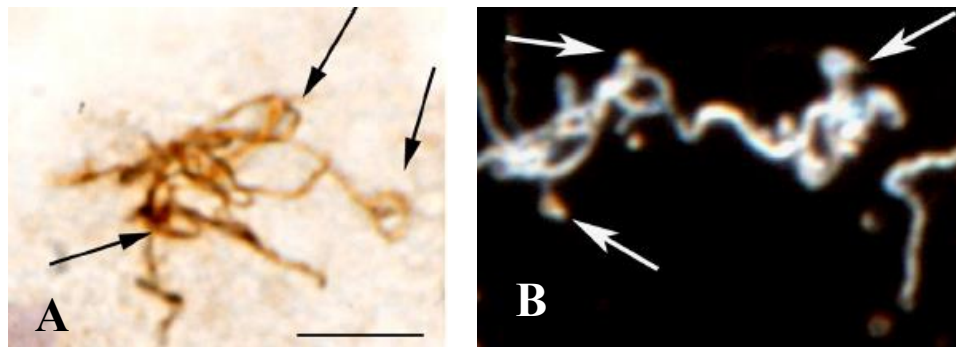


Figure 8 : A : Spirochetes sous forme de boucle ou d’anneau dans le cortex cérébral d’un patient (Immunomarquage) B : Spirochètes en forme d’anneau, vésicules et granules dans le surnageant d’une culture sur cellules neuronales (Miklossy et al, 2008)

Les vésicules et les granules contiennent le génome et les protéines de surface de la bactérie. A partir de ces granules mises en cultures il est possible d’obtenir de jeunes spirochètes sous forme végétative. Ces diverses formes atypiques feraient partie d’un cycle de développement complexe. Elles sont une forme de résistance indéniable face à des conditions environnementales défavorables à la survie de la bactérie, comme la présence d’antibiotique face auquel elles peuvent s’enkyster. Dans un milieu environnemental favorable, les formes atypiques et kystiques se reconvertissent en formes spiralées typiques végétatives [41]. Ces formes expliqueraient la persistance de la bactérie dans le cerveau des patients présentant une forme chronique de borreliose. Leur localisation intracellulaire les protégerait de la destruction par le système immunitaire de l’hôte. La persistance de ces formes atypiques serait à l’origine d’une inflammation chronique et de dommages tissulaires.

2.1.3.2 Les biofilms

Comme de nombreux micro-organismes, les *Borrelia* sont capables de former des biofilms pour survivre. Le développement d’un biofilm survient en réponse à des signaux extracellulaires qui peuvent être soit présents dans l’environnement, soit produits par les bactéries elles-mêmes (figure 9).

Les biofilms sont des amas structurés de bactéries enrobés d’une matrice polymérique et attachés à une surface. La matrice est composée d’exopolysaccharides, de protéines, et d’acide nucléiques [44].

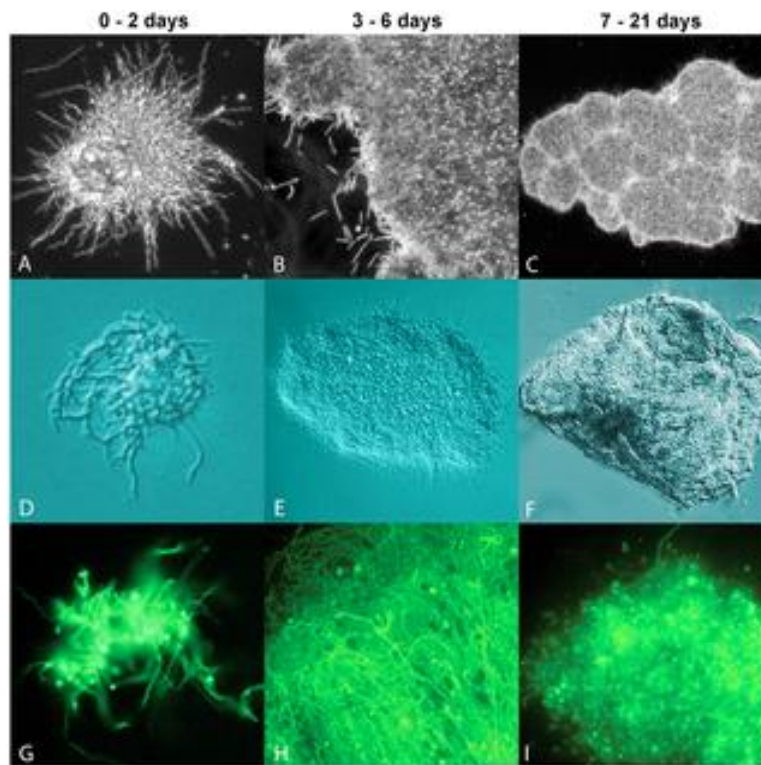


Figure 9 : Images représentant un biofilm en formation sur 21 jours observé par fond noir (A-B-C), contraste interférentiel différentiel (D-E-F) et par épifluorescence en bande (G-H-I) [45]

Etapes de la formation d'un biofilm (figure 10) [45] :

- Les bactéries planctoniques adhèrent à une surface grâce aux protéines de surface.
- Après leur attachement, les bactéries s'agglutinent et se multiplient pour former une biomasse ou micro-colonie.
- Lors de la maturation du biofilm, les bactéries synthétisent les constituants de la matrice qui va les protéger.
- La dernière étape de formation d'un biofilm correspond au détachement et à la dispersion de bactéries qui pourront à nouveau entrer en phase de croissance planctonique et adhérer à de nouvelles surfaces pour reformer des biofilms.

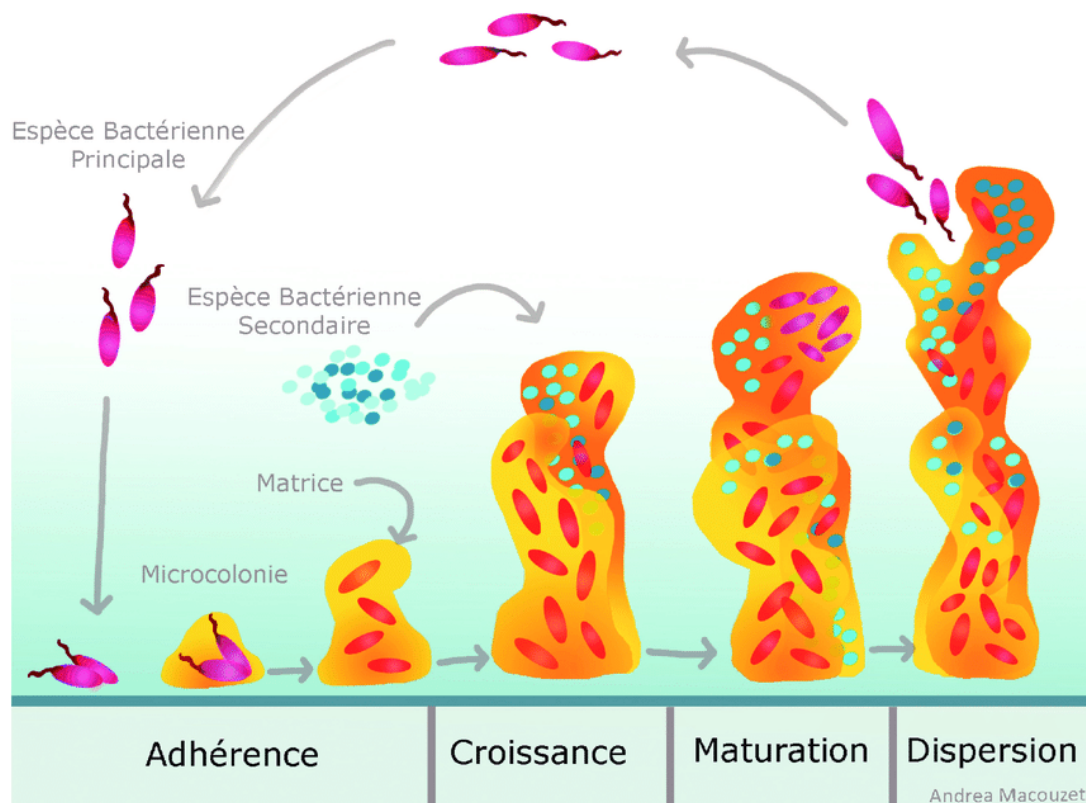


Figure 10 : Etapes de la formation d'un biofilm bactérien [46]

Les biofilms permettent à *Borrelia* de résister à la réponse immunitaire de l'hôte ainsi qu'aux traitements antibiotiques. En effet, les biofilms sont moins sensibles aux antibiotiques que la forme planctonique. Plusieurs facteurs expliquent la plus grande tolérance aux ATB :

- D'une part la matrice agit comme barrière en diminuant la diffusion des ATB
- D'autre part, le métabolisme des bactéries du biofilm joue aussi un rôle : il existe un gradient au niveau de la disponibilité des nutriments et de l'oxygène qui sont plus concentrés à la surface du biofilm qu'en profondeur. Le pH est également plus acide en profondeur. Ce gradient contribue à diminuer l'activité métabolique des bactéries les plus profondes en les rendant persistantes et tolérantes aux ATB.

Une partie de la tolérance aux ATB induite par les biofilms serait en grande partie attribuable à la présence de bactéries persistantes au sein même du biofilm.

2.1.3.3 Les *Borrelia* persistantes ou « persisters »

Une bactérie persistante est une bactérie qui se met dans un état de dormance transitoire en modifiant son phénotype, et qui est capable de survivre à des doses létales d'antibiotiques. Ce ne sont pas des bactéries résistantes génétiquement qui sont capables de continuer à se reproduire malgré la présence d'antibiotique, mais des bactéries génétiquement identiques aux autres bactéries de la culture, qui **survivent sans se reproduire** dans **un milieu hostile**, et qui reprennent leur croissance uniquement quand l'environnement redevient favorable.

Les **persisters** peuvent être **temps-dépendants** :

- par **croissance lente**, ce qui correspond à une bactérie qui se réplique lentement que l'on retrouvera en phase exponentielle et en phase stationnaire.
- ou **par retard**, ce qui correspond à une phase de quiescence, ou au temps que met la bactérie à revenir à une croissance exponentielle. On retrouvera ce type de persister en phase stationnaire.

Ces deux mécanismes peuvent être présents chez une sous-population bactérienne.

Les persisters peuvent également être **dose-dépendants**. Lorsqu'ils sont en présence d'une haute dose d'antibiotiques donnée, ils vont **produire plus de pompe d'efflux** (mécanisme par lequel les cellules rejettent à l'extérieur des composés toxiques comme par exemple, les antibiotiques), ce qui s'apparente à un mécanisme de résistance.

Bien qu'ils ne soient pas issus de mutations génétiques ponctuelles rendant les bactéries résistantes, les mécanismes de la persistance bactérienne seraient codés génétiquement [46].

2.2 LE VECTEUR : *IXODES RICINUS*

Les tiques sont des acariens ectoparasites hématophages stricts regroupés en 3 familles. Elles sont présentes dans quasiment toutes les parties du globe, les genres *Ixodes* et *Dermacentor* étant plus répandus dans les zones froides et tempérées, et les genres *Hyalomma* et *Amblyomma* étant plus fréquents dans les zones chaudes et intertropicales. Elles sont capables de transmettre de très nombreuses espèces bactériennes pathogènes pas toujours faciles à détecter et à traiter, comme la BL.

2.2.1 TAXONOMIE DES TIQUES

2.2.1.1 Position systématique des tiques

Les tiques appartiennent à :

- L'embranchement des Arthropodes caractérisés par leur exosquelette et leurs appendices articulés (chélicères, pattes, mandibules, antennes).
- Le sous-embranchement des Chélicérates, avec des chélicères pour appareil buccal.
- La classe des Arachnides respirant par des trachées, avec un céphalothorax antérieur (ou prosoma) et un opisthosome postérieur, fusionnés chez les acariens. Le prosoma porte 4 paires de pattes et une paire de chélicères pouvant varier en fonction des régimes alimentaires. Chez la tique, les chélicères portent des dents.
- La sous-classe des Acariens comprenant plus de 50 000 espèces décrites.
- Le super ordre des Parasitiformes, comprenant 12 500 espèces décrites dans des environnements différents, parmi lesquelles les tiques sont considérées comme des géantes (jusqu'à 3 cm).
- L'ordre des *Ixodida*, possédant un organe de Haller (paire d'organes sensoriels), situé sur la première paire de pattes, ainsi que des caractères morphologiques propres comme des pédipalpes, un hypostome projeté en forme de harpon, et un orifice génital réduit [64].

2.2.1.2 Taxonomie des tiques

Pour les tiques, comme pour toutes les autres espèces vivantes, plusieurs classifications sont disponibles. Les auteurs proposent des approches différentes : caractères morphologiques et biologiques, caractères génotypiques, approche multidisciplinaire rajoutant la bio-écologie ainsi que la répartition géographique... Si l'on considère la classification issue des données récentes de la biologie moléculaire et des caractéristiques biologiques partagées des tiques, il existe 3 familles de tiques, dont la monophylie est bien établie. En effet, tous ces genres constituent un groupe issu d'un même ancêtre commun (Figure 11). La famille des *Argasidae* comprend environ 190 espèces et correspond aux tiques molles, celle des *Ixodidae* comprend environ 700 espèces et comprend les tiques dures et enfin la famille des *Nuttalliellidae* n'est constituée que d'une seule espèce, *Nuttalliella namaqua* [63]. La famille des *Ixodidae* inclut entre autre la sous-famille des *Ixodinae* dans lequel est positionné le genre *Ixodes*.

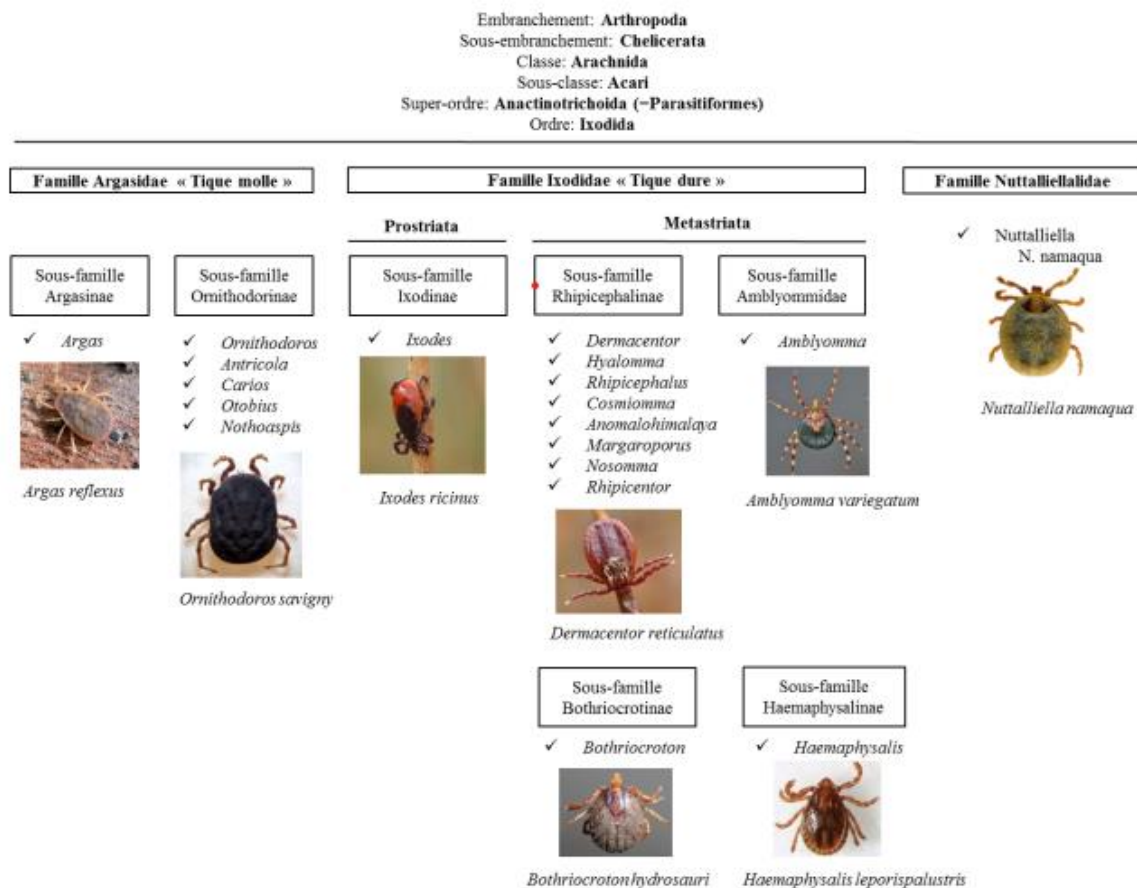


Figure 1. Classification systématique des tiques (Ixodida). Classification taxonomique réalisée d'après Boulanger and McCoy, 2017, Guglielmo, 2010; Estrada-Peña *et al.*, 2015.

Figure 11 : Taxonomie des tiques du genre *Ixodes* [47]

2.2.2 BIOLOGIE DE LA TIQUE

2.2.2.1 Morphologie générale

Le corps des tiques se divise en 2 parties ou tagmes, le capitulum (ou gnathosome chez les acariens) en face ventrale ou à l'avant, qui porte les pièces buccales, et l'idiosome non segmenté à l'arrière, sur lequel les pattes sont fixées (Figure 12). Comme les autres arachnides, les nymphes et les adultes possèdent 4 paires de pattes (les insectes adultes en général n'en ont que 3 paires). Les tiques sont de grands acariens caractérisés par 3 étapes de développement appelées « stases », séparées par des métamorphoses vraies et incluant : le stade larvaire, le stade nymphal, et le stade adulte femelle ou mâle et correspondant à la stase mature. La larve est de petite taille (1 mm) et possède 3 paires de pattes, la nymphe mâle se distingue de la femelle (1,5 mm) par l'absence de pore génital et d'aïres poreuses chez les espèces qui en ont, et l'adulte mâle se distingue de la femelle (3 mm) par le scutum qui est une structure rigide indéformable recouvrant la face dorsale de l'idiosome. Chez la tique molle par contre, c'est la forme du pore génital qui permet la différenciation sexuelle, mais celle-ci est assez peu marquée [65,66].

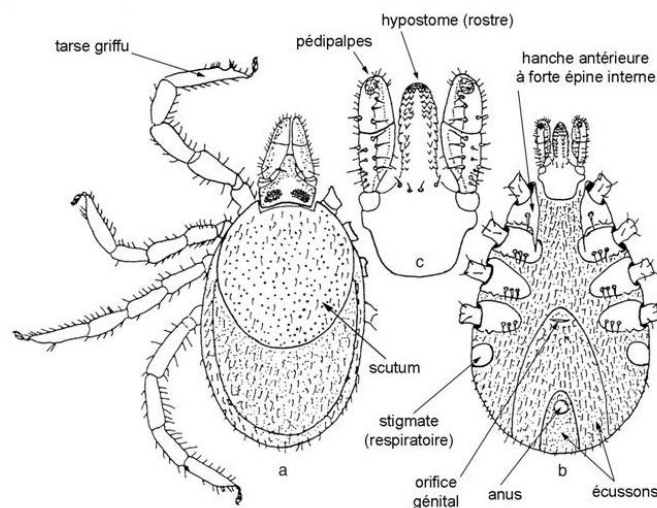


Figure 12 : *Ixodes ricinus* (Linné, 1758), d'après Manilla (1998). Individu femelle : a. Face dorsale ; b. Face ventrale ; c. Agrandissement du capitulum (face ventrale).
***Ixodes ricinus* (Linné, 1758), d'après Manilla (1998). Individu femelle : a. Face dorsale ; b. Face ventrale ; c. Agrandissement du capitulum (face ventrale).**

❖ Le tégument

Il est composé d'un squelette externe appelé cuticule, et d'un épiderme à une seule couche de cellules sécrétant la cuticule. La cuticule est constituée d'une partie fine externe, l'épicuticule (1 à 4 μm d'épaisseur) et juste en dessous, de la procuticule (1 à 2 μm à plus de 100 μm d'épaisseur).

L'épicuticule est composée de 3 couches : le ciment, la cire et la cuticuline. La procuticule comporte aussi 3 couches, mais leur niveau de sclérification (et donc de dureté) diffère : l'exocuticule est très dure et sclérifiée, la mésocuticule est très souple et élastique et l'endocuticule encore plus. La structure du tégument est déterminée par la couche qui prédomine. Quand l'exocuticule domine, le tégument est dur et sclérifié (avec le structum, les plaques ventrales...), mais lorsque la mésocuticule domine, le tégument est élastique au niveau de l'abdomen et des articulations.

Le tégument des larves n'est composé que par l'épicuticule, leur conférant une sensibilité à la déshydratation, une transparence, ainsi qu'une respiration cuticulaire [65].

❖ Le capitulum [65]

Il possède une base appelée basis capituli sur laquelle est fixée latéralement une paire de pédipalpes. En position ventrale, on y retrouve l'hypostome (ou rostre), et en position dorsale, la paire de chélicères (Figure 8). Il traduit le mode de vie hématophage de la tique.

Chacun des chélicères est composé d'une base bien ancrée en partie proximale, d'une gaine, et de doigts griffus en partie distale, ils se situent de part et d'autre de l'hypostome. Ils peuvent se rétracter au sein de la gaine protectrice. Ces doigts puissants et très coupants permettent à la tique de couper la peau de l'hôte vertébré.

L'hypostome quant à lui, est l'organe d'ancrage à la peau de l'hôte. Il est composé de nombreuses dents dirigées en arrière, faisant penser à un hameçon. Une fois la tique ancrée, elle termine son installation dans les tissus hôtes en injectant une substance appelée ciment, qui va sceller l'hypostome et les chélicères à l'épiderme.

Alors que chez les nymphes et les adultes appartenant à la famille des *Agasidae* le capitulum se trouve sur la face ventrale de l'idiosome, à tous les stades des tiques de la famille des *Idoxidae*, il se retrouve au niveau antérieur et se détache nettement de l'idiosome en

échappant à la déformation causée par le gorgement de la tique. Il est aussi plus long que large chez la majorité des tiques du genre *Ixodes* (Figure 8) [65,66].

❖ L'idiosome

Il s'agit du dagme postérieur des tiques, recouvert quasiment totalement d'une cuticule extensible qui permet une dilatation pendant le repas sanguin. Il comporte un décrochement antérieur au niveau duquel se loge le capitulum, formant des angles appelés scapulae. Le tégument présente des aspects différents en fonction des familles, c'est ce qui différencie les tiques dures des tiques molles.

En effet, les *Argasidae* ont un tégument souple sans partie sclérifiée pouvant avoir un aspect rugueux, granuleux, plissé ou chagriné, avec des formes arrondies et font partie des «tiques molles».

Le tégument des *Ixodidae* se présente sous une forme mixte, avec des parties sclérifiées et des parties souples et lisses leur conférant le nom de «tiques dures». Les mâles ont une sclérification complète de leur tégument idiosomal, avec le conscutum sur la face dorsale, le pseudoscutum sur la partie antérieure, et les coxae sur la face ventrale. Cette sclérification entière empêche la distension de l'idiosome, et les mâles de la famille des *Ixodidae* n'absorbent que peu ou pas de sang, et n'ont qu'une légère dilatation dorso-ventrale. Chez les femelles par contre, la sclérification est incomplète et ne concerne que le scutum couvrant la moitié de la face dorsale ainsi que les coxae sur la face ventrale, et le reste de l'idiosome non sclérifié prend le nom d'alloscutum.

Les pattes sont divisées en 5 segments et fixées par une coxa (ou hanche) sur la face ventrale de l'idiosome. Elles se terminent par une paire de griffes avec ventouses, sauf chez les *Argasidae*. Sur sa face ventrale, l'idiosome porte aussi l'anus et le gonopore, l'orifice génital chez les adultes. L'idiosome porte au niveau ventral sur les côtés, des plaques sclérifiées percées d'orifices, les stigmates sur lesquels débouche le système respiratoire [65,66].

❖ Les organes sensoriels

Ces organes sont d'une grande importance dans le processus de recherche de l'hôte et d'un partenaire sexuel, ainsi que dans l'évaluation des conditions climatiques.

L'organe le plus important dans la survie de la tique est l'organe de Haller, qui a une structure très complexe en adéquation avec son rôle essentiel. Il est formé d'une capsule et d'une dépression avec un pli cuticulaire, toutes les deux très riches en soies (ou sensilles) courtes et très innervées. Cet organe est sensible au degré d'hygrométrie et aux phéromones, ce qui permet la détection d'un hôte en captant le CO₂, la chaleur, et les métabolites qu'il dégage, ainsi que le niveau de lumière et les vibrations [67]. L'organe de Haller se situe au bout de la 1^{ère} paire de pattes. Lors de la recherche de nourriture, quand elles sont à l'affût, les tiques utilisent cette paire de pattes en les tendant vers l'extérieur afin de capter les molécules de l'air, comme des antennes.

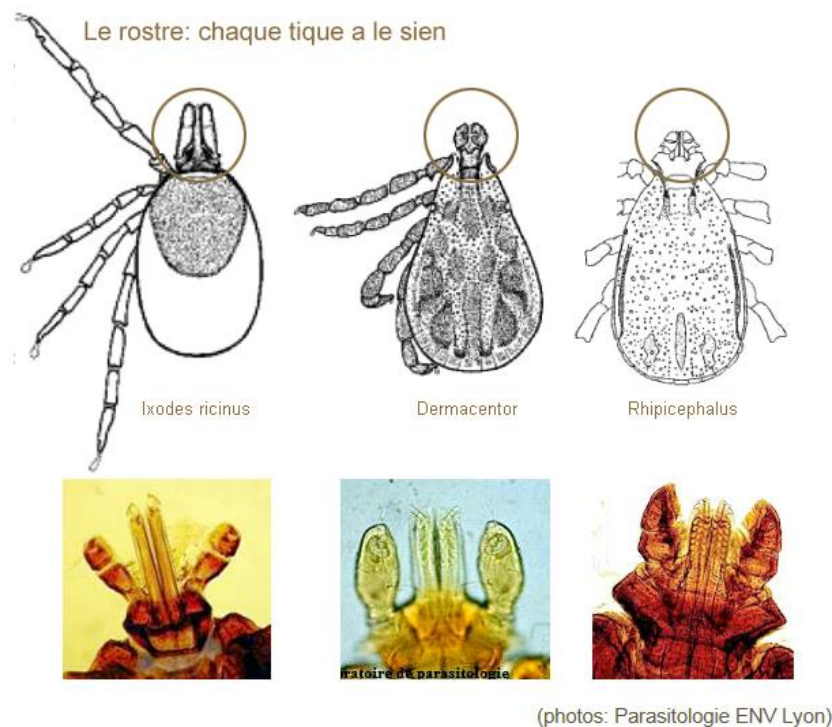


Figure 13 : Anatomie du rostre des tiques (collie-online.com)

Le rostre porte une paire de pédipalpes formés de 4 articles chacun : les 3 articles distaux comprennent des soies (distribuées aussi sur l'ensemble du corps) sensorielles. Ces pédipalpes servent uniquement d'organe sensoriel et restent à la surface de la peau lors d'une morsure de tique, sans y pénétrer. Chez les *Ixodidae*, les 4 articles sont peu mobiles entre eux et de taille inégale. Chaque espèce de tique a un rostre avec ses particularités en taille et forme (Figure 13).

Ixodes ricinus est longirostre (le rostre terminal est plus long que large).

Dermacentor et *Rhipicephalus* sont brévirostrés (rostre terminal plus large que long). La base du rostre (capitulum) est rectangulaire. Une tique longirostre sera plus difficile à enlever qu'une tique brévirostre car l'accrochage est plus solide.

Le tégument porte beaucoup d'organes sensoriels dont on ne connaît pas tout. Il y a les pores, les soies tactiles, les sensilles, qui peuvent avoir des fonctions sécrétrices ou bien mécanoréceptrices, informant des changements de pression sur le tégument.

2.2.2.2 ANATOMIE INTERNE DE LA TIQUE

Il existe très peu de différences entre l'anatomie interne des tiques molles et des tiques dures, et nous verrons les principaux organes internes communs aux deux types de tiques.

❖ Le système circulatoire

Il est très rudimentaire et se compose de lacunes, d'un vaisseau dorsal avec un renflement en guise de cœur. Un sinus propulse l'hémolymphe qui draine les éléments du métabolisme des tiques. L'hémolymphe contient les hémocytes, cellules du système immunitaire inné des tiques, représentant le principal mécanisme de défense immunitaire, en association à la production de peptides antimicrobiens.

❖ Le système respiratoire

Il existe uniquement chez les adultes et les nymphes. Mais certaines larves d'*Argasidae* possèdent un appareil respiratoire rudimentaire. Il est formé d'un réseau de trachées très ramifiées relié à de très fines trachéoles en contact avec les différents organes, et se termine par deux tubulures de plus grande taille, une droite et une gauche, donnant sur des stigmates situés latéralement sous la 4^{ème} paire de pattes, et s'ouvrant vers l'extérieur.

Chez les *Ixodidae*, les stigmates sont entourés d'une plaque stigmatique de forme et de taille variables, et se situent derrière les coxae 4.

❖ Le système nerveux

Il se compose d'une masse ganglionnaire blanche appelée ganglion cérébroïde ou synganglion, situé dans la partie antéro-ventrale de l'idiosome et il est traversé par l'œsophage. La partie pré-œsophagienne régit les pièces buccales et les yeux pour les tiques qui en ont, et comporte aussi un nerf pharyngien, un nerf stomacal et un nerf innervant l'organe de Haller. La partie post-œsophagienne se compose des ganglions des 4 paires de pattes. Le ganglion cérébroïde innerve les muscles et les organes sensoriels, et comporte aussi des cellules neurosécrétrices qui sécrètent des neuropeptides supposés régir l'ensemble des fonctions vitales (figure 14).

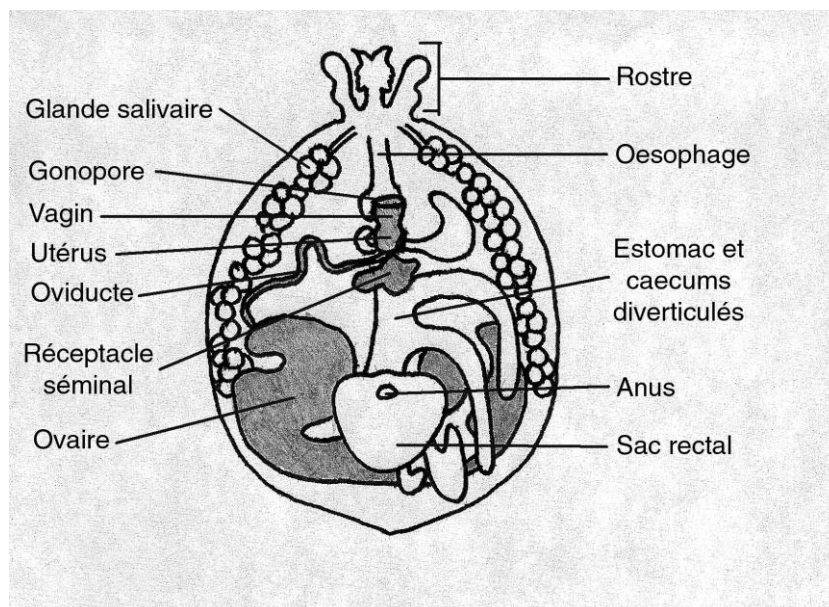


Figure 14 : Anatomie interne de la tique femelle [48]

❖ Le système reproducteur

Les tiques sont en grande majorité des arthropodes à reproduction sexuée obligatoire, et les appareils génitaux femelles et mâles chez les *Argasidae* et les *Ixodidae* sont assez similaires. Ils se développent au fur et à mesure des métamorphoses et atteignent leur taille définitive chez l'adulte.

La femelle possède un seul ovaire en forme de U chez les *Ixodidae*, qui va grossir lors du repas sanguin (Figure 14). Cet ovaire se poursuit par deux oviductes qui se rejoignent en un seul oviducte donnant sur le vagin (ou atrium) qui débouche sur l'orifice, ou pore génital.

Le mâle possède deux testicules tubulaires, fusionnés en partie chez les *Ixodidae*, se poursuivant avec une paire de canaux déférents, et un canal éjaculateur associé à un complexe de glandes accessoires.

L'accouplement se fait sur l'hôte ou dans l'environnement extérieur. Chez les *Ixodidae*, le mâle introduit son rostre dans le pore génital de la femelle, puis y dépose le spermatophore. La maturation des spermatozoïdes s'effectue après l'accouplement, à l'intérieur de la femelle. Les mâles fécondent en général plusieurs femelles. On pensait que les femelles ne s'accouplaient qu'une seule fois, or des études montrent qu'il existe une paternité multiple. Chez les tiques molles, l'accouplement se fait avant le repas, la localisation du partenaire étant facilitée par la sécrétion de phéromones, et la maturation du spermatophore pourrait commencer avant l'accouplement.

La quantité d'œufs lors de la ponte dépend de l'espèce et du volume de sang aspiré. Chez les *Ixodidae*, l'unique ponte peut aller jusqu'à 3000 œufs pour les petites espèces et jusqu'à 12000 pour les plus grandes. La ponte dure de 5 à 20 jours en fonction des espèces et les œufs forment une masse unique. Les femelles attrapent les œufs grâce à l'organe de Géné, qui s'évagine au niveau du capitulum. Pour empêcher leur déshydratation, les œufs sont enduits avec une substance protectrice excrétée par l'organe de Gédé et par les aires poreuses. La femelle dépose ses œufs devant elle en reculant.

❖ Les glandes salivaires

Elles se composent de deux glandes symétriques situées au fond de la cavité buccale latéralement (Figure 14). Elles sont constituées de grains, les acini, regroupés en formant une grappe. Les acini contiennent des granules de sécrétion et sont reliés entre eux par des canaux. Il y a 4 types d'acini, chacun ayant son propre rôle. La taille des glandes augmente au cours du repas sanguin.

Leur rôle est de sécréter des composants facilitant le prélèvement de sang (anticoagulants), tout en insensibilisant l'hôte au niveau de la piqûre (anti-immunitaires, anti-inflammatoires...). Elles excrètent aussi le ciment lors de la piqûre de la tique, celui-ci permettant une fixation très solide à l'hôte. Enfin, chez les *Ixodidae*, les glandes salivaires

sont impliquées dans l'évacuation de l'eau lors de la digestion du repas sanguin, c'est la transudation post-prandiale, lors de laquelle environ 2/3 de l'eau est réinjectée dans la plaie. Elles jouent alors un rôle osmorégulateur, permettant de maintenir une pression osmotique grâce au rejet de l'eau et des ions. Les glandes salivaires dégènèrent à la fin du repas de chaque stase.

❖ Le système digestif

Les tiques se nourrissent uniquement de sang, elles sont des hématophages stricts. Le système digestif se compose du pharynx, puis de l'œsophage, et de l'intestin moyen composé de caecum ou diverticules reliés à un estomac central (Figure 14). L'estomac est aussi relié à l'intestin postérieur considéré comme le sac rectal, qui débouche dans la partie terminale du tube digestif, le rectum. Il n'existe qu'un canal pour la salive et l'alimentation : en effet, l'aspiration du sang et la sécrétion de salive se font en alternance par le même canal.

L'intestin moyen occupe la totalité de la cavité coelomique, et la digestion du repas sanguin s'effectue au niveau intracellulaire dans cette partie de l'intestin. Il s'y produit une dégradation des protéines, de l'hémoglobine et des fragments cellulaires.

La quantité de sang absorbée est difficile à évaluer en raison de l'évacuation sous formes de gouttes. Les tiques molles ont une vitesse d'absorption constante tout le long du repas, alors que les tiques dures femelles adultes ont une 1^{ère} étape avec absorption lente où elles ne grossissent pas beaucoup, puis elles passent à la 2^{ème} étape d'absorption sanguine rapide, seulement après la fécondation (une substance sécrétée lors de la fécondation lèverait l'inhibition). A la fin du repas, la tique peut avoir multiplié son poids initial par 200. Après son détachement de l'hôte, la tique tombe à terre et poursuit sa digestion jusqu'à la ponte des œufs.

Le système excréteur comprend une paire de tubes de Malpighi qui collecte les produits nitrogenés rejetés par les différents organes, et qui est reliée à un sac rectal débouchant sur l'anus par lequel sont évacués les déchets transformés en cristaux de guanine.

Chez les *Ixodidae*, l'excrétion de l'eau à l'extérieur se fait par les cellules F du type III des acini des glandes salivaires [65,66].

2.2.3 LE CYCLE DE VIE D'IXODES RICINUS [68]

Les tiques possèdent 3 stases de développement au cours de leur vie, on dit qu'elle est trixène. Les femelles pondent des œufs au printemps, ces œufs éclosent puis deviennent des larves, qui vont trouver un petit mammifère pour prendre leur 1^{er} repas sanguin, puis se détachent et effectuent leur 1^{ère} métamorphose pour devenir des nymphes. Ces nymphes vont effectuer le 2^{ème} repas sanguin au printemps suivant sur des mammifères un peu plus gros, leur permettant de subir une 2^{ème} métamorphose pour se transformer en adulte mâle ou femelle.

Il existe différents types de cycles parasites chez les tiques, selon le nombre d'hôtes parasités et la nature des hôtes :

Type de cycle	Nombre de phase parasitaire	Espèces concernées
Polyphasique	Plus de 3 phases (plusieurs repas entre les stases)	<i>Argasidae</i> (tiques molles)
Triphasique ou trixène	3 phases (3 repas sur 3 hôtes différents)	Plus de 80% des <i>Ixodidae</i> (tiques dures)
Diphasique ou dixène	2 phases (larve et nymphe font leur repas sur le même hôte)	Quelques espèces de <i>Hyalomma</i> et <i>Rhipicephalus</i>
Monophasique ou Monoxène	1 seule phase (repas sur 1 seul parasite pour les 3 stades sans retour au sol)	Les 5 espèces de <i>Boophilus</i> , les 2 <i>Anocentor</i> , les 3 <i>Magaropus</i> , et <i>Hyalomma detritum scupense</i>

Tableau 1 : Les différents types de cycles parasites chez les tiques

Les tiques impliquées dans la transmission de la BL sont des tiques dures du genre, *Ixodes*. Ce sont des tiques de petite taille, les femelles étant de taille légèrement supérieure à celle des

mâles. Quand elles ne sont pas gorgées de sang, les tiques présentent une couleur orangée avec un petit écusson noir dorsal, le scutum (Figure 15).



Figure 15 : *Ixodes ricinus* : Larve, nymphe, femelle adulte et mâle adulte (Stanek et al.)

Les tiques femelles du genre *Ixodes* effectuent leurs 3 repas sur 3 hôtes successifs, c'est ce que l'on appelle la phase parasitaire. Entre ces différents repas, elles subissent deux métamorphoses, c'est ce que l'on appelle la phase « libre » [68]. Par contre les mâles ne se gorgent pas. Chaque phase de transformation dure à peu près 1 mois. La durée du cycle biologique est très variable selon les espèces et les conditions environnementales.

Chez les tiques exophiles, le profil d'activité en fonction des saisons est différent pour chaque espèce et stase. Par exemple, les *I. ricinus* nymphes et adultes auront un pic d'activité bimodal, au printemps et en automne, alors que celui des larves se situera plutôt en automne, elles ont une activité unimodale. Mais ces périodes d'activité peuvent varier au sein d'une même espèce, en fonction des régions, de la flore, de la présence des hôtes, et des conditions climatiques, c'est ce que l'on appelle les facteurs abiotiques. En effet, Les périodes de développement ou stases peuvent aller de plusieurs semaines à plusieurs mois et peuvent être rallongées par les périodes de diapauses.

Il existe deux types de diapause :

- La diapause morphogénique ou développementale : il s'agit d'un arrêt du développement de la tique lorsque les conditions n'y sont pas favorables. C'est le

temps nécessaire aux métamorphoses en nymphes et adultes, à l'ovogénèse, et à l'embryogénèse. L'incubation des œufs est de 4 à 28 jours en général, mais cela dépend des espèces et de la température ambiante, tout comme pour l'embryogénèse qui peut aller de quelques semaines si elle se produit en zone tempérée l'été, à plusieurs mois en hiver, alors que dans les zones tropicales, elle n'est que de quelques jours.

- La diapause comportementale : c'est une période de quiescence qui se produit lorsque les tiques ne sont pas alimentées. Les tiques ne recherchent plus d'hôte car les conditions n'y sont pas favorables, par exemple, lors des périodes de forte chaleur ou de grand froid dans les zones tempérées, ou pendant les périodes sèches en zone tropicale. Pendant ces périodes difficiles, chaque stase présente un taux de mortalité élevé. Pour *I. ricinus* par exemple, une ponte de 2000 œufs ne donnera en moyenne que 10 nymphes puis 2 tiques adultes, même si cela varie en fonction des années. Dans ces conditions défavorables, les tiques vont alors rester abritées dans des endroits protégés en attendant que les conditions d'hygrométrie et de température s'améliorent. La photopériode (rapport durée jour/nuit) est aussi un facteur important dans la durée de quiescence.

Ces diapauses peuvent être la cause d'un décalage du pic d'activité saisonnière traditionnelle des tiques.

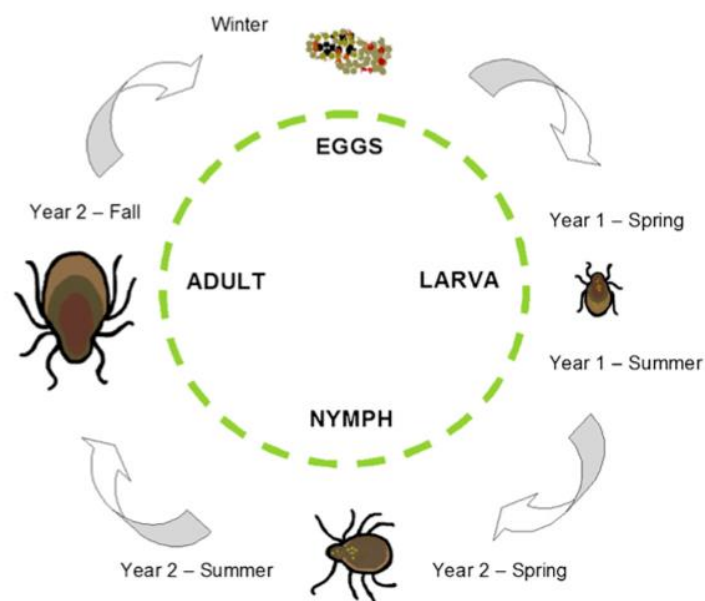


Figure 16 : Cycle de vie des tiques du genre *Ixodes* [49]

Caractéristiques du cycle d'*I. ricinus* :

Le cycle de vie d'*I. ricinus* est long et dure environ 2 à 3 ans dans la nature, mais peut aller jusqu'à 6 ans (Figure 16). Les larves se nourrissent pendant une période de 3 à 5 jours, en général sur de petits rongeurs et oiseaux (mais elles ont déjà été observées sur des hôtes de grande taille) grâce à la « chasse à l'affût », et se déplacent peu. Leur taille est d'environ 0,8 à 0,9 mm. Les nymphes se nourrissent en 3 à 5 jours aussi et ont tendance à le faire sur des mammifères de taille moyenne, leur taille est d'environ 1,4 à 1,6 mm. Les adultes ont un tropisme pour les grands mammifères sauvages et domestiques (Equidés, Suidés, Bovidés, Capridés, Ovidés), leur taille est de 4 mm environ et leur poids de 20 à 80 mg pour les femelles à jeun. Lors de son gorgement, la tique qui était plate devient ovoïde, pouvant atteindre jusqu'à 10 fois sa taille de départ, et peser jusqu'à 450 mg.

2.2.3.1 Préférences trophiques d'*Ixodes ricinus*

❖ *Ixodes ricinus* : une tique télotrope

Les préférences trophiques des tiques sont l'attraction ou non d'une tique pour certains hôtes vertébrés. Les *Ixodidae* sont peu exigeantes en matière d'hôte.

On distingue 2 types de cycle en matière de choix de l'hôte :

- le cycle monotrope (= monoxène) : la tique ne se nourrit que sur une seule espèce d'hôte pendant toute sa vie, il s'agit d'une association spécifique.
- le cycle télotrope (= hétéroxène) : la tique se gorge sur plusieurs hôtes, différents selon les stases.

Ixodes ricinus est une tique télotrope, ce qui permet à *B. burgdorferi* si d'infecter un grand nombre de mammifères. En effet, un grand nombre de vertébrés joue le rôle d'hôtes pour *I. ricinus* tels que, les micro-mammifères, le bétail, les oiseaux, les reptiles.

Ces préférences dépendent en général de la stase, par exemple les larves ont un spectre d'hôtes très polyvalent et donc un choix plus large que les autres stases. Même si certains

hôtes restent préférentiels, cette ubiquité permet à la tique de poursuivre son cycle si l'hôte recherché n'est pas à proximité.

La sensibilité d'*I. ricinus* à la dessiccation influence la hauteur que les stases peuvent atteindre sur la végétation, ce qui peut induire une rencontre avec différents type d'hôtes.

La taille de l'hypostome et l'épaisseur de peau que les larves sont capables de traverser (une peau plutôt fine) sont également des éléments qui influencent le choix de l'hôte.

Enfin, le fait qu'un hôte soit déjà infesté de tiques qui émettent des phéromones peut favoriser le choix des tiques pour cet hôte [45, 63, 66].

Les larves et les nymphes se nourrissent sur des hôtes de petite ou moyenne taille alors que les adultes préfèrent des hôtes de taille plus imposante. Les oiseaux migrateurs semblent jouer un rôle important dans la dissémination des *Borrelia* sur de grandes distances.

Les hôtes sont importants car ils assurent la survie des populations de tiques et donc celle de *B. burgdorferi* sl. L'abondance d'hôtes adaptés aux adultes d'*I. ricinus* tels que les cerfs aux Etats Unis est un facteur clé dans le maintien des tiques, et cela a un impact direct sur la densité des tiques en zone endémique de BL. L'existence d'hôtes réservoirs assure également le maintien des populations de tiques.

Plusieurs espèces sont identifiées comme réservoirs (Figure 17). Les plus importants sont les petits rongeurs tels que le mulot à collier (*Apodemus flavicollis*), le mulot sylvestre (*A. sylvaticus*), le mulot rayé (*A. agrarius*), et le campagnol roussâtre (*Clethrionomys glareolus*) pour plusieurs raisons : ils ont une densité élevée en zone boisée, ils présentent un taux élevé d'infestation par les larves, leur pouvoir infectieux lors d'un repas sanguin est élevé, et ils sont porteurs de *Borrelia* même lors de leur hibernation et souvent toute leur vie. De plus grands rongeurs comme les écureuils (*Sciurus vulgaris*, *S. carolinensis*) et des rongeurs nocturnes comme le loir gris (*Myoxus glis*) ou le Lérot commun (*Eliomys quercinus*) sont aussi impliqués. Des insectivores comme les musaraignes (*Sorex neomys*) et les hérissons (*Erinallus europaeus*) contribuent également au maintien d'*I. ricinus*. Et enfin, certains lagomorphes y participent aussi comme le lièvre (*Lepus europaeus*).

Mais les types d'hôtes réservoirs varient en fonctions des zones d'endémie et dans certaines zones urbaines, les hérissons et les rats (*Rattus rattus*, *R. norvegicus*) ont la capacité d'être de meilleurs réservoirs que les espèces citées précédemment.

Les oiseaux n'ont pas fait l'objet d'autant d'études que les mammifères mais certains sont des hôtes réservoirs connus comme les merles (*Turdus merula*) et les faisans (*Phasianus colchicus*) [63,69].

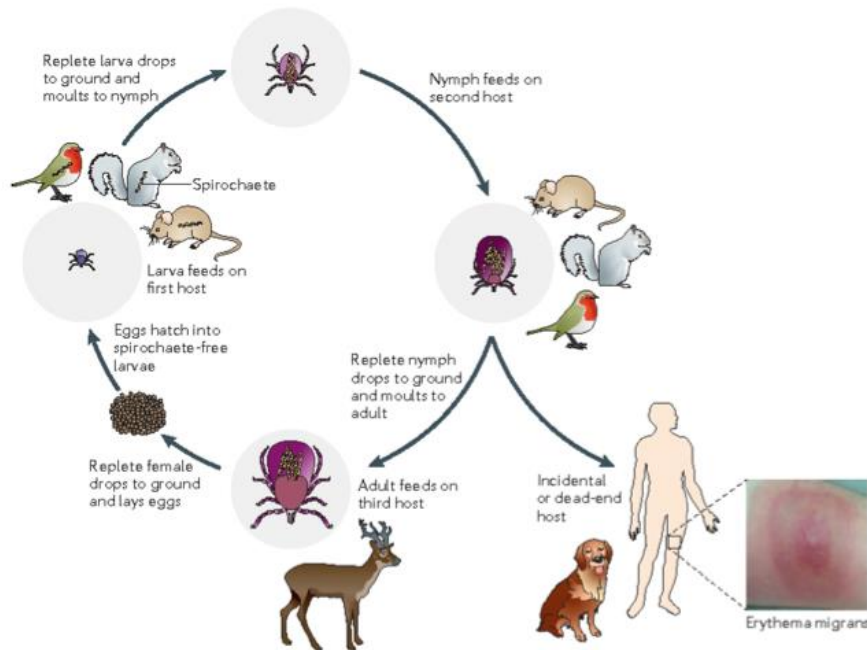


Figure 17 : Le cycle enzootique de *B. burgdorferi* s.l (Radolf *et al.*)

❖ Association tique-pathogène :

La distribution et la fréquence des espèces de *B. burgdorferi* s.l en Europe dans les zones d'endémie, varie avec le temps. Dans certaines régions endémiques d'Europe, au moins 6 espèces différentes de *Borrelia* peuvent circuler en même temps, et à certains endroits, des infections par plusieurs espèces de *Borrelia* chez une même tique ont déjà été observées.

L'association *B. garinii* + *B. valaisiana* constitue la majorité des infections à espèces multiples, suivie par les infections à *B. garinii* + *B. afzelli*. De telles infections sont moins fréquentes que les infections par une espèce unique et sont souvent détectées par PCR. Environ 13% des tiques *I. ricinus* infectées sont concernées par ces infections multiples en Europe. Ce phénomène peut résulter d'un repas sur un hôte infecté par plusieurs espèces, ou d'une tique infectée se nourrissant simultanément avec une autre tique infectée et échangeant les *Borrelia* par co-alimentation. De plus, les tiques peuvent acquérir plusieurs espèces à

travers leurs 3 repas sanguins successifs sur divers hôtes infectés, en maintenant l'infection pendant les 3 stases [45]. Il n'y a pas de transmission transovarienne de la bactérie chez les tiques. Donc chaque génération de tique doit acquérir la bactérie de novo pour être infectée.

❖ Spécificité hôte-pathogène :

Il est intéressant de constater qu'il existe une spécificité d'un hôte ou plusieurs hôtes pour une espèce pathogène particulière, et certaines espèces ne pourront infecter qu'un seul type d'hôtes (Figure 18). Concernant *B. burgdorferi* sl en Europe, les associations spécifiques sont les suivantes [63,69] :

- *B. afzelli* : infecte les petits rongeurs comme la souris *Apodemus* ou le rat *Clethrionomys*
- *B. burgdorferi* ss : infecte les petits mammifères comme les écureuils, ainsi que les oiseaux
- *B. garinii* : peut infecter les oiseaux (sauf *B. garinii* sérotype 4 = *B. bavariensis* qui infecte les souris *Apodemus*)
- *B. valaisiana* : ne peut infecter que les oiseaux
- *B. spielmanii* : peut infecter le lérot commun (*E. quercinus*)
- *B. lusitaniae* : infecte les lézards des sables et le lézard commun

Les grands mammifères comme le cerf (*Capreolus capreolus*, *Cervus elaphus*, *Dama dama*) et l'élan (*Alces alces*) ne jouent apparemment pas le rôle de réservoir de *B. burgdorferi* sl mais ils jouent un rôle très important dans la reproduction de la tique et lui permettent de terminer son cycle.

Cette spécificité des espèces de Borrelia pour leur hôte serait directement en lien avec l'action du système du complément de l'hôte, qui entrainerait une sélection des espèces de bactéries lors de la colonisation [69].

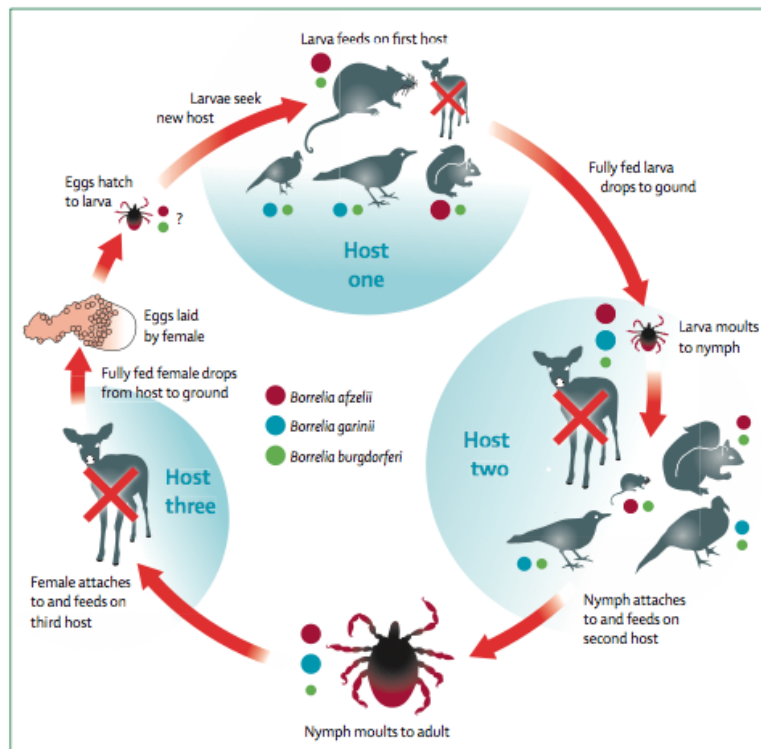


Figure 18 : Cycle infectieux de *B. burgdorferi* s.l en Europe (Stanek)

Les 3 stades d'*Ixodes* peuvent se nourrir sur l'homme mais les nymphes sont responsables de la plupart des cas de transmission à l'homme sans doute parce qu'elle se voit moins que les autres stades [65,66].

Le plus souvent, la contamination de l'homme a lieu de fin mai à fin septembre coïncidant avec l'activité des nymphes. On ne sait pas si un homme infecté peut transmettre la bactérie à des larves qui se nourriraient sur lui. L'homme est considéré comme une fin de vie pour la bactérie et ne participe pas à son cycle enzootique. Le chien est probablement un hôte accidentel et ne participe pas au cycle de la bactérie.

2.2.3.2 Répartition géographique du complexe *Ixodes ricinus* [70]

Quatre espèces de tiques du genre *Ixodes* peuvent être impliquées dans la transmission de *B. burgdorferi* s.l. Ces quatre espèces sont regroupées sous le nom de complexe d'espèce *I.*

ricinus, car elles ont de nombreux points communs très importants au niveau biologique et écologique [63].

I. scapularis ou « tique à pattes noires » en Amérique de l'est, *I. pacificus* au Nord-Ouest de l'Amérique (Figure 19). *I. scapularis* reste tout de même le principal vecteur de *B. burgdorferi* ss en Amérique du Nord (États-Unis et Canada). Les zones de la côte Est avaient été converties en terres agricoles à la fin du IX^{ème} siècle chassant les cerfs de leur habitat pour entraîner leur quasi-extinction. Mais ces zones ont été transformées en logements urbains après la seconde guerre mondiale, avec une nouvelle croissance de la forêt à proximité des habitations due à l'absence d'agriculture. Les cerfs restants ont alors retrouvé leur habitat naturel et se sont démultipliés pour atteindre les 17 millions de cerfs en 1997. *I. scapularis*, dont le cerf est un des hôtes principaux, a également retrouvé en grande partie son aire de répartition, proche des habitations, entraînant un contact croissant avec les humains. Cela a grandement contribué à alimenter l'épidémie au cours des 30 dernières années.

En Europe, *Ixodes ricinus* ou « tique du mouton », est le vecteur majeur de la BL. L'exposition à cette tique peut être plus fréquente dans les lieux de loisir que dans les zones résidentielles. Le taux de tiques infestées par *Borrelia* en France est de l'ordre de 10 à 20 % [50].

La « tique de taïga » (nommée ainsi en raison des forêts de conifères peuplant l'Europe septentrionale et la Sibérie principalement) ou *I. persulcatus*, est quant à elle, le principal vecteur de la BL en Europe centrale, Russie et en Asie [69].

Plus récemment, *I. inopinatus*, auparavant confondue avec *I. ricinus*, est présente sur le pourtour méditerranéen en zone sèche comme l'Espagne, le Portugal, le Maroc et l'Algérie. Elle se différencie d'*I. ricinus* par la taille et les ponctuations présentes sur le scutum, mais fait partie du complexe d'espèces *I. ricinus* [71].

Les larves de tiques n'appartenant pas au genre *Ixodes* peuvent acquérir des *Borrelia* au cours d'un repas sanguin, mais la bactérie ne survit pas chez la larve ou n'est pas transmise au cours des mues suivantes.

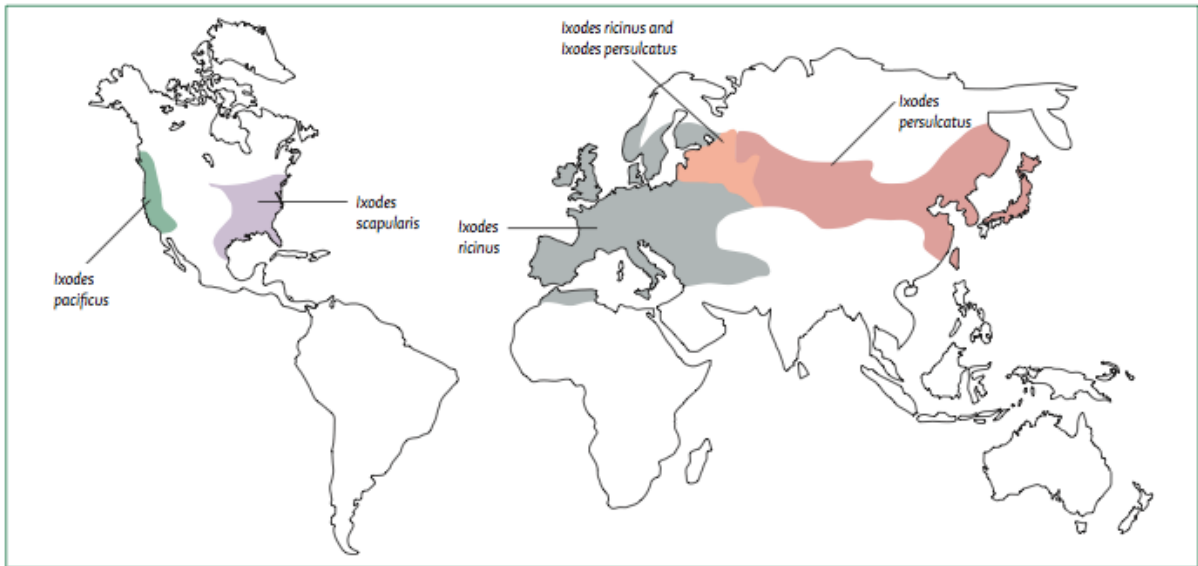


Figure 19 : Distribution géographique des espèces de tiques impliquées dans la transmission de la BL (Stanek)

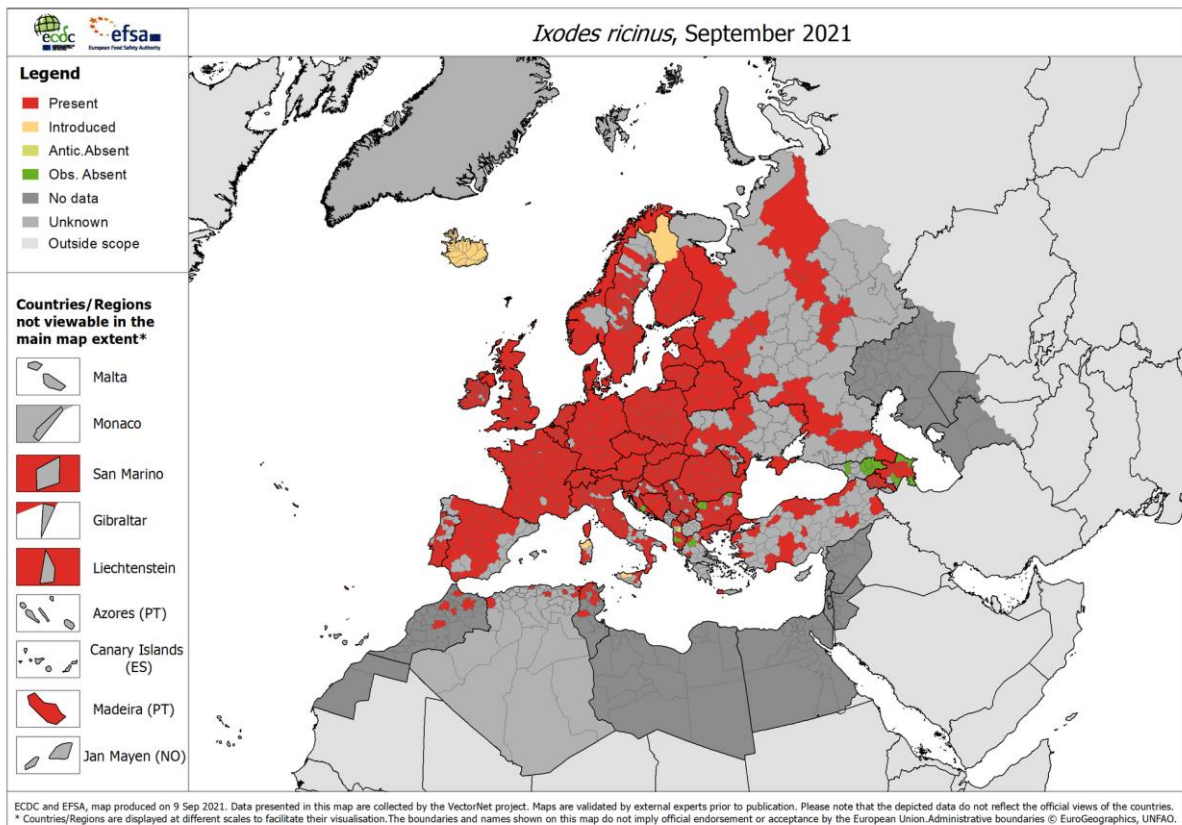


Figure 20 : Répartition géographique actuelle connue d'*I. ricinus* en septembre 2021

3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE

Durant la transmission et la dissémination chez l'hôte, les *Borrelia* doivent contourner de nombreux mécanismes de défense du système immunitaire de l'hôte. Pour échapper au système immunitaire plusieurs stratégies sont possibles pour les bactéries, des variations antigéniques, un isolement physique et une suppression immunitaire active. Cette suppression immunitaire repose en grande partie sur l'inhibition du complément [51].

3.1 LA TRANSMISSION DE LA BACTERIE A L'HOTE

3.1.1 DYNAMIQUE DE LA TRANSMISSION

Lorsqu'une tique infectée du genre *Ixodes* mord un hôte vertébré, la transmission des *Borrelia* ne se fait pas immédiatement, et l'efficacité de la transmission dépend de la durée du repas sanguin. La salive de la tique est riche en substances pharmaco- et immunologiquement actives ce qui permet une transmission efficace des bactéries responsables de la BL.

Chez la tique à jeun, les spirochètes sont fixés au niveau de l'intestin moyen. Le repas sanguin va induire une augmentation de la température, une diminution du PH et une augmentation du nombre des bactéries (environ 100000 bactéries/tique) associés à une modification profonde du transcriptome et des protéines de surface [51]. Une fois le repas de la tique commencé, on observe une migration des *Borrelia* au niveau de l'hémolymph, et au bout de 3 jours de repas, elle est détectée dans les glandes salivaires. En théorie, la transmission n'est pas efficace si le repas sanguin est inférieur à 48h, mais on retrouve tout de même des cas de transmission avec une durée de repas inférieure [41]. L'homogénat des glandes salivaires dérivé du repas de la nymphe devient réellement infectieux après 60h de repas, le taux de bactérie est alors suffisant pour une inoculation efficace à l'hôte vertébré [53].

3.1.2 MODIFICATION PHENOTYPIQUE DE *BORRELIA* LORS DE LA TRANSMISSION

Cette migration vers les glandes salivaires est accompagnée d'un changement phénotypique à la surface des *Borrelia* [54].

En effet, chez la tique *Ixodes* à jeun, les spirochètes situés dans l'intestin expriment à leur surface OspA, qui est alors régulée à la hausse et permet une fixation à l'intestin de la tique grâce à TROSPA (Figure 21). Peu après le début du gorgement de la tique sur l'hôte réservoir, la bactérie diminue sa production d'OspA et la tique diminue sa production de TROSPA. La diminution synchronisée de ces deux protéines permet le détachement des *Borrelia* des cellules intestinales.

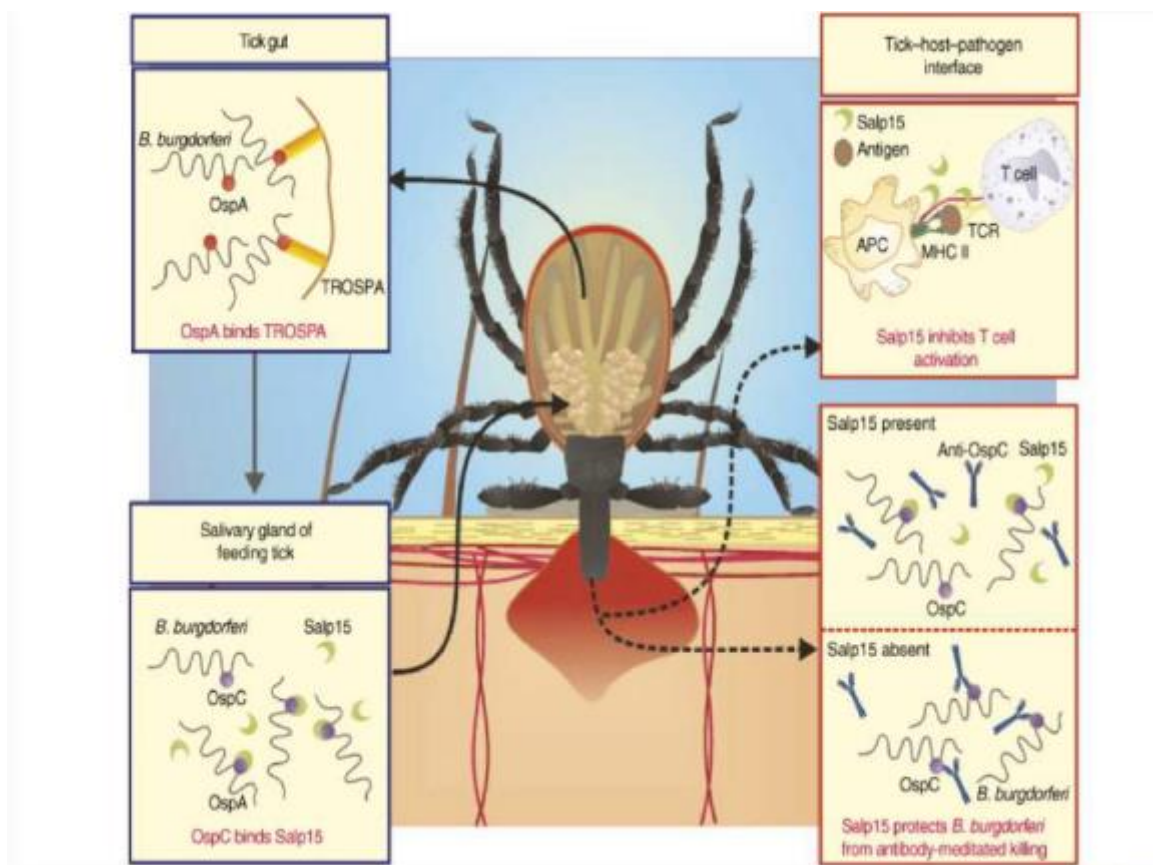


Figure 21 : modification phénotypique de *Borrelia* lors de l'interface hôte-pathogène [55]

Au cours du repas, si la synthèse d'OspA est réprimée, celle d'OspC est au contraire fortement augmentée, principalement lors de la migration des *Borrelia* jusqu'aux glandes salivaires (Figure 21). Durant la phase de transmission de la bactérie à l'hôte réservoir, OspC

continue à être exprimée de manière significative [53]. La proportion de spirochètes exprimant OspC la plus élevée se situe 48h après le début du repas sanguin.

Pal *et al.* ont démontré que OspC faciliterait l'invasion bactérienne en se liant à certains récepteurs des glandes salivaires [57]. De leur côté, Grimm *et al.* n'ont pas constaté que OspC était nécessaire à la migration des spirochètes du tube digestif vers les glandes salivaires, mais ils ont conclu que OspC était absolument nécessaire à la transmission de l'infection chez la souris et à sa colonisation au stade précoce [58].

De plus, même si la protéine de surface OspC n'intervient pas directement dans la migration des *Borrelia* à travers la tique, elle joue un rôle important grâce à son domaine de liaison pour le plasminogène présent dans le sang de l'hôte vertébré ingéré par la tique. Le plasminogène est alors transformé en plasmine par l'activateur du plasminogène. La plasmine est capable d'induire la protéolyse de différentes barrières tissulaires comme les membranes basales et la MEC, afin d'envahir le vecteur ainsi que l'hôte définitif [59].

Enfin, Ramamoorthi *et al.* ont constaté une forte augmentation de la transcription du gène codant pour Salp15 au niveau des glandes salivaires des tiques infectées par *Borrelia*, bien que cette augmentation soit plus modeste que celle d'OspC [60]. La protéine Salp15 se lie à OspC et protège les spirochètes des phénomènes de destruction médiés par les anticorps au début de l'infection au niveau de la peau [43, 47] (Figure 21).

3.2 LA COLONISATION DE L'HOTE

3.2.1 INITIATION DE L'INFECTION

L'initiation de l'infection chez l'hôte vertébré se caractérise par une régulation à la hausse d'un ensemble de gènes qui vont permettre à la bactérie de s'adapter à son nouvel hôte, d'échapper au système immunitaire et de se disséminer à partir du site d'inoculation au niveau de la peau vers des sites secondaires tels que les articulations, le cœur, le système nerveux central et périphérique.

Outre la protéine Salp15 qui s'associe à OspC, d'autres protéines dans la salive de la tique facilitent la survie des *Borrelia* et son échappement au système immunitaire de l'hôte. Les protéines ISL929 et ISL1373 régulent à la baisse la production de CD18 et inhibent la

production d'oxygène au niveau de la morsure de la tique. Les protéines de la salive de la tique inhibent la production de défensines et de chimiokines qui sont des molécules impliquées dans l'attraction des cellules de l'immunité [51]. Cette inhibition localisée de l'infiltrat cellulaire pourrait permettre aux bactéries de se multiplier localement avant leur dissémination vers le reste de l'organisme.

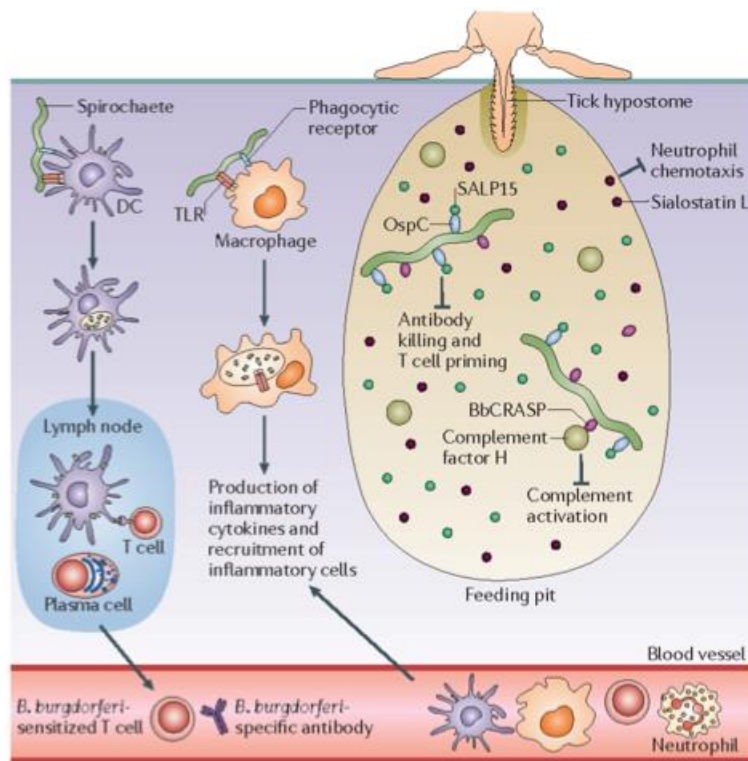


Figure 22 : L'interface tique/mammifère [61]

3.2.2 FIXATION A LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (MEC) ET AUX CELLULES HOTES

Après un délai allant jusqu'à 2 jours de multiplication au niveau du site de la morsure de la tique, les *Borrelia* disséminent vers les tissus éloignés grâce aux artérioles. Ce passage de la circulation sanguine vers les tissus implique l'ancrage et l'adhésion à l'endothélium vasculaire, suivi d'une extravasation. Pour permettre cet ancrage, la bactérie exprime une variété d'adhésines qui agissent en se fixant à divers récepteurs des composants de la MEC incluant le collagène de type I, la fibronectine et la décorine.

Plusieurs adhésines sont capables de se lier à la fibronectine (Fn) qui joue un rôle majeur dans l'adhésion des cellules, leur croissance, leur migration, et leur différenciation. La lipoprotéine bactérienne la mieux caractérisée comme ligand de la Fn est BBK32, exprimée lors du gorgement de la tique et chez l'hôte mammifère [62]. Une délétion de BBK32 diminue l'infectivité de la bactérie et augmente l'ID50 (la dose infectieuse infectant 50% de la population) d'environ 15 fois chez la souris, mais à une dose microbienne plus élevée, elle n'atténue pas significativement la virulence de la bactérie [63]. La complémentation d'une souche de Bb non infectieuse par le gène *bbk32* sous le contrôle du promoteur de *ospC* augmente ses interactions avec la paroi vasculaire [64]. De même des expériences de mutagenèse de *bbk32* chez des souches pathogènes ont montré le rôle de la protéine BBK32 dans la liaison de la bactérie à la Fn et son interaction avec la paroi vasculaire [64].

D'autres protéines comme RevA et RevB synthétisées respectivement sur les gènes *bbM27/bbp27* et *bbC10* ou BB0347 ont été décrites comme des ligands de la Fn mais elles ne sont pas capables de restaurer les interactions vasculaires chez une souche non pathogène de Bb, dénotant la présence d'une autre protéine, à ce jour inconnue, qui possède cette propriété de même que BBK32 [64].

La protéine CspA aussi connue sous le nom de CRASP-1 liant le facteur H et jouant un rôle primordial dans la résistance de *Borrelia* au complément, possède de multiples fonctions et partenaires de liaisons. De récents travaux de Hallstrom *et al.* ont démontré que CspA se lie à la Fn in vitro aussi bien qu'à d'autres protéines telles que la BMP2 (bone morphogenic protein 2), le plasminogène, les collagènes I, II, IV et la laminine [65]. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider les rôles multiples de CRASP-1 dans la pathogénie. CspZ (CRASP-2), une autre protéine liant le facteur H lie également la fibronectine et la laminine in vitro.

D'autres lipoprotéines comme *dbpA* et *dbpB* peuvent se fixer à la décorine. La décorine, protéoglycane et composant du tissu conjonctif, se lie au collagène de type I et à la Fn, et joue un rôle dans l'assemblage de la MEC. Elle interagit aussi avec le récepteur du facteur de croissance épidermique et joue un rôle dans la différenciation et l'inflammation. Les mutants déficients en décorine restent infectés par *Borrelia*, cependant la concentration de bactérie retrouvée au niveau des articulations est plus faible que chez les souris de type sauvage, et les arthrites induites sont moins sévères [66]. De plus, bactéries déficientes en *dbpA* et B seront

moins aptes à coloniser les tissus et à induire une infection persistante. Ces données montrent que les interactions avec la décorine sont d'une grande importance dans la dissémination de l'infection chez l'hôte.

Borrelia peut également se lier à la laminine. La laminine est une glycoprotéine composée de 3 sous-unités α , β et γ assemblées en un hétérotrimère. L'attachement à la laminine peut se faire grâce aux quatre protéines BmpA, BmpB, BmpC, et BmpD. BmpD a été décrite in vitro pour son adhérence à l'endothélium vasculaire. Deux membres de cette famille de protéines contribueraient au développement de l'arthrite chronique chez la souris [66]. D'autres protéines permettent aussi cet attachement, tels que ErpX.

L'attachement des *Borrelia* se fait aussi par une liaison aux intégrines, qui sont des molécules hétérodimériques transmembranaires bidirectionnelles retrouvées à la surface de toutes les cellules mammifères à l'exception des érythrocytes, et sont impliquées dans les échanges entre cellules et entre cellules-MEC. Elles sont composées de deux sous-unités α et β , servent de ligands à la MEC, et de partenaires à de nombreuses protéines multiadhésives incluant la fibronectine, la laminine, et le collagène. *Borrelia burgdorferi* lie l'intégrine $\alpha 1\beta 3$ grâce à la protéine de surface p66. Cette protéine p66 jouerait un rôle dans la diminution de la réponse immunitaire des cellules endothéliales, ce qui affecterait la capacité de l'endothélium à se défendre contre la menace bactérienne [67].

Borrelia burgdorferi est capable de lier plusieurs protéoglycanes (PGs) et glycosaminoglycanes, tels que la chondroïtine sulfate, le dermatane sulfate, la kératine sulfate, l'héparine et l'héparine sulfate. La bactérie se fixe à ces PGs grâce à plusieurs protéines telles que les DbpA, DbpB, Bgp (glycosaminoglycan-binding protein) et BBK32.

Il peut exister 3 types d'interactions entre la paroi vasculaire et *B. burgdorferi*. L'attachement transitoire, le trainage et l'adhésion stationnaire (Figure 23). Les 2 premiers types d'interaction correspondent à un contact membrane/bactérie très court, la bactérie étant entraînée par le flux vasculaire. L'adhésion stationnaire est la phase qui précède la transmigration des bactéries. Durant cette phase la bactérie est à l'arrêt complet (environ 10 min).

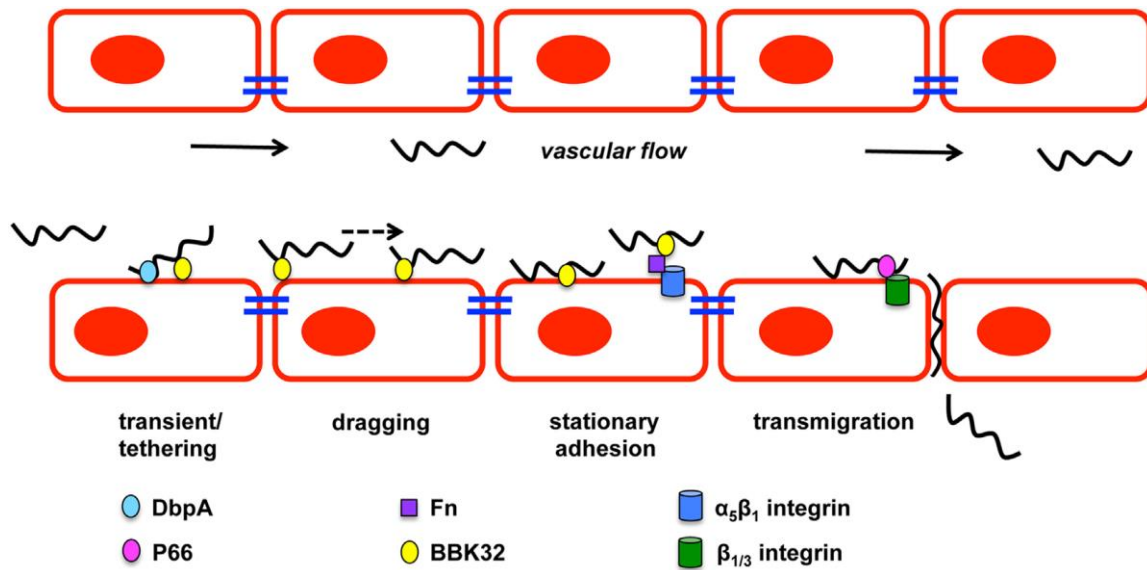


Figure 23 : Interactions de *B. burgdorferi* avec la paroi vasculaire et transmigration [64]

3.2.3 DISSEMINATION DE LA BACTERIE

Les *Borrelia* sont des bactéries qui contrairement à d'autres, ne sécrètent pas de protéases pour permettre leur dissémination. Pour pallier l'absence de ces protéases nécessaires à leur migration à travers les tissus, les *Borrelia* ont la possibilité de se lier au plasminogène de l'hôte vertébré présent dans le sérum et les fluides extracellulaires, grâce à différents composants de leur membrane externe. Le plasminogène est un zymogène inactif, enzyme-clé du système de la fibrinolyse, qui se transforme en plasmine (sérine protéase) active grâce à des activateurs physiologiques tels que Upa (urokinase plasminogen activator) ou Tpa (tissue plasminogen activator). Une fois activée, le rôle principal de la plasmine est de dégrader les thrombus contenant de la fibrine, mais elle peut aussi dégrader les composants de la MEC et faciliter le mouvement à travers les monocouches de cellules endothéliales. Les *Borrelia* peuvent se lier au plasminogène ou à la plasmine. Le plasminogène lié à la surface bactérienne peut être converti en plasmine par des molécules activatrices de l'hôte, il est alors protégé de l'inactivation par les $\alpha 1$ - et $\alpha 2$ -antiplasmine [51]. Les *Borrelia* recouvertes de plasmine peuvent dégrader la fibronectine, traverser l'endothélium et activer les métalloprotéases MMP-9 et MMP-1. Les MMPs sont impliquées dans la destruction des tissus de l'hôte dans certaines maladies inflammatoires permettant le passage des bactéries à travers les membranes. Les souris déficientes en plasminogène montrent une bactériémie diminuée, prouvant ainsi que l'acquisition de ce zymogène est très importante pour une

diffusion efficace des *Borrelia*. Les *Borrelia* possèdent plusieurs protéines de liaisons au plasminogène telles que OspA, OspC, ErpA, ErpC, ErpA/C/P, CspA, CspZ, BBA70, et l'énolase.

L'énolase (BB0337) est une enzyme glycolytique hautement conservée qui est habituellement cytosolique, cependant, elle peut être retrouvée à la surface d'une variété de cellules eucaryotes et de cellules bactériennes, sur lesquelles elle fonctionne comme récepteur du plasminogène qui est alors converti en plasmine active par uPA dont l'expression et la sécrétion peuvent être induites par les *Borrelia*. Les bactéries induisent également l'expression du récepteur de uPA (CD87) sur différents types de cellules incluant les monocytes [51]. Chez la tique, l'énolase est exprimée de manière variable avec une expression assez élevée chez les nymphes gorgées et non gorgées. Chez la souris, le taux d'expression le plus élevé de l'énolase se situe dans les articulations et le cœur à J28 après l'infection, alors que dans la peau, son expression disparaît à J28 [67].

La protéine considérée comme la plus importante dans la liaison au plasminogène est OspC.

Récemment, une nouvelle protéine de liaison au plasminogène a été décrite, il s'agit de BBA70, située sur la surface externe des *Borrelia*. Cette interaction est médiée par les résidus de lysine situés sur la partie C-terminale de BBA70. Dans ce contexte, le plasminogène est converti en plasmine active par un activateur du plasminogène de type urokinase, et elle est capable de dégrader le fibrinogène. Autre fait intéressant, la plasmine liée à BBA70 est capable de dégrader les protéines centrales du complément C3b et C5 [68].

3.3 LES *BORRELIA* DANS LA CIRCULATION SANGUINE : REPOSE IMMUNITAIRE DE L'HOTE

3.3.1 LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE

La réponse immunitaire (RI) innée des mammifères est une réaction immédiate à un stimulus, qui peut être un pathogène envahissant. Cette réponse constitue la première ligne de défense, et sert à contrôler la menace jusqu'à ce que le développement d'une réponse immunitaire

adaptative soit instauré. Les composants de la réponse immunitaire innée comprennent le système du complément ainsi que les leucocytes spécialisés.

Les espèces de *Borrelia* responsables de la maladie de Lyme exposent à leur surface une variété de modèles moléculaires associés au pathogène (PAMPs = pathogen-associated molecular patterns) constituée principalement des lipoprotéines de surface, qui sont reconnues par des récepteurs de reconnaissance de forme (PRRs = pattern recognition receptors) tels que les récepteurs Toll-like (TLRs = Toll-like receptors). *B. burgdorferi* contient une forte proportion de lipoprotéines bien caractérisées, comprenant OspA et OspC, possédant des propriétés immunostimulantes conférées par la modification du tripalmitoyl-S-glycéril-cystéine (Pam3Cys), et qui sont reconnues principalement par TLR2. La reconnaissance de ces lipoprotéines modifiées par TLR2 stimule la translocation nucléaire de NF- κ B (facteur nucléaire κ B), ce qui entraîne la production de cytokines dépendantes de NF- κ B comme les TNF (tumor necrosis factor), IL-6, IL-8, et des facteurs d'adhérence tels que la E-selectine (molécule d'adhésion vasculaire 1 et intracellulaire 1) par des lignées cellulaires ou des monocouches endothéliales humaines. De plus, on observe chez les souris déficitaires en TLR2, une augmentation des charges bactériennes, par conséquent, l'activation de TLR2 par les lipoprotéines de surface est considérée comme la principale voie responsable de l'expression des cytokines induites par *Borrelia*, et l'induction de l'immunité innée.

Cependant, l'existence d'un mécanisme indépendant de TLR2 mais dépendant de MyD88 (un adaptateur requis dans la signalisation via TLR2 et plusieurs autres récepteurs) a été démontrée par observation de souris déficitaires en MyD88. En effet, ces souris présentaient des charges de spirochètes encore plus élevées, ce qui suggère que plusieurs voies de signalisation réagiraient aux Ag de Bb, et que d'une modification phénotypique de ces cellules résulterait une mauvaise reconnaissance de Bb par les cellules phagocytaires et les cellules présentatrices d'Ag.

La production maximale de cytokines par les cellules de l'immunité innée nécessite une signalisation à l'intérieur du compartiment endolysosomal suite à la phagocytose et à la dégradation des spirochètes. En plus de contribuer à la production de cytokines dépendantes de NF- κ B, l'activation des voies endosomales de signalisation dépendantes de TLR par des acides nucléiques bactériens est essentielle pour la production des INF de type I (interféron α et interféron β) par les cellules dendritiques humaines et les monocytes. Les TLR7 et TLR8 reconnaissent l'ARN de Bb et TLR9 est un récepteur établi pour les motifs CpG non méthylés de l'ADN bactérien. Bb induit l'expression de l'INF- α par les cellules dendritiques humaines

par le biais de TLR7 et TLR9, alors que l'expression d'INF- β se fait par les monocytes et elle est médiée par TLR8.

Une interaction entre les PRRs a été étudiée, avec une coopération entre TLR8 et TLR2 requise pour une production maximale de cytokines produites par les monocytes telles que TNF- α (tumor necrosis factor), IL-6, IL-10 et IL-1 β .

Les deux types d'INF, INFs type I et INFs type III ont des rôles bien établis dans la réponse antivirale, mais leurs rôles sont moins bien définis concernant la pathogénèse bactérienne, et leurs fonctions dans la réponse de l'hôte à Bb n'ont pas encore été élucidées. Cependant, des études in vitro utilisant des cellules mononucléaires provenant de sang périphérique humain ont montré que l'induction d'INF- α , des INFs de type I et des INFs de type III est directement corrélée au potentiel pathogène du génotype de Bb. En effet, les souches présentant une plus grande capacité de diffusion à travers la peau induisent des taux significativement plus élevés de ces cytokines par rapport aux souches qui diffusent moins dans la peau [47, 54, 55].

Enfin, participant également à l'immunité innée, la voie du complément est impliquée dans le contrôle du nombre de spirochètes. Les composants de la voie du complément circulent en permanence dans la circulation sanguine et constituent donc une des première lignes de défense contre des pathogènes. Elle est composée des voies classique, lectine et alternative.

La voie classique est généralement activée par des anticorps non spécifiques qui se lient à un antigène bactérien. Le complexe C1 se forme et clive C2 et C4 (Figure 24).

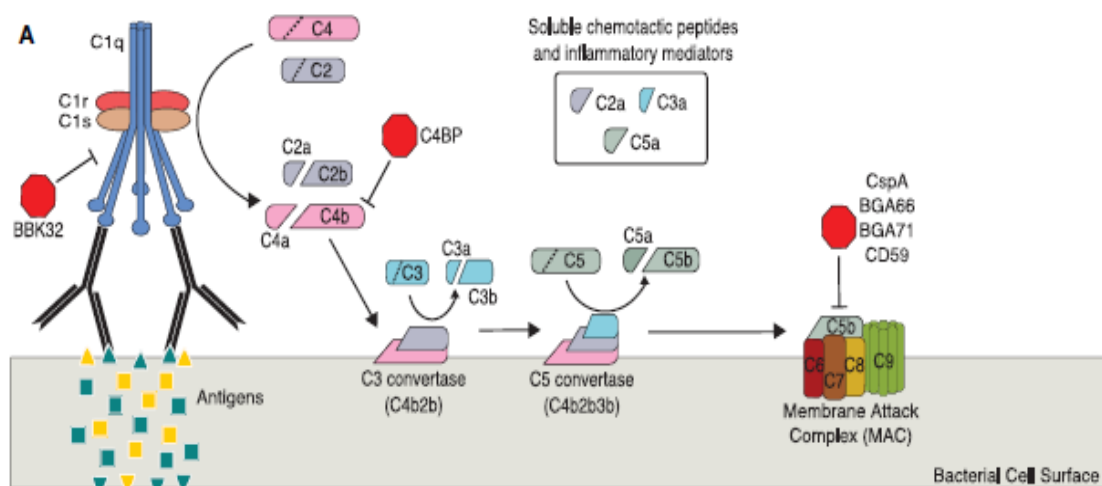


Figure 24 : La voie classique du complément. Les octogones rouges indiquent les points d'inhibition de la voie du complément par les Borrelia [72]

La voie lectine est initiée par la liaison des PRRs aux PAMPs. C'est ce qui la différencie de la voie classique. Ces 2 voies se rejoignent au niveau du facteur commun C3 du complément. C3 est clivé par la C3 convertase (C2aC4b) pour donner C3a et C3b. La liaison de C3b à la surface des micro-organismes engendre en général l'opsonisation et favorise la phagocytose. C3a est un facteur soluble qui est un médiateur de l'inflammation. Une fraction de C3b peut lier C5, ce qui est la première étape vers la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) qui se forme à la surface du micro-organisme et provoque la lyse cellulaire [56].

La voie alternative est initiée par l'hydrolyse de C3 en C3(H₂O) qui se lie au facteur B qui est clivé par le facteur D en Ba et Bb. La C3 convertase soluble C3(H₂O)Bb clive C3 en C3a et C3b. C3b se lie à la surface bactérienne, s'associe au facteur B qui est clivé par le facteur D pour former la C3 convertase liée (C3bBb) qui est stabilisée par la properdine. C3b peut alors se lier à la C3 convertase pour former la C5 convertase (C3bBbC3b) qui clive C5 et initie la formation du MAC (Figure 24).

Chez les souris un déficit en C3 entraîne un nombre un peu plus élevé de spirochètes dans les tissus, principalement au début de l'infection [70].

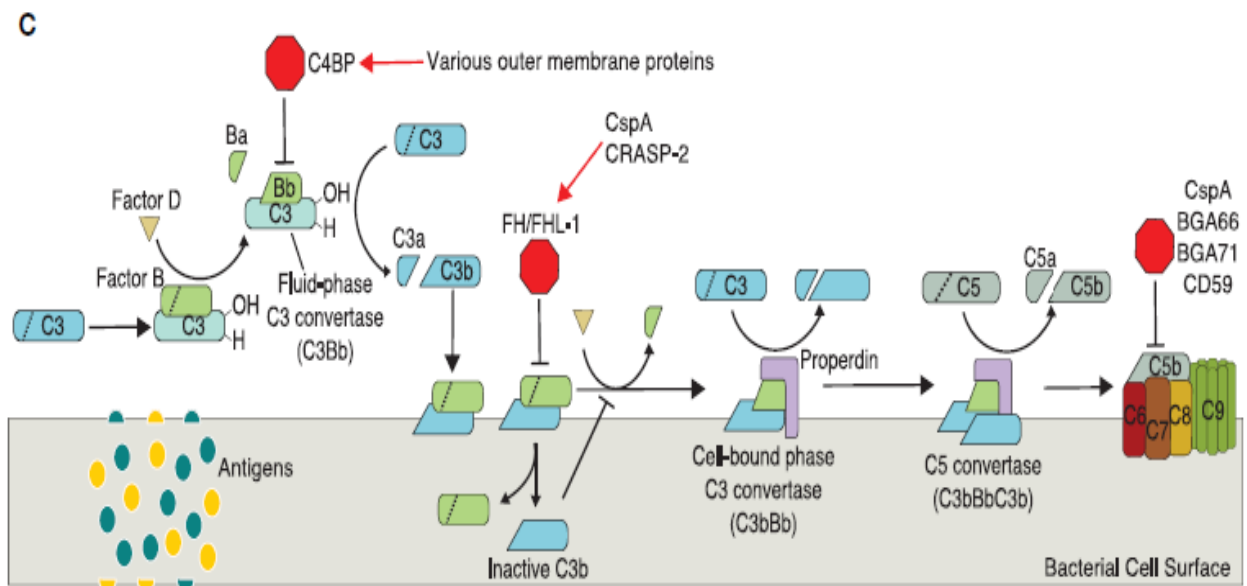


Figure 25 : La voie alternative du complément [72]

3.3.2 REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE

La reconnaissance de Bb conduit à la libération de médiateurs inflammatoires comme les interleukines IL-1 β , IL-6, IL-10 et IL-12, et le facteur de nécrose tumorale (TNF) à partir de monocytes, de macrophages, de neutrophiles et de cellules dendritiques (Figure 26). Ces cytokines ne sont pas seulement utiles dans le recrutement de composants de la réponse immunitaire innée, mais elles jouent un rôle dans la mise en place de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules présentatrices d'Ag (CPA), qui comprennent les macrophages et cellules dendritiques qui se situent au niveau périphérique, sont capables de phagocyter la bactérie afin de présenter les Ag à leurs surfaces et vont migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques afin de stimuler la différenciation des lymphocytes en lymphocytes T (Ly T) et B (Ly B). Les lymphocytes T se divisent en Ly T CD8+ et en Ly T auxiliaires appelés aussi Ly T helper (Th) précurseurs ou Ly CD4+.

Les Ly T auxiliaires précurseurs (Th) activés par les CPA et les cytokines présentes dans le milieu telles que l'INF- α , IL-12 ou IL-4, se différencient soit en Ly Th1, soit en Ly Th2. Ces deux sous-populations de Ly T auxiliaires se singularisent par les cytokines qu'elles sécrètent. Les Th1 produisent avant tout de l'IL-2 et de l'INF- γ , et sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardée. Les Th2 sécrètent les IL-4, IL-6 et IL-10 et aident à la production d'Ac en activant les Ly B. Les Th2 possèdent aussi la capacité de différencier les éosinophiles (à l'origine des IgE) et d'engendrer des mécanismes allergiques. L'INF- γ et l'IL-4, produits respectivement par les lymphocytes Th1 et Th2 agissent de manière antagoniste afin de se contre-balancer mutuellement [55].

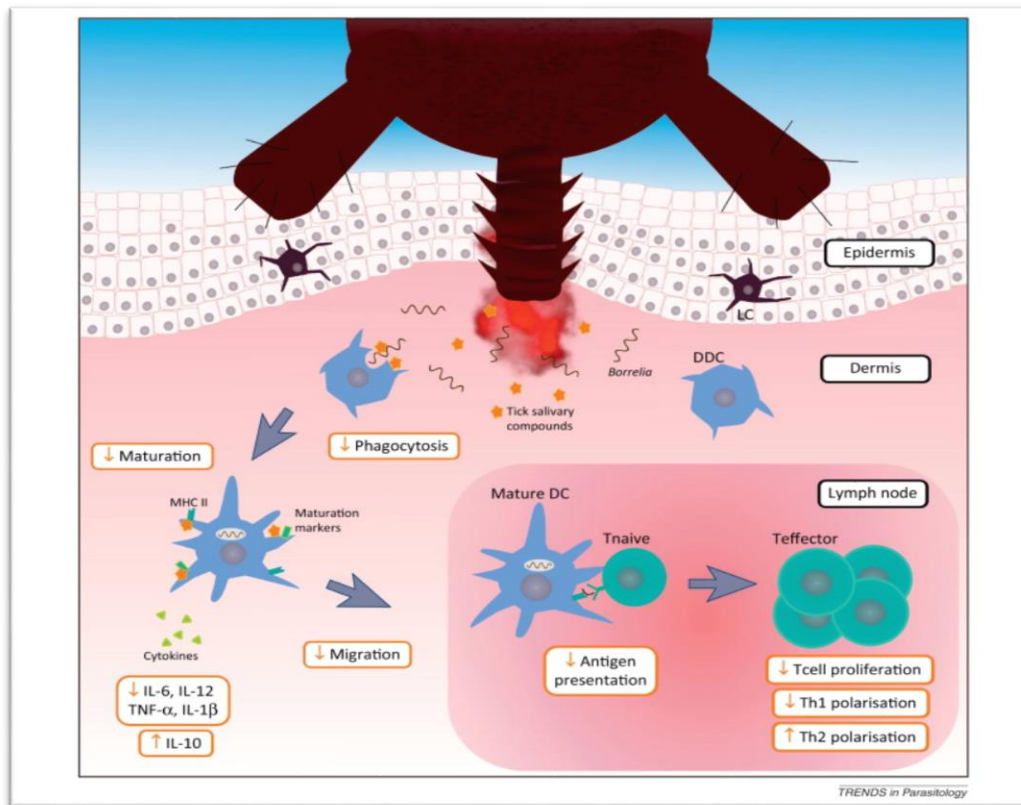


Figure 26 : Réponse immunitaire lors de l'interface hôte-pathogène

B. burgdorferi induit également la production de sous-populations de Ly T particulières telles que les Ly NKT (Ly T Natural Killer) ainsi que les Ly T $\alpha\beta$ et les Ly T $\delta\gamma$.

Bb est unique parmi les agents pathogènes car les Ly NKT peuvent reconnaître par l'intermédiaire des CPA, un antigène spécifique, un glycolipide diacylglycérol. Les cellules NKT sont recrutées par les cellules de Kupffer qui reconnaît *Borrelia* au niveau du foie, et ces deux types de cellules participent ensemble à l'élimination du spirochète. Chez la souris, les Ly NKT pourraient également être recrutées au niveau du cœur lors de l'infection par *Borrelia*, où ils pourraient jouer un rôle dans le contrôle de l'infection et de l'inflammation, en augmentant le phénomène de phagocytose [61]. De plus, en l'absence de Ly NKT et malgré une production accrue d'Ac anti-*Borrelia* par les Ly B, les symptômes d'arthrite ne guériraient pas. Cela laisse supposer d'une part que les Ly NKT sont des Ly nécessaires à une bonne réponse immunitaire, et d'autre part que les Ly B ne sont pas suffisants à eux seuls dans la guérison de l'arthrite comme des études le laissent penser [73].

Les Ly $\alpha\beta$ et les Ly $\beta\gamma$ quant à eux pourraient avoir un rôle de régulation sur les Ly B. En effet, des études démontrent que l'infection par *Borrelia* stimule une réponse effective indépendante des Ly T qui aboutit à la production d'Ac et la guérison de l'arthrite. En effet,

lors de l'infection par *Borrelia*, les souris immunocompétentes et les souris produisant des Ly B mais déficitaires en Ly $\alpha\beta$ et Ly $\gamma\delta$, génèrent des Ac protecteurs et permettent une guérison de l'arthrite et des symptômes cardiaques. De plus, les souris déficitaires en Ly $\alpha\beta$ mais produisant des Ly $\gamma\delta$ et des Ly B, engendrent une guérison de l'arthrite mais pas des symptômes cardiaques. Des données indiquent que les Ly T influencent la distribution des isotypes d'Ig (immunoglobulines) produits par les Ly B, ce qui expliquerait ces différences de réponses en fonction des Ly présents ou non. Ces résultats démontrent que la réponse indépendante des Ly T à l'infection par *Borrelia* est importante dans la guérison à la fois de l'arthrite et des symptômes cardiaques. Ainsi, les Ly $\gamma\delta$ ne potentialisent pas la réponse indépendante des Ly T, mais en régulant les Ly B, ils potentialiseraient la sévérité des symptômes cardiaques chez les souris [74].

3.4 ECHAPPEMENT A LA REPOSE IMMUNITAIRE (RI)

B. burgdorferi a la capacité de moduler l'expression de ses lipoprotéines de surface en fonction de l'environnement et des conditions dans lesquelles elle se trouve. En effet, elle exprime certaines lipoprotéines exclusivement lorsqu'elle se trouve dans la tique, et d'autres exclusivement au sein de l'hôte mammifère. La capacité de Bb de modifier sa surface externe par synthèse différentielle de lipoprotéines de surface est l'un des processus lui permettant d'échapper à la RI de son hôte. En effet les stratégies d'évasion immunitaires les plus étudiées, utilisées par le spirochète, sont la variation antigénique, la résistance au complément, et la formation de *Borrelia* atypiques caractérisées par biofilms ou des bactéries persistantes [69].

3.4.1 INHIBITION DE LA VOIE ALTERNATIVE DU COMPLEMENT

La susceptibilité de *B. burgdorferi* si à la destruction par médiation du complément varie en fonction des souches. De nombreuses recherches ont démontré que cela est dû à la capacité de ces souches à se lier au facteur H de régulation du complément ou au facteur H-like protein 1 (FHL-1). Le facteur H est une protéine régulatrice du complément qui circule dans le plasma

humain et est liée aux cellules hôtes afin de les protéger de l'attaque par le complément [62]. Les souches de *Borrelia* contiennent plusieurs protéines de liaison au facteur H qui interfèrent avec la voie du complément en favorisant l'inactivation de C3. De plus, la liaison au facteur H peut aider les *Borrelia* à adhérer aux cellules hôtes puisqu'elles se lient aux GAGs présents à la surface des cellules [62].

Les souches de Bb contiennent plusieurs protéines de liaison au facteur H qui interfèrent avec la voie du complément en favorisant l'inactivation de C3b (Figure 24 et 25). CRASP-1 (CspA, BBA68) est une lipoprotéine de surface liant le facteur H et les protéines de type facteur H. CRASP-1 est bien exprimée à l'intérieur de la tique mais son expression est fortement réprimée lors de l'infection de l'hôte. CRASP-2 (CspZ, BBH06) quant à lui est exprimé lors de l'infection de l'hôte mais à des niveaux plus faibles chez la tique. CRASP-2 se lie à une région du facteur H ou à FHL-1.

Les CRASP-3, 4 et 5, qui sont aussi appelées ErpP, ErpC et ErpA/N respectivement possèdent également des affinités élevées pour le facteur H ainsi que d'autres protéines similaires telles que FHR-1, 2 et 5 (factor H related-1, 2, 5) bien que leurs rôles doivent encore être étudiés [69].

3.4.2 VARIATION ANTIGENIQUE ET VARIATION DE PHASE

Liang *et al.* ont montré que parmi les 116 gènes codant pour les lipoprotéines au début de l'infection de l'hôte, moins de 40 gènes sont exprimés après l'infection. La pression immunitaire de l'hôte joue sans doute un rôle dans cette sélection [75]. Plusieurs mécanismes permettent d'aboutir à une pression sélective sur ces gènes, comme la variation de phase ou la variation antigénique.

La variation de phase se définit comme une commutation « on-off » de l'expression phénotypique de la bactérie, se produisant à une fréquence élevée et aboutissant à une population hétérogène. La variation de phase peut être aléatoire, programmée, ou modulée par le milieu dans lequel elle se trouve, et il en existe plusieurs types comme la mutation, la recombinaison, l'expression sélective de gènes (on-off), ainsi que la diversité combinatoire à partir de cassettes à régions variables.

La variation antigénique, décrite comme une forme de variation de phases successives, est déterminée par les changements programmés dans la structure des protéines qui conduisent à

une variation de l'antigénicité des protéines. Ce phénomène est essentiel car ces protéines sont connues ou supposées être les cibles de réponses immunitaires protectrices [76]. Grâce à ces fréquents changements phénotypiques, les anticorps ont plus de difficultés à reconnaître la bactérie et donc, à entraîner sa destruction.

Le mécanisme traduisant le mieux cette variation antigénique, très important dans l'évasion immunitaire, est la recombinaison du locus *vls* (variable major protein-like sequence). Le locus *vls* se compose d'un site d'expression pour la lipoprotéine VlsE et d'approximativement 16 cassettes silencieuses. Lors de l'infection de l'hôte vertébré, des portions de cassettes *vls* silencieuses se recombinent aléatoirement au sein du gène *vlsE*, ce qui entraîne de multiples variations de la protéine VlsE au cours de l'infection et donc une diversité antigénique au cours du temps, à la surface du spirochète (Figure 27). Chez les souris infectées expérimentalement avec *Borrelia* et chez les patients atteints de BL, de fortes réponses d'Ac dirigées contre les régions conservées de VlsE ont été rapportées. De plus, chez les souris infectées, des Ac contre les régions variables de VlsE ont été observées. Cette présence d'Ac de forte affinité anti-VlsE indique que la variation antigénique de VlsE entraîne une antigénicité altérée de cette protéine, et protège *Borrelia* de la destruction par les Ac anti-VlsE. Enfin, la recombinaison de *vls* semble être favorisée par les réponses inflammatoires de l'hôte et donc la production de cytokines [56].

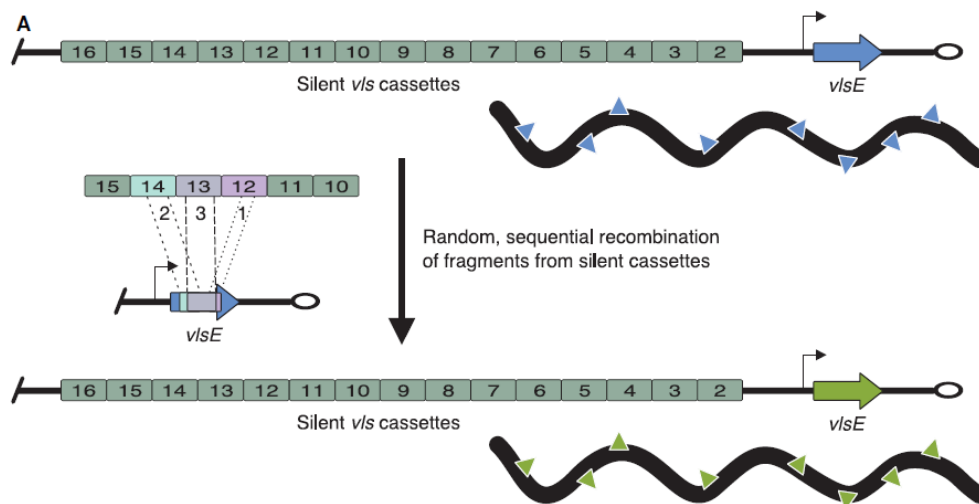


Figure 27 : Variation antigénique dans le gène *vlsE* ((Stone and Brissette) [72])

4. ASPECT CLINIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME

4.1 INTRODUCTION

L'infection par *Borrelia* peut être difficile à déceler si elle n'est que crypto-symptomatique et donc qu'il n'y a pas de manifestation clinique visible. Elle ne peut alors se révéler que grâce à une sérologie positive, ce qui reste aléatoire à ce jour, sachant que les tests sérologiques autorisés sont peu fiables. L'infection peut également se manifester cliniquement, avec une symptomatologie polymorphe, principalement dermatologique, nerveuse, et ostéo-articulaire.

On peut considérer que les 3 espèces en cause en France engendrent différents types de symptômes, bien que cela ne soit pas strictement défini. En effet, *B. burgdorferi* s.s pourrait donner les 3 types de symptômes, alors que *B. afzelii* entrainerait plutôt des symptômes dermatologiques et *B. garinii* des manifestations neurologiques [7].

La maladie est traditionnellement divisée en 3 étapes avec une phase initiale ou précoce dermatologique après la morsure de tique, caractérisée le plus souvent par un EM, suivi d'une deuxième phase liée à la dissémination précoce du spirochète et pouvant être caractérisé par un état fébrile accompagné de divers syndromes neurologiques, cardiopathiques, et/ou ostéo-arthritiques. Et enfin après plusieurs mois ou années peut apparaître une troisième phase évolutive correspondant à ce que l'on appelle la phase disséminée tardive avec aggravation des symptômes et apparition de syndrome rhumatismal avec arthrite, syndrome neurologique avec troubles psychiatriques et paraplégie, et/ou modification de la lésion cutanée initiale en ACA (acrodermatite chronique atrophiante). Cependant ces 3 étapes sont assez théoriques et au vu des nombreuses manifestations cliniques étudiées et des symptômes qui se chevauchent plus ou moins, on se rend compte que de nombreux cas diffèrent de ce schéma, et qu'il est presque impossible d'établir un seul et unique tableau clinique [68]. C'est pourquoi je ne présenterai pas le tableau clinique en fonction de ces trois étapes, mais plutôt en fonction du type d'organe touché par l'infection à *Borrelia*.

4.2 MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

4.2.1 L'ERYTHEME MIGRANT

4.2.1.1 Caractéristiques cliniques

L'érythème migrant ou EM appelé avant ECM (erythème chronique migrant) apparaît généralement plusieurs jours à plusieurs semaines après une piqûre de tique (en règle générale, plus de 24h et au maximum 180j après), au niveau de site d'inoculation de la salive de tique (figure 28). La lésion démarre avec une macule érythémateuse ou bleu-rouge, et s'étend de manière centrifuge sur une période de plusieurs jours ou plusieurs semaines en formant une lésion ovale ou arrondie, avec ou sans éclaircissement au centre de la lésion. Le front de progression est très souvent distinct et très coloré, et c'est à ce niveau que *Borrelia* se trouve et qu'une biopsie doit être faite s'il y a volonté de mise en culture. La plupart des EM observés par les cliniciens font plus de 5 cm de diamètre et peuvent aller jusqu'à 30 cm, mais certains peuvent être < 5 cm et il faut alors savoir les reconnaître [69]. Des formes atypiques d'EM ont été décrites avec des lésions bulleuses, des lésions ulcérées, purpuriques, plusieurs anneaux concentriques, des formes squameuses, ou un centre bleuté. Des lésions secondaires peuvent également apparaître avec plusieurs EM, c'est ce que l'on appelle l'EM multiple, qui est défini par la présence de plus de 2 lésions dermatologiques distinctes, et que l'on retrouverait plus souvent chez les enfants et aux Etats-Unis. Chez les patients adultes, l'EM se situe principalement aux extrémités inférieures alors que chez les enfants, la partie supérieure du corps est plus souvent impliquée. Environ la moitié des patients adultes européens ressentent des démangeaisons, des brûlures ou des douleurs au niveau de l'EM. Une proportion plus faible, de 20 à 50% en Europe présente des symptômes systémiques de type grippal tels que des malaises, de la fatigue, des maux de tête, des myalgies et arthralgies, habituellement intermittents et pouvant varier au niveau de l'intensité et de la localisation, alors qu'aux Etats-Unis, près de 80 % des patients présentant un EM auraient également des symptômes systémiques [61].



Figure 28 : EM typique, B : EM atypique, C : Réaction allergique probablement causée par la salive de tique [50].

4.2.1.2 Etiologie et fréquence

En Amérique du Nord, l'EM est causé par *B.burgdorferi* s.s, la seule espèce pathogène connue à ce jour là-bas. Des études européennes basées sur les souches isolées à partir de biopsies de peau révèlent que l'EM en Europe est plus souvent causé par *B. afzelii* (entre 70 et 90 % des cas), moins fréquemment par *B. garinii* (10 à 20 % des cas) et rarement par *B. burgdorferi* s.s. et exceptionnellement par d'autres espèces comme *B. bissettii*, *B. spielmanii*. Mais cela ne signifie pas que *B. afzelii* soit l'espèce prédominante dans toutes les régions d'Europe. En effet, elle prédominerait en Europe de l'est et en Europe de l'ouest mais pas en Europe de l'est et en Asie. De plus, les proportions de la souche principale retrouvée dans les échantillons de peau ne correspondent pas aux proportions retrouvées chez les tiques. Des résultats obtenus à partir d'amplifiats de PCR et de culture de *Borrelia* indiquent qu'un patient atteint de borréliose peut porter simultanément plus d'une souche de *Borrelia* d'une même espèce, et même plus d'une espèce de *Borrelia* [68], ce qui signifie que même si l'on détecte *B. afzelii* dans une biopsie de peau lésée, cela ne signifie pas qu'une autre souche ou espèce n'est pas présente, mais peut-être qu'elle n'est pas détectable à ce moment-là.

L'EM est de loin la manifestation la plus fréquente de la borréliose aux Etats-Unis, 70 % des patients diagnostiqués présentaient un EM. En France et plus généralement en Europe, l'EM survient dans 70 à 80 % des cas et son aspect très caractéristique permet dans la plupart des cas de poser un diagnostic précis [68]. Cependant la méconnaissance des médecins au sujet de cette maladie pendant de nombreuses années n'a pas permis à certains patients d'être diagnostiqués et traités au cours de cette première phase, ce qui a laissé et laisse encore un grand nombre de patient en errance thérapeutique. De plus, 20 à 30 % de la population ne

présente pas cet EM et une partie de ce pourcentage peut tout de même développer des symptômes plus tardifs non spécifiques de la borréliose, présents dans d'autres pathologies, et ne permettant pas aux médecins mal informés sur la borréliose, de déceler la maladie.

4.2.2 LYMPHOCYTOME BORRELIEN

4.2.2.1 Caractéristiques cliniques

Le lymphocytome borrelien (LB) ou lymphocytome cutané bénin est plutôt rare. Il s'agit d'un nodule solitaire ou d'une plaque rouge bleuté indolore, avec un diamètre allant jusqu'à quelques cm. Il se situe généralement sur le lobe de l'oreille (prédominance chez les enfants, figure 29), l'hélice de l'oreille, le scrotum ou le mamelon (principalement chez l'adulte), et de manière générale, se retrouve surtout chez les enfants [69]. Le LB apparaît généralement plus tard que l'EM, dans la même zone cutanée, et il a une évolution plus lente d'un seul tenant ou par poussées, et dure souvent plus longtemps, jusqu'à 1an sans traitement approprié, mais il régresse spontanément. Il peut cependant être accompagné ou suivi d'autres symptômes de la borréliose. Le LB se caractérise par une infiltration lymphocytaire dense avec une prédominance de lymphocyte B. C'est également dans les biopsies de LB que l'on a retrouvé la plus grande quantité d'agrégats de spirochètes formant ce que l'on appelle des biofilms [70]. Contrairement aux deux autres manifestations cutanées principales de la BL, l'EM et l'ACA, où des taux élevés de chimiokines CXCL9 et CXCL10 activées par les lymphocytes T ont été établis, on retrouve dans le LB, des taux élevés de chimiokines CXCL13 induites par les lymphocyte B [68]. Les patients atteints de LB sont habituellement séropositifs au moment des symptômes et la faible proportion des patients séronégatifs initialement, subissent en général une séroconversion rapide. Lors du diagnostic, l'histologie n'est requise que lorsqu'il y a une incertitude, avec suspicion de lymphome cutané et/ou de malignité [69].



Figure 29 : Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille [77]

4.2.2.2 Etiologie et fréquence

Les informations concernant les espèces impliquées dans le LB sont assez limitées. La majorité des isolats biopsiés contiennent *B. afzelii* et beaucoup moins fréquemment *B. garinii* et *B. burgdorferi* s.s. Le LB est une manifestation rare de la BL européenne, il surviendrait chez 2% des adultes et 7% des enfants atteints de BL, quelques semaines ou mois après la piqûre de tique, dans ce que l'on appelle la phase précoce disséminée. Il n'existe aucun rapport fiable sur le LB en Amérique du Nord, où ce symptôme serait pratiquement inexistant [68].

4.2.3 ACA : ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE

4.2.3.1 Caractéristiques cliniques

L'ACA ou maladie de Pick-Herxheimer est la manifestation cutanée tardive de la borréliose de Lyme. Elle est observée presque exclusivement chez les adultes et principalement les

femmes bien que de rares cas de lésions semblables à l'ACA aient déjà été signalés chez les enfants. L'ACA survient de manière différée après une piqûre de tique, avec un délai de 6 mois minimum et jusqu'à plusieurs années. Il s'agit d'une manifestation de longue durée, évoluant progressivement en plusieurs étapes et caractérisée par des lésions rouges ou bleu-rouges, habituellement sur les surfaces d'extension des extrémités. L'ACA évolue en 2 phases : dans un premier temps il se produit une phase inflammatoire pouvant durer plusieurs semaines à plusieurs mois et caractérisée par un érythème bleu-violacé plus ou moins livédoïde (traces bleuâtres faisant penser à des problèmes de circulation sanguine) avec un œdème mou situé principalement aux extrémités et en regard des surfaces articulaires comme les genoux, cuisses, dos du pied et des mains et fesses (figure 30 et 31) [71]. Puis s'installe la phase chronique avec une atrophie cutanée épidermique et dermique définitive associée à des télangiectasies (dilatation de petits vaisseaux sanguins), ainsi que des infiltrats lymphocytaires et plasmiques ponctuels ou en forme de bandes [69,72]. La lésion atrophique est hypo- ou hyperpigmentée, l'épiderme est aminci et plissé et on peut voir le réseau veineux en transparence [71]. Dans 20% des cas, des nodules fibroïdes solitaires ou multiples peuvent se développer au niveau des protubérances osseuses, allant jusqu'à une coloration bleu-rouge, et des modifications sclérodermiques (changement d'aspect de la peau) peuvent également se développer dans les zones cutanées atrophiques. Ce changement d'aspect peut aussi s'accompagner d'une atteinte des nerfs périphériques localement au site lésé, ou sous forme de polyneuropathie sensitive [69].

La difficulté à porter un diagnostic à partir de symptômes d'ACA repose sur le polymorphisme de l'ACA ainsi que sa ressemblance avec d'autres types de maladies. En effet, les lésions cutanées de l'ACA situées sur les membres inférieurs sont souvent confondues avec une insuffisance vasculaire et diagnostiquées comme telle. Et les nodules fibreux sont souvent considérés à tort comme étant des nodules rhumatoïdes, une atteinte cutanée causée par la goutte, ou encore un érythème noueux. Il n'est pas rare que les patients atteints d'ACA consultent leurs médecins pour des déformations articulaires au niveau du pied associées à des paresthésies (sensation de fourmillement, picotement, brûlure), hyperesthésies (sensation de douleur). La multiplicité des symptômes et leurs ressemblances avec d'autres pathologies rendent donc le diagnostic compliqué. L'autre raison de cette difficulté à poser le bon diagnostic réside dans la chronologie des événements amenant à de tels symptômes. En effet, on retrouve dans seulement 10 à 20 % des cas la notion d'EM présent dans les mois ou années précédant l'ACA. De plus, même si les tests sérologiques

indiquent la présence d'anticorps IgG et IgM positifs à *Borrelia*, cela ne permet pas de dater la contamination (qui doit être dans ce cas de plusieurs semaines ou années), et il se peut que les anticorps présents ne soient que la marque d'une borréliose de Lyme déjà soignée car les patients peuvent garder une sérologie positive pendant plusieurs années. D'autres tests comme la recherche d'ADN de *Borrelia* par PCR sont très spécifiques, mais ont une sensibilité souvent insuffisante allant de 20 à 90%. Jusqu'à aujourd'hui, l'argument le plus fiable en faveur d'une ACA reste la régression des symptômes après le traitement antibiotique [68,71].



Figure 30 : Acrodermatite Chronique Atrophiante sur la jambe [78]



Figure 31 : Acrodermatite Chronique Atrophiante sur le bras [79]

4.2.3.2 Etiologie et fréquence

Les résultats de PCR et d'isolement des *borrelia* issus d'une étude slovène effectuée à partir de 74 biopsies de peau de patients avec ACA ont montré que la grande majorité des cas d'ACA était causée par *B. afzelii*. En effet, parmi ces 74 échantillons, 89% contenaient *B. afzelii*, 7% *B. garinii*, et 4% *B. burgdorferi* s.s. *B. afzelii* est donc l'espèce prédominante dans cette manifestation mais il n'est pas l'agent exclusif [80].

L'ACA est une manifestation chronique de la BL rencontrée quasi exclusivement en Europe et touche à peu près 3 à 5 % des patients atteints par la BL. Les études se rapportant à cette affection aux Etats-Unis sont rares et celles qui ont été faites concernent principalement des sujets immigrés d'Europe. L'ACA est beaucoup moins fréquente que l'EM mais beaucoup plus que le LB [80].

4.3 MANIFESTATIONS DU SYSTEME NERVEUX

4.3.1 LA NEUROBORRELIOSE PRECOCE

4.3.1.1 Caractéristiques cliniques

La neuroborréliose (NB) de Lyme précoce peut apparaître en phase d'infection précoce disséminée appelée avant phase secondaire. Il s'agit d'une maladie aigüe survenant principalement quelques semaines après l'infection, mais elle peut aussi survenir plus tardivement. La 1^{ère} description clinique de la NB de Lyme date de 1922, bien qu'à l'époque, elle ne soit pas considérée comme telle. En effet il a fallu plus de 65 ans pour établir un vrai diagnostic de NB. La NB de Lyme comprend généralement une méningite lymphocytaire ainsi qu'une atteinte des nerfs crâniens et périphériques, et peut survenir sans EM ou de manière concomitante. La principale manifestation et la plus douloureuse de la NB est la méningoradiculite, survenant en moyenne 3 semaines après la piqûre de tique. Elle débute en général sous une forme sensitive, puis évolue dans les 2 semaines suivantes en parésie, souvent dans la zone de l'EM. On observe 3 types de méningoradiculites :

-L'atteinte spinale, avec radiculalgie isolée dans 30% des cas, pouvant être accompagnée d'hypoesthésie ou de dysesthésie, et d'un déficit moteur dans 70% des cas, avec perturbation ou non des réflexes ostéotendineux.

-L'atteinte crânienne, avec atteinte des paires crâniennes et apparition d'une paralysie faciale dans plus de 90% des cas, unilatérale dans 2/3 des cas. Elle concerne plus souvent les enfants.

-L'atteinte crâniospinale, avec les deux premiers types d'atteintes réunis, dans plus de 50% des cas.

La douleur des méningoradiculites est habituellement plus prononcée pendant la nuit, avec des insomnies pendant plusieurs semaines. Les douleurs de la radiculite sont plus souvent observées chez les patients européens que chez les patients américains, et elle est généralement plus prononcée et plus fréquente chez les adultes que chez les enfants. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer une prise de contraste des nerfs crâniens ou spinaux, et l'électromyogramme (EMG) montre une atteinte axonale.

Les NB précoces peuvent aussi se manifester sous d'autres formes :

-une méningite aiguë isolée : avec un syndrome méningé moins marqué que dans les méningites virales, sans fièvre en général, touchant surtout les enfants et pouvant se chroniciser. Ces patients, atteints de méningite due à une infection par *Borrelia* souffrent souvent de céphalées intermittentes légères, mais chez les patients européens adultes elles peuvent être très fortes, et les signes méningés sont généralement peu exprimés.

-une myélite aiguë : souvent associée à une méningoradiculite, c'est un syndrome médullaire avec parapésie, ataxie proprioceptive et troubles urinaires. Il est souvent visualisé à l'IRM, et touche surtout la région cervicale. Il concerne 5% des cas de NB.

-une encéphalite aiguë : plusieurs symptômes peuvent être associés avec, du plus fréquent au moins fréquent, des troubles de l'humeur, des troubles mnésiques, une désorientation temporo-spatiale, des troubles du sommeil, des céphalées, une ataxie cérébelleuse, un syndrome extrapyramidal asymétrique, une hémiparésie, des troubles de la conscience. L'EEG est pathologique et l'IRM cérébrale est normale dans plus de 70% des cas. Elle concerne 0,5 à 8% des cas de NB.

-une névrite optique : c'est une cause rare de neuropathie optique, probablement sous-estimée car peu recherchée.

-une atteinte cérébro-vasculaire : c'est un accident vasculaire cérébral touchant les noyaux gris centraux, le système vertébro-basilaire, ou les régions sous-corticales.

Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés au début de la NB, mais dans 80% des cas, ce sont les nerfs faciaux qui sont touchés, entraînant une paralysie faciale périphérique unilatérale ou bilatérale. Ces patients présentent souvent une pléocytose lymphocytaire même sans signe de méningite. Aux Etats-unis, 90% des patients ne présenteraient pas de séquelles neurologiques suite à une NB, alors qu'une étude suédoise a révélé que presque la moitié des enfants continuent à avoir des symptômes modérés dans les 3 à 5 ans après une paralysie faciale causée par *Borrelia* (figure 32). Une autre étude suédoise a démontré que 1/5^{ème} des enfants atteints de paralysie faciale aiguë ont une dysfonction modérée du nerf facial permanente, mais que cela ne s'accompagne d'aucune autre séquelle neurologique.



Figure 32 : Paralysie faciale [81]

Chez les patients européens adultes, la NB précoce débute en général avec une douleur d'intensité croissante, s'accompagnant par la suite d'autres symptômes neurologiques qui peuvent durer plusieurs semaines s'ils ne sont pas traités.

Quelle que soit la manifestation neurologique, il faut rechercher une méningite à prédominance lymphocytaire dans le LCR (liquide céphalorachidien), parfois très discrète. La protéinorachie est normale ou légèrement à modérément élevée et la concentration de glucose est souvent normale ou un peu abaissée, faisant éliminer le diagnostic de tuberculose [68,71].

4.3.1.2 Etiologie et fréquence

En Europe, la NB est causée majoritairement par *B. garinii*, moins fréquemment par *B. afzelii*, rarement par *B. burgdorferi s.s.* et enfin exceptionnellement par *B. valaisiana* ou *B. bissettii*. L'information se base sur des typages de *Borrelia* issus de prélèvements de LCR de patients atteints de NB de Lyme, sur la démonstration de séquences d'acides nucléiques distinctes correspondant aux différentes espèces, et sur des réponses sérologiques spécifiques. Cependant, il n'y a pas de conclusions précises sur le pourcentage de chaque espèce impliquée. Une comparaison de patients atteints par *B. garinii* et *B. afzelii* a montré que les tableaux cliniques étaient différents entre les deux espèces. En effet, la grande majorité du groupe *B. afzelii* ne remplissait pas les critères européens de la NB de Lyme, et bien que *B. afzelii* passe la barrière hémato-encéphalique, il aurait une capacité à induire une inflammation du système nerveux central (SNC) limitée [68].

De manière globale, la NB se manifeste chez 16 à 23% des patients européens atteints par la BL. Toutes les données épidémiologiques fiables montrent que le taux le plus haut de NB se situe chez les enfants, suivi des adultes de plus de 50 ans, avec un ratio homme/femme de 1,5 :1 parmi les NB européennes.

Certains chercheurs européens ont exprimé un grand scepticisme en ce qui concerne le large éventail de manifestations neurologiques attribuées à *B. burgdorferi* s.s. aux USA, sans analyses rigoureuses de production d'Ac intrathécaux ou de pléocytose. En Europe, la preuve d'un indice positif d'Ac spécifiques de *Borrelia* est absolument nécessaire au diagnostic de NB, et les critères publiés par la European Federation of Neurological Societies (EFNS) indique que la NB de Lyme doit répondre aux critères suivants :

1. des symptômes neurologiques suggestifs de NB,
2. une pléocytose du LCR, et
3. une production intrathécale d'anticorps spécifiques de *Borrelia* dans le LCR.

Et si le critère 3. manque, les Ac sériques spécifiques de *Borrelia* doivent être détectés dans les 6 semaines suivant la piqûre de tique. Le problème est que, d'une part certains patients peuvent avoir les symptômes d'une NB ou d'une BL précoce mais qu'ils n'ont pas encore d'Ac spécifiques détectables dans le sérum dans les six premières semaines, et d'autre part, le diagnostic sérologique n'étant pas complètement fiable, il se peut qu'une trop petite quantité d'Ac au début de la maladie ne soit pas détectée et donc, qu'il y ait des faux-négatifs. De plus, certains patients développent une NB bien plus tard, des années après, même après une antibiothérapie initiale réussie, car la maladie reste latente, et à ce stade tardif, les traitements proposés ne sont pas toujours suffisants (tolérance aux antibiotiques), et les patients qui souffrent recherchent alors des traitements alternatifs [60].

4.3.2 NEUROBORRELIOSE DE LYME TARDIVE

4.3.2.1 Caractéristiques cliniques

La principale manifestation des NB chroniques est l'encéphalomyélite chronique ou progressive. Un antécédent d'EM ou de radiculite n'est retrouvé que chez 1 patient sur 6 en Europe [71]. Il s'agit d'une encéphalopathie survenant des mois, voire même de nombreuses

années après l'infection initiale, principalement chez les patients dont beaucoup n'avaient pas été traités ou avaient reçu un traitement retardé ou inadéquat [60].

Une atteinte médullaire est rencontrée dans 74 à 100% des cas, avec ataxie proprioceptive, vessie spasmodique, paraparésie ou tétraparésie. Dans 11 à 26% des cas s'associe une atteinte encéphalique avec ataxie cérébelleuse, trouble cognitif ou psychiatrique et hémiparésie, assez fréquemment en conjonction avec des paralysies du nerf crânien. De plus, de rares cas de méningoencéphalites chroniques, de méningomyélites et de radiculomyélites ont été décrites. Les sensations auditives, visuelles ou sensitives sont souvent anormales, indiquant une atteinte axonale ou démyélinisante. L'analyse du liquide cébrospinal (LCS) montre une pléiocytose lymphocytaire avec hyperprotéinorachie élevée (3,5g/L) systématiquement et on observe à l'IRM cérébrale, dans 70% des cas, des lésions inflammatoires sous-corticales ou du tronc cérébral. Le diagnostic de NB de Lyme est très probable lorsque le patient présente la triade symptomatique classique de méningite lymphocytaire, névrite crânienne et radiculonévrite douloureuse, ou avec un ou plusieurs de ces symptômes et un EM bien documenté.

On observe aussi des atteintes périphériques dans à peu près 2% des cas de NB. Elles peuvent accompagner une ACA et se caractérise par une polyneuropathie avec des troubles sensitifs distaux, une allodynie (douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore), une diminution de la pallesthésie (sensation vibratoire des os au diapason) et de la sensibilité à la chaleur. Des troubles moteurs peuvent également apparaître de manière concomitante. Dans ce cas, l'EMG montre des signes de polyneuropathie sensitivomotrice. D'autres cas de neuropathies sensitives axonales sans ACA ont été décrits [60,71]. Jusqu'à 10% des patients atteints de méningoradiculonévrites (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth) développent des caractéristiques d'encéphalomyélite disséminée qui peuvent sur certains points, faire penser à une sclérose en plaque [68].

Enfin, l'encéphalopathie de Lyme, décrite uniquement aux Etats-Unis, associe des dysfonctions cognitives légères avec des troubles mnésiques, de l'humeur, et du sommeil. Des polyneuropathies axonales distales chroniques ont également été décrites chez les patients américains, se caractérisant souvent par des paresthésies distales intermittentes. Ces polyneuropathies se retrouvent en Europe, mais uniquement en association à l'ACA [60].

4.3.2.2 Etiologie et fréquence

L'étiologie de la NB de Lyme tardive est la même que la NB de Lyme précoce. L'encéphalomyélite chronique représente moins de 4% des NB en Europe [71].

4.4 MANIFESTATIONS CARDIAQUES

4.4.1 CARACTERISTIQUE CLINIQUE

La myocardite de la BL ou cardite de Lyme est une manifestation disséminée précoce de la BL. Cette manifestation affecte plus les hommes que les femmes. Les symptômes cardiaques coïncident souvent avec les autres types de manifestations de la BL (EM, NB ou arthrite).

Une étude européenne de Van der Linde 1991, a montré que dans une grande série de patients atteints de cardite de Lyme, 67% ont ou ont eu un EM, 51% de l'arthrite, et 27% une NB de Lyme. Il arrive cependant que la cardite soit le seul symptôme de la maladie. L'atteinte cardiaque peut être asymptomatique, mais quand elle survient, les signes les plus courants sont les palpitations, la dyspnée, la somnolence, la syncope et les douleurs thoraciques. Elle se manifeste sous la forme de troubles de la conduction auriculoventriculaire (A-V), le plus souvent bénins, intermittents et régressant spontanément. Des études électrophysiologiques montrent que le bloc peut se situer à plusieurs niveaux, même s'il implique plus souvent le nœud A-V. Chez les patients traités et non traités, le bloc disparaît en général au bout d'une semaine, alors que les symptômes d'atteinte cardiaque et les anomalies de l'ECG disparaissent plutôt en 3 à 6 semaines. L'hospitalisation ainsi que la surveillance permanente de l'ECG sont nécessaires chez les patients ayant un bloc A-V du 1^{er} degré avec un intervalle P-Q > 0.30s, chez ceux ayant un bloc A-V de 2^{ème} et 3^{ème} degré, ou avec des arythmies hémodynamiquement importantes. Dans le cas d'un bloc cardiaque complet, la mise en place temporaire d'un pacemaker peut sauver des vies, en effet, il s'agit de la seule manifestation cardiaque de la BL pouvant être fatale. Les complications sont rares et comprennent une amélioration partielle des troubles de la conduction, avec persistance d'un trouble A-V du 1^{er} degré, et une possible évolution vers une cardiomyopathie chronique [68,71]. En outre, la

myocardite, la péricardite, l'endocardite, l'épanchement péricardique, le prolongement de l'intervalle Q-T corrigé, l'évolution de l'onde ST-T et dans de rares cas, l'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés.

La cardite de Lyme doit être suspectée chez les sujets jeunes (20-40 ans) présentant des troubles cardiaques avec absence d'autres facteurs de risque apparent, et avec une histoire plausible d'exposition aux piqûres de tiques. Les patients atteints de cardite de Lyme sont généralement séropositifs à *Borrelia* à la consultation, ou le deviennent peu de temps après [60].

4.4.2 ETIOLOGIE ET FREQUENCE

Il n'existe pas de données directes sur les espèces de *Borrelia* responsables de la cardite de Lyme. Aux Etats-Unis, la cardite est forcément causée par *B. burgdorferi s.s.*, étant donné qu'il s'agit de la seule espèce pathogène, mais en Europe 3 espèces sont potentiellement pathogènes et il n'y a pas de fréquences établies les concernant. Les informations sur la fréquence de cette manifestation sont peu précises.

Des études datant un peu signalent que 0.3 à 4% des patients européens non traités pour la BL développent une cardite de Lyme contre 4 à 10% des patients aux Etats-Unis. Cependant, la fréquence de cette manifestation serait beaucoup plus faible dans des études plus récentes et ne représenterait que 0.5% en Europe. Cette différence pourrait s'expliquer comme pour les manifestations neurologiques, par une différence de constatation avec les premières études, ou de meilleurs diagnostics et traitements de l'EM [68].

4.5 MANIFESTATIONS ARTICULAIRES : L'ARTHRITE DE LYME

4.5.1 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Le spectre des manifestations articulaires de l'arthrite de Lyme peut être classé académiquement en 3 catégories :

- 1) les arthralgies (douleurs musculo-squelettiques)
- 2) l'arthrite intermittente ou chronique
- 3) l'atteinte chronique des articulations et des os sous la peau présentant une ACA.

La manifestation principale de la BL est l'arthrite de Lyme, qui est très caractéristique, et la moins spécifique de la maladie est l'arthralgie qui peut précéder, accompagner, ou suivre l'arthrite, mais qui peut également être la seule manifestation rhumatismale de la BL. Lors d'une étude effectuée aux Etats-Unis par Steere *et al.* en 1987, sur 55 patients avec un EM et non traités (avant que les antibiotiques ne soient utilisés pour la BL), 20% n'ont pas eu de symptômes articulaires après résolution de l'EM, 62% ont eu une arthrite précédée d'arthralgie, et 18% n'ont eu que des arthralgies. Des études similaires n'ont pas été conduites en Europe, probablement parce que le traitement antibiotique est largement pratiqué depuis les années 50, et que les cas d'arthrite de Lyme sont moins nombreux qu'aux Etats-Unis.

Les arthralgies se présentent sous forme d'épisodes douloureux brefs au niveau des articulations, des tendons, des os ou des muscles, sans signes d'inflammation apparents. Les symptômes sont généralement migratoires et apparaissent 1 jour à 8 semaines après l'EM. Ils ont une durée de 1 mois à 6 ans (en moyenne 3 ans), ils sont récurrents et souvent accompagnés de fatigue chronique mais la douleur n'est pas souvent généralisée. Les arthralgies sont un signe relativement fréquent au début de la BL, chez les patients présentant un EM avant traitement, mais également chez les patients ayant déjà reçu un traitement, et cette manifestation clinique est beaucoup plus fréquente aux Etats-Unis qu'en Europe. Elles peuvent rester présentes durant les premières semaines après le traitement, mais disparaissent généralement dans les 6 mois suivant le traitement. Qu'ils aient ou non des arthralgies, les

patients traités pour un EM solitaire par une antibiothérapie classique ne développent qu'exceptionnellement des manifestations tardives de la maladie, y compris de l'arthrite.

L'arthrite se présente habituellement sous forme d'une monoarthrite, et touche le plus souvent une grosse articulation (genou++, coude, cheville). Elle apparaît brusquement, commence le plus souvent dans l'extrémité qui a été touché par la piqûre de tique et par l'EM (en Europe), et évolue par poussées de quelques jours ou semaines sans traitement, avec ou sans arthralgie, et entrecoupée par des périodes de rémission pas toujours complète. Le début de l'arthrite est aigu avec un épanchement, et la peau de l'articulation est chaude et de couleur normale. Des cas d'oligoarthrite (atteinte de 2 ou 3 articulations) asymétriques touchant souvent les membres inférieurs ont également été décrits, ainsi que des formes atypiques touchant les petites articulations comme les bursites, arthrites temporo-mandibulaires, arthrites pseudorhumatoïdes au niveau des mains, et ténosynovites (inflammation de la gaine synoviale d'un tendon). Dans certains cas, l'arthrite peut être accompagnée de malaise, fatigue, fièvre basse et sueur nocturne.

Dans une étude européenne de Herzer 1993, l'arthrite était intermittente chez 85% des patients, intermittente puis chronique chez 6% des patients, et chronique chez 9% des patients. Cette même étude indique un profil de monoarthrite chez 60% des patients, d'oligoarthrite chez 32% et de polyarthrite dans 6% des cas.

Chez les patients d'Amérique du Nord ayant eu un EM sans traitement, l'arthrite est apparue dans les 4 jours à 2 ans (6 mois en moyenne) après l'infection par *Borrelia* et dans une série européenne de patients, cette période varie de 10 jours à 16 mois (3 mois en moyenne). Cependant des cas avec une période de latence plus longue entre l'infection et l'apparition de l'arthrite ont déjà été rapportés..

L'arthrite peut également être précédée ou accompagnée par d'autres symptômes de la BL avec par ordre d'importance, l'EM, la NB de Lyme, l'ACA, et dans une moindre mesure l'ACA et le lymphocytome borrelien [68,71].

4.5.2 ETIOLOGIE ET FREQUENCE

Les données sur l'étiologie de l'arthrite de Lyme reposent principalement sur la caractérisation et le typage de l'ADN de *borrelia* dans le liquide ou le tissu synovial, par la méthode de PCR. Cependant l'information sur l'étiologie en Europe reste limitée. En raison de la prévalence de l'arthrite de Lyme apparemment bien plus élevée aux Etats-Unis qu'en Europe, la conviction que l'arthrite était causée uniquement par *B. burgdorferi* s.s. (seule espèce présente aux USA) en Europe s'est installée. Or, des études effectuées en Europe montrent en fait des résultats très hétérogènes en fonction des régions.

Une étude de Jaulhac *et al.* datant de 2000 dans le nord-est de la France, montre que sur 10 patients présentant une arthrite, 2 espèces différentes ont été retrouvées, *B.burgdorferi* s.s. pour 9 d'entre eux, et *B.garinii* dans 1 cas. La conclusion selon laquelle *B.burgdorferi* s.s. serait la principale espèce responsable de l'arthrite de Lyme mais pas la seule, a été confirmée par une étude de Limbach *et al.* en 2001, avec 2 cas d'arthrite de Lyme résistantes au traitement, et pour lesquels il y a eu amplification de l'ADN du gène codant la flagelline dans le liquide synovial avec pour résultat, *B. garinii* comme agent causal chez les deux patients. Et enfin, une étude menée à Munich par Vasiliu *et al.* en 1998 utilisant des PCR amplifiant spécifiquement le gène OspA, a retrouvé *B.burgdorferi* s.l dans le liquide synovial de 13 des 20 patients atteints d'arthrite, avec 40% des patients infectés par *B. garinii*, 33% par *B. afzelii*, et 27% par *B.burgdorferi* s.s [68]. Même si *B. garinii* et *B. afzelii* peuvent induire des AL, leurs tropismes habituels sont respectivement neurologiques et cutanés.

Aux Etats-Unis, alors que l'espèce pathogène est presque exclusivement *B. burgdorferi* s.s. et que cette espèce possède un fort tropisme articulaire, l'arthrite de Lyme surviendrait chez environ 50 % des patients non traités pour la maladie de Lyme [82].

En Europe, l'association de l'arthrite avec l'EM et la NB de Lyme n'a été reconnue que lorsque l'arthrite de Lyme a été décrite aux Etats-Unis. Au départ, l'Europe est fermement convaincu que l'arthrite est beaucoup plus fréquente aux USA. Les informations relatives à la fréquence de cette manifestation sont limitées en Europe.

4.6 MANIFESTATIONS OCULAIRES

4.6.1 CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Les manifestations oculaires de la BL semblent se manifester rarement et sont souvent associées à d'autres symptômes tels que l'EM, la NB ou l'arthrite, mais elles peuvent également être les seules présentes. On pense qu'elle peut être sous-diagnostiquée en raison d'un diagnostic sérologique pas toujours fiable, de symptômes oculaires non spécifiques à la borréliose, et de la méconnaissance des ophtalmologistes, médecins et spécialistes concernant les symptômes oculaires de la BL. Les tissus intraoculaires chez l'homme ne sont pas biopsiables, le diagnostic sérologique est donc le principal critère diagnostique.

L'intervalle de temps entre l'EM et l'apparition des signes oculaires est très variable et va de quelques jours à quelques années. La conjonctivite est caractéristique d'une lésion oculaire précoce alors que la kératite est plutôt le signe d'une manifestation tardive de la BL. Les yeux présentent le plus souvent une inflammation comme la conjonctivite, la kératite, l'iridocyclite (inflammation de l'iris), la vascularite rétinienne, la chorioïdite, la neuropathie optique, l'épisclérite, la panuvéite, la panophtalmie, toutes les tuniques de l'œil peuvent être touchées. Certaines de ces manifestations sont rares et ne semblent pas être forcément liées à la BL. Mais ces manifestations oculaires peuvent aussi être secondaires à une paralysie des nerfs crâniens causée par *Borrelia* (les III, IV, VI, VII), à un pseudotumor cerebri (hypertension intracrânienne bénigne), ou une myosite orbitaire (inflammation localisée de la musculature extra-orbitaire).

L'inflammation, surtout si elle dure longtemps, peut entraîner une altération grave voire une perte totale de la vision, même après un traitement antibiotique bien conduit, car les séquelles peuvent être irréversibles [68].

Le diagnostic de l'atteinte ophtalmologique par *Borrelia* est compliqué. Il doit être basé sur :

- les antécédents médicaux du patient avec recherche épidémiologique, et recherche de manifestations de BL antérieures ou concomitantes à l'atteinte oculaire,
- l'examen physique complet du patient et pas uniquement des yeux,

-et enfin sur la démonstration de l'infection due à *Borrelia* avec recherche des Ac sériques.

Dans un cas isolé de manifestation oculaire, il faudrait pouvoir prélever du liquide intraoculaire afin d'effectuer une recherche d'Ac dirigés contre les *Borrelia*, ce qui serait une aide diagnostique majeure. Mais la ponction oculaire n'est pas une procédure incluse dans une pratique de routine, car le volume de liquide intraoculaire est trop faible [68].

4.6.2 FREQUENCE

Ces manifestations sont peu fréquentes. En Europe, parmi les 19 patients atteints au niveau oculaire : 12 avaient une chondroïtite, 3 une neurorétinite, 2 une vascularite rétinienne bilatérale, 1 une iridocyclite bilatérale, et 1 une kératite [73].

4.7 SYNDROME DE LA MALADIE DE LYME POST-TRAITEMENT (PTLDS)

4.7.1 CARACTERISTIQUES CLINIQUE

Ces dernières années, le débat principal autour de la maladie de Lyme a concerné ce qu'on appelle communément la « maladie de Lyme chronique ». Il s'agit d'un terme que la communauté scientifique des maladies infectieuses n'apprécie pas car cela implique que la cause de ces symptômes chroniques est une infection persistante à *B. burgdorferi s.l.*, or jusqu'ici, nous ne savons toujours pas exactement quelles sont les causes de ce syndrome et plusieurs hypothèses sont envisagées.

Depuis peu, un nouveau terme a été défini, il s'agit du « Post-treatment Lyme Disease Syndrome » ou PTLDS. Il y a une préférence pour cette appellation car le terme « syndrome » peut signifier qu'il y a de nombreuses causes possibles aux symptômes post-traitement.

Les symptômes de ce syndrome sont :

- une fatigue profonde et/ou des troubles cognitifs
- des niveaux légers à modérés de dépression/anxiété

- des douleurs chroniques de type arthralgie, myalgie et neuropathique
- un isolement social engendré par des capacités fonctionnelles limitées
- une incapacité à travailler

Tous ces symptômes doivent persister depuis plus de 6 mois pour envisager un PTLDS.

4.7.2 ETIOLOGIE DU PTLDS

L'étiologie du Syndrome de la Maladie de Lyme Post-Traitement (PTLDS) est encore mal définie malgré la proposition de plusieurs hypothèses majeures pouvant l'expliquer.

En effet, différentes causes sont envisagées à ce jour et peuvent inclure :

- une infection chronique par persistance de *Borrelia* et/ou d'antigènes de *borrelia*
- une activation immunitaire persistante et/ou un dérèglement immunitaire
- des dommages causés par une infection passée
- des modifications dans la chimie du cerveau entraînant des douleurs, des voies de l'humeur anormalement activées ou une cognition altérée. Ceci pouvant s'expliquer par une altération des réseaux neuronaux avec une sensibilisation centrale.
- il peut également y avoir des co-infections persistantes transmises par les tiques, rendant le traitement inefficace.

Ces dernières années, les chercheurs se sont beaucoup intéressés à la capacité de *Borrelia* à persister dans le corps. En effet, cela résulterait de plusieurs mécanismes comme :

- l'évasion immunitaire grâce à sa capacité de variation antigénique en réponse au SI de l'hôte
- la possibilité de se cacher dans le compartiment intracellulaire de l'hôte
- sa capacité de métamorphose en fonction de l'environnement dans lequel elle évolue : formes kystiques atypiques, corps rond pléomorphes, biofilms et formes « persistantes » ou « persisters ».

Depuis quelques années, les formes biofilms et « persisters » de *Borrelia* intéressent particulièrement les chercheurs car elles font partie des formes atypiques de *Borrelia* qui se

sont avérées particulièrement tolérantes aux antibiotiques actuels, et qui seraient en partie responsables de la chronicité des symptômes.

D'après Feng *et al.* 2019, la gravité de la maladie pourrait aussi dépendre de la composition de l'inoculum transmis par la tique elle-même. En effet, les formes atypiques de *Borrelia*, qui sont capables de se développer lorsque l'infection initiale n'est pas diagnostiquée et traitée à temps, pourraient également être transmises dès le départ par la salive de tique, et plus cet inoculum contiendrait de bactéries sous forme de corps ronds, de microcolonies ou de biofilms, plus les symptômes de la maladie seraient graves et persistants [83].

5. DIAGNOSTIC

5.1 METHODES DIRECTES

Il existe plusieurs méthodes de diagnostic biologique direct des *Borrelia*. Elles peuvent être recherchées par culture des bactéries sur des milieux spécifiques, ou par biologie moléculaire. Selon les symptômes observés et les résultats diagnostiques déjà obtenus, la recherche se fera soit à partir d'une biopsie de peau ou d'une biopsie synoviale, soit à partir de liquide articulaire ou de LCR [84].

5.1.1 CULTURE IN VITRO DE BORRELIA

Les *Borrelia* ne sont pas observées en microscopie optique standard ni par coloration de GRAM, mais en microscopie optique à fond noir ou à contraste de phase. Après prélèvement de l'échantillon à analyser, l'observation immédiate des *Borrelia* au microscope à fond noir est compliquée car les spirochètes sont rares et leur localisation est souvent intracellulaire.

En effet, pour réussir à avoir suffisamment de *Borrelia* pour les détecter, les échantillons nécessitent jusqu'à huit semaines de mise en culture. Selon le type de prélèvement utilisé, la croissance bactérienne sera plus ou moins facile, c'est pourquoi ce test diagnostique est rare et réservé à quelques laboratoires ayant un personnel expérimenté uniquement, comme le Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia* en France, le CNR en Allemagne, et un laboratoire de référence slovène [84].

La culture in vitro de *Borrelia* nécessite l'utilisation de milieux liquides spécifiques de type BSK-II, BSK-H (Barbour Stoenner-Kelly) et MPK (Kelly-Pettenkofer modifié), ainsi qu'une température d'incubation de 32-34 °C. Ces bactéries ont un temps de génération de 7 à 20 heures, ce qui est très long, c'est pourquoi les cultures ne sont positives qu'après minimum 15 jours voire plusieurs semaines ou mois d'incubation. La croissance des *Borrelia* ne troublant pas le milieu BSK lors de la période d'incubation, les cultures sont vérifiées systématiquement une fois par semaine pendant au moins 8 semaines avant de conclure à un résultat négatif [58, 59].

La culture in vitro de *Borrelia* est la méthode de référence pour le diagnostic de la borréliose car elle a 100% de spécificité. A partir de biopsies cutanées d'EM et de certaines biopsies d'ACA, la culture est plutôt une méthode sensible allant jusqu'à 82% d'échantillons positifs. Cependant, le délai de positivité pour certaines biopsies d'ACA peut être de plusieurs mois. Pour les échantillons issus du plasma la sensibilité peut aller jusqu'à 27%. Pour le LCR et le liquide articulaire, la sensibilité est très faible allant de moins de 1% à 10% [84,85].

5.1.2 PCR

La PCR (polymerase chain reaction) consiste à détecter l'ADN d'une bactérie grâce à une amplification génique in vitro. Cette méthode permet de détecter des agents infectieux qui sont habituellement difficiles à visualiser ou à cultiver, en identifiant de l'ADN spécifique de l'agent pathogène. Dans le contexte de la borréliose de Lyme, il s'agira de rechercher directement l'ADN spécifique de *Bb s.l.* [86]. C'est une méthode complémentaire à la sérologie, qui peut fournir un support diagnostique supplémentaire dans les formes atypiques de la maladie.

La PCR s'effectue lors de symptômes cliniques tels que :

- des manifestations cutanées atypiques : la PCR sera alors faite à partir de biopsie cutanée.
- Une suspicion d'arthrite de Lyme : l'examen sera effectué à partir d'une biopsie synoviale ou de liquide articulaire.
- une suspicion de neuroborréliose au stade très précoce seulement : l'examen se fait alors à partir du LCR [87].

La sensibilité de la PCR est maximale sur les biopsies de lésions cutanées et de liquide synovial (60%-90%) mais plus faible sur le LCR (< 30%) [88]. Le sang n'est pas une matrice de choix pour la PCR car la bactériémie produite par les espèces de tiques européennes est fugace [87].

5.2 METHODES INDIRECTES : LES TESTS SEROLOGIQUES

Les tests sérologiques mettent en évidence la réponse immunitaire spécifique de l'hôte à Bb s.l.. Ils mesurent le taux d'immunoglobulines (Ig) dans le sérum du patient. Les IgM sont les anticorps qui apparaissent le plus précocement, alors que le taux des IgG augmente plus tard. Certains tests ne mesurent que les IgM ou IgG séparément, alors que d'autres mesurent les deux. Toutes les recommandations, que ce soit américaines ou européennes, fondées sur des preuves, préconisent une sérologie à deux niveaux dans le diagnostic de la borréliose de Lyme [89].

La sérologie s'effectue en deux temps :

- Dans un premier temps on pratique un test ELISA sur un échantillon de sérum du patient, ce test permet d'avoir une sensibilité maximale.
- Si le résultat du test ELISA est positif ou équivoque, on effectue alors une confirmation par Western Blot qui est un test d'immuno-empreinte permettant d'améliorer la spécificité de la recherche des Ac anti-*Borrelia* [89].

5.2.1 TEST ELISA

5.2.1.1 Protocole d'ELISA

Le test immuno-enzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) est une méthode de dosage qualitative ou quantitative qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction catalysée par une enzyme transformant un composé incolore en un composé chromogène ou fluorescent (figure 33).

Les étapes de la méthode :

- « Coating » de l'Ag : incubation d'une solution d'antigènes de Bb s.l. dans les puits d'une plaque de microtitration de manière électrostatique afin que les antigènes restent fixés. Les puits ou plaques sont ensuite lavées avec un détergent pour éliminer les Ag

en excès. Cette étape est généralement réalisée par le laboratoire commercialisant le kit de recherche des Ac.

- Fixer l'Ac à doser : ajout dans les puits de la plaque d'un échantillon de sérum à doser pendant 30 minutes à 2 heures à 37°C. Les Ac vont alors se fixer spécifiquement sur l'Ag. On lave ensuite les puits avec un détergent afin d'éliminer les Ac à doser en excès. A la fin, seuls les complexes Ag-Ac demeurent fixés à la surface.
- Fixation des Ac anti-immunoglobulines humaines conjugués : ajout dans les puits de la plaque des anti-immunoglobulines humaines qui se lieront aux Ac à doser. Les Ac anti-immunoglobulines humaines sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat, le convertit en un produit de réaction mesurable et détectable grâce à un signal chromogène. Les puits sont ensuite lavés afin d'éliminer les anti-immunoglobulines humaines en excès.
- Révélation des Ac : incubation pendant 10 min d'une solution révélatrice contenant le substrat de l'enzyme. La réaction enzymatique produit alors un signal chromogénique quantifiable par spectrophotométrie. L'intensité du signal est corrélée à la concentration d'Ac présente dans l'échantillon à doser.

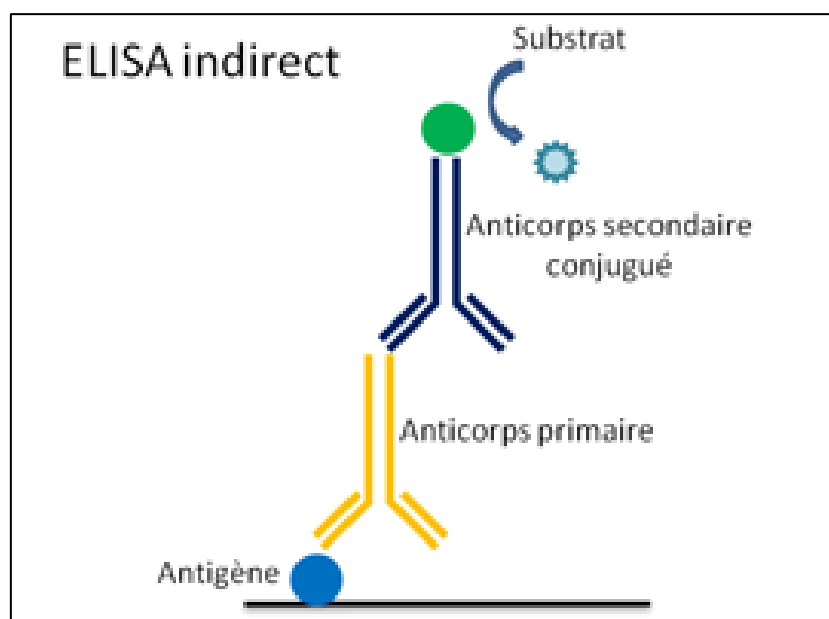


Figure 33 : Schéma ELISA indirect [90]

5.2.1.2 Composition antigénique des tests

Les préparations antigéniques utilisées dans les tests ELISA ou tests équivalents correspondent :

- soit à des bactéries entières issues de culture de *B.b s.l.*
- soit à des Ag natifs purifiés entiers ou sélectionnés
- soit à des Ag recombinants de type OscpA, OspC, BmpA, DbpA, p41, protéines Vlse
- soit à des peptides synthétiques tels que C6 qui est une région de VlsE bien conservée entre les différentes espèces, ou PepC 10 correspondant aux résidus de 10 acides aminés C-terminaux d'OspC.
-

Certains tests utilisent un mélange de différents types d'Ag avec par exemple, des Ag entiers et une protéine VlsE recombinante. Ce mélange d'Ag permet d'améliorer la sensibilité/spécificité du test.

En Europe, la diversité des espèces de *Borrelia* augmente la difficulté d'interprétation des tests sérologiques.

Le polymorphisme des différentes espèces de *Borrelia* a peu d'influence sur les résultats lorsqu'ils sont obtenus avec des tests ELISA utilisant des Ag de cellules entières. Par contre, quand ces tests utilisent des Ag recombinants, le polymorphisme de *Bb s.l.* semble réduire la sensibilité globale des tests. Un test ELISA nécessite donc l'utilisation d'un mélange d'Ag recombinants des 3 espèces pathogènes principales afin d'améliorer sa performance. C'est pourquoi la grande majorité des kits ELISA européens actuels utilisent un mélange d'Ag provenant des 3 espèces principales présentes en Europe : *B.afzelii*, *B.garinii* et *B.b s.s.* [91].

Dans une méta-analyse européenne [92], la sensibilité des tests ELISA commerciaux sur sérum a été estimées à :

- Erythème migrant : 54 % (IC95% = 44-64 %)
- Neuroborélliose : 81 % (IC95% = 70-89 %)
- Arthrite de Lyme : 96 % (IC95% = 93-100 %)

-Acrodermatite chronique atrophiante : 97 % (IC95% = 94-99 %)

Et dans la même étude, la spécificité des tests ELISA commerciaux est estimée en générale entre 90 % et 97 % chez les témoins sains.

5.2.2 TEST WESTERN-BLOT

5.2.2.1 Protocole du Western-blot

Si le test ELISA est positif ou équivoque, on effectue un test de confirmation par empreinte appelé Western-Blot. Ce test est plus fiable qu'ELISA car plus spécifique. Il consiste à identifier spécifiquement les Ac dirigés contre les différents Ag des différentes espèces de *Bb* s.l. et donc permet de détecter un test ELISA positif d'un faux-positif.

Etapas du Western-Blot :

- Séparation des protéines de *Borrelia* par électrophorèse selon leur poids moléculaire sur gel de polyacrylamide.
- Puis transfert de ces protéines sur une membrane de nitrocellulose qui sera par la suite découpée en bandelettes.
- Et enfin, mise en contact du sérum du patient à tester avec la bandelette de nitrocellulose sur laquelle se trouvent les Ag de *Bb* s.l.
- Le test est positif si le sérum du patient réagit avec au moins deux antigènes présents sur la membrane (exemple de Western-Blot figure 34) [63,66].

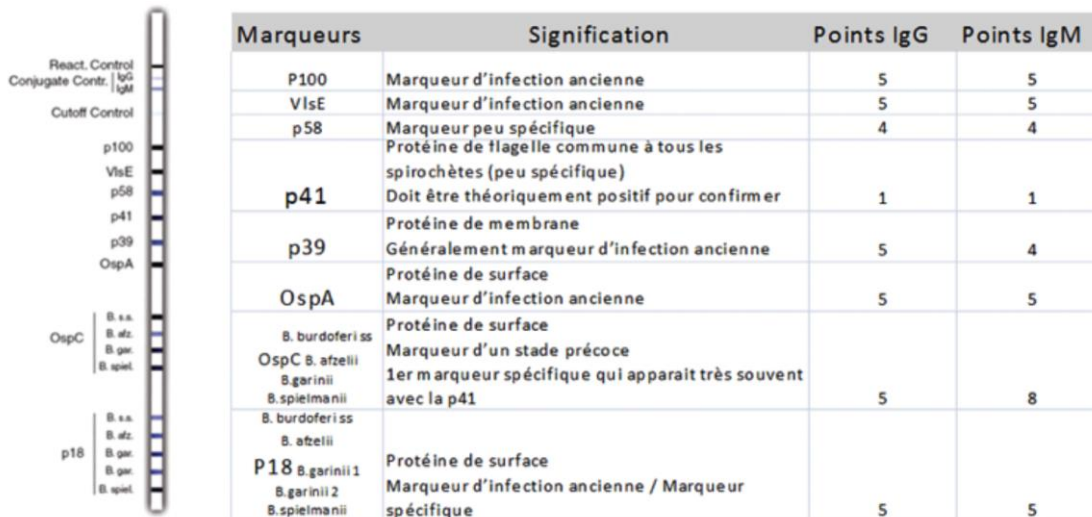


Figure 34 : Bandelette de Western Blot issue du test « WB LYMECHECK ALL DIAG MIKROGEN » de BIOSYNEX présentant les différents antigènes utilisés [93]

5.2.2.2 Composition antigénique des tests

Dans les tests commerciaux, les protéines peuvent être :

- issus de bactéries entières, avec des protéines séparées par électrophorèse selon leur poids moléculaire
- des protéines purifiées (pour le line-bot)
- des protéines recombinantes (dot-blot)
- ou bien un mélange de ces techniques

Aux Etats-unis :

La souche utilisée est *Bb s.s.* 297 et provient d'un patient atteint de NB correspondant aux critères CDC (« Centers for Disease Control and Prevention »).

-Les IgM sont positifs si au moins 2 des bandes suivantes sont présentes : p24 (OspC), p39 (BmpA) et p41 (flagelline).

-Les IgG sont positifs si au moins 5 bandes sont présentes parmi : p18, p21 (OspC), p28, p30, p39, p41, p45, p58, p66 et p93.

En Europe :

La souche utilisée est *B. afzelii* Pko et provient d'un patient allemand avec EM.

-Le WB IgM est positif si au moins une des bandes suivantes est positive : p41 et p17 (DbpA)

-Le WB IgG est positifs si au moins deux bandes sont positives parmi : p14, p17, p21, OspC, p30, p39, p43, p58 et p83/100.

En ajoutant des protéines recombinantes VlsE et DbpA au mélange antigénique du Western-Blot, il y a une augmentation de la sensibilité du test sans perte de spécificité au stade disséminé précoce. Dans ce cas, on considère qu'un test est positif lorsque la bande VlsE est détectée. Dans le diagnostic de NB de deux pays européens, la séroréactivité IgG de VlsE seule a dépassé celle des autres Ag utilisés habituellement.

Cependant, dans la quasi-totalité des kits immunoblot (IB) européens, il y a des combinaisons de protéines recombinantes provenant des 3 principales espèces pathogènes européennes : *B. afzelii*, *B. garinii*, *B.b s.s.* éventuellement associées à *B. bavariensis* et *B. spielmanii* responsables de certains cas [91].

Les tests IB ne sont pas plus sensibles que les tests ELISA :

-stade localisé : 61 %

-NB : 81 %

La spécificité également est variable et va de 86 % à 97 % [92].

En conclusion, même si l'amélioration des techniques permet d'avoir une fiabilité des dosages, les tests d'immunotypage devraient voir leur standardisation améliorée par consensus scientifique concernant les types d'Ag utilisés ainsi que leur interprétation, plutôt que d'être sélectionnés par les algorithmes de notation choisis par les fabricants.

5.2.3 SYNTHÈSE INTRATHÉCALE D'IMMUNOGLOBULINES SPÉCIFIQUES

Dans le cas d'une sérologie sanguine avec suspicion de neuroborréliose, une recherche de synthèse intrathécale d'Ac anti-*Borrelia* est nécessaire.

La spécificité de ce test est très bonne mais sa sensibilité varie de 70 à 90 % et il est moins sensible en début de NB.

En effet, la séroconversion dans le LCR peut apparaître après la prise en charge médicale d'une suspicion de NB, c'est pourquoi les médecins doivent prendre en compte la date d'apparition des signes cliniques lors de l'interprétation des résultats.

Attention, une sérologie positive dans le LCR seul ne veut pas forcément dire qu'il y a une infection à *Borrelia*, c'est là que la synthèse intrathécale est nécessaire et permet de faire la distinction entre une transsudation passive d'Ac du sang vers le LCR à travers la barrière hémato-encéphalique, d'une production intrathécale d'Ac anti-*borrelia*, qui signale alors une NB.

Le principe de la synthèse intrathécale est de comparer le rapport des taux d'Ac anti-*borrelia* dans le LCR et le sérum aux taux d'albumine totale ou d'IgG dans le LCR et le sérum. Un indice d'Ac LCR/Sérum $>$ ou $=$ à 1,5-2 indique une synthèse intrathécale positive des Ac anti-*Borrelia* [91,94].

5.2.4 LA CHIMIOKINE CXCL13 DANS LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

CXCL-13 est une chimiokine produite par les cellules présentatrices de l'Ag pour attirer les LyB. Plusieurs études récentes ont montré que chez les patients atteints d'une neuroborréliose précoce, les concentrations de CXCL-13 étaient détectables à des niveaux élevés avant les Ac dans le LCR, et qu'ils diminuaient peu de temps après un traitement antibiotique.

S'il s'agit pour le moment du seul test pouvant apporter une amélioration significative, il présente encore quelques points à éclaircir : d'abord, la détermination du seuil nécessite une standardisation car il est actuellement différent en fonction des laboratoires, ensuite l'élévation de CXCL-13 est possible dans d'autres maladies du SNC (neurosyphilis, méningites virales, cryptococcose...) et doivent donc être recherchées en même temps qu'une maladie de Lyme. Pour finir, CXCL-13 n'a été évalué que pour la NB précoce et pas pour la NB tardive [91].

5.3 INDICATIONS DES TESTS BIOLOGIQUES :

Le diagnostic de la borréliose de Lyme repose sur l'aspect clinique et sur le choix de tests biologiques appropriés au regard des manifestations cliniques observées. En effet il est important de tenir compte du stade et de la localisation de la réaction immunitaire qui ne seront pas forcément les mêmes en fonction des symptômes.

Afin de rendre le diagnostic plus simple pour les médecins, il a été mis en place des recommandations en fonction de chaque stade et/ou manifestation clinique.

5.3.1 DANS LE CAS D'UNE PIQURE DE TIQUE ISOLEE SANS SYMPTOMES

Il y aura surveillance de la zone de piqûre pendant un mois pour vérifier l'apparition ou non d'un EM associée à la surveillance d'une éventuelle apparition de signes cliniques généraux [84].

5.3.2 SI APPARITION D'UN EM OU PHASE PRIMAIRE LOCALISEE

La sérologie n'est pas recommandée car il y a un décalage entre l'apparition de l'EM et la production des Ac IgM par l'organisme. De plus, sa localisation limitée engendre une faible réaction immunitaire, ce qui risquerait de donner de faux négatifs avec une absence de traitement par la suite et éventuellement l'apparition tardive de symptômes disséminés, articulaires ou neurologiques.

Si les symptômes cutanés sont atypiques, il peut y avoir réalisation d'une biopsie de 3 à 4 mm sur le pourtour de la lésion. Un résultat positif permettra de mettre en place un traitement, mais un résultat négatif ne peut pas exclure un diagnostic de borréliose de Lyme, car la sensibilité de la culture et de la PCR est de 50% pour chaque test [84].

5.3.3 MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES OU PHASE DISSEMINÉE (PRÉCOCE OU TARDIVE)

Les examens recommandés sont :

- Une analyse du sang et du LCR conjointement avec une recherche d'Ac IgM ou IgG selon le stade de la maladie.
- Une recherche de synthèse intrathécale spécifique d'Ac anti-*Borrelia*. Le test peut se montrer négatif chez certains patients s'il est fait trop tôt dès la prise en charge médicale, car les Ac peuvent apparaître jusqu'à 6 semaines après le début des symptômes, il faut donc l'interpréter avec prudence.
- Une ponction lombaire est également effectuée afin de rechercher une pléiocytose lymphocytaire prédominante fréquente très tôt dans la neuroborréliose. Il s'agit d'un élément diagnostique important à ne pas négliger.
- Un test PCR peut également être effectué dans les 2 premières semaines de la NB en cas de doute car même si sa sensibilité est < à 30 %, si le résultat est positif, on peut valablement conclure à un diagnostic de NB [91,94].

5.3.4 DANS LE CAS D'UNE ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE (ACA) :

- Le premier test à effectuer est la sérologie. Ce test a une forte valeur prédictive négative dans le cas d'une ACA. Sa sensibilité serait > à 98 %. Si le test est négatif, il faudra donc remettre en cause le diagnostic d'ACA.
- s'il reste une doute quant à l'étiologie de ces lésions cutanées, d'autres test peuvent être pratiqués comme l'histologie, la culture ou la PCR. Dans le cas d'une ACA (à la différence de la NB), la PCR devrait être privilégiée car elle a une meilleure sensibilité (> 60 %) que la culture (10 à 30 %) [94].

5.3.5 DANS LE CAS DE L'ARTHRITE DE LYME :

-Le premier test effectué est la sérologie, avec une séropositivité > à 95 %. Si le résultat est négatif, le diagnostic d'Arthrite de Lyme devrait être rediscuté [94]. Un sérodiagnostic du liquide articulaire n'est pas utile car même en présence d'arthrite de Lyme, les taux d'IgG sériques et articulaires sont les mêmes. C'est une conséquence de la grande perméabilité aux protéines du liquide articulaire [91].

-Un test PCR peut également être demandé. Il s'effectue sur le liquide articulaire et/ou une biopsie synoviale en cas de doute sur le diagnostic. La sensibilité du test PCR est bien supérieure à celle de la culture, il faut donc le favoriser [68].

5.3.6 DANS LE CAS DE LA MALADIE DE LYME POST-TRAITEMENT :

En France, ce syndrome est appelé syndrome persistant polymorphe après piqûre de tique (SPPT) par le HCSP en 2014 alors qu'aux Etats-Unis, il s'agit du PTLDS. D'après la majorité des recommandations, ce syndrome est défini comme la persistance de symptômes subjectifs pendant 6 mois et débutant dans les 6 mois suivant le diagnostic et le début du traitement pour une borréliose de Lyme objective. Les symptômes sont : fatigue, troubles cognitifs et douleurs musculo-squelettiques.

Ce diagnostic est un diagnostic d'exclusion. Plusieurs tests sont effectués pour écarter d'autres pathologies avant d'évoquer ce syndrome : examens physiques, bilan clinique et de laboratoire pour une borréliose antérieure, numération formule sanguine complète, chimie du sang, Ac anti-nucléaires, hormone thyroïdienne, radio pulmonaire, consultation psychiatrique, tomodensitométrie ou IRM si céphalées chroniques, ponction lombaire si symptômes neurologiques, imagerie et évaluation histopathologique si signes focaux.

Si tous ces résultats sont négatifs, on peut alors évoquer une maladie de Lyme post-traitement [69].

5.4 REGLES INTERNATIONALES D'INTERPRETATION :

La plupart des directives européennes recommandent de suivre les règles suivantes :

- Suivre la stratégie de tests à 2 niveaux (ELISA puis WB), sauf en cas d'EM lorsque la sérologie est négative. Le test doit être répété 3 semaines plus tard pour suivre l'évolution du taux des Ac.
- Dans le cas d'une maladie qui dure entre 6 et 8 semaines ou plus, une sérologie négative doit écarter le diagnostic d'une BL disséminée.
- Un test sérologique de BL est indiqué lorsque le patient a été exposé à des piqûres de tique et que le tableau clinique évoque une infection disséminée de la BL.
- La sérologie n'est pas recommandée pour :
 - Le dépistage des sujets sains ou si les signes cliniques ne sont pas spécifiques, car les Ac reflètent uniquement une exposition à *Borrelia* et non la maladie elle-même.
 - Les patients asymptomatiques après piqûre, car il peut y avoir une séroconversion quand même, auquel cas il n'y a pas besoin de traitement.
 - Le suivi des patients atteints de BL après un traitement bien conduit, car la sérologie peut rester positive des années après l'infection.

5.5 LIMITES ET PERFORMANCES DES TESTS BIOLOGIQUES

Le diagnostic de la maladie de Lyme actuel est basé sur la sérologie en deux temps (diagnostic indirect) et sur la détection de l'ADN des *Borrelia* par PCR qui peut être utilisé sur des biopsies tissulaires ou sur le liquide articulaire. Ces deux tests présentent leurs limites.

5.5.1.1 Limites de la sérologie

La principale limite de la sérologie est l'existence de réactions croisées. En effet, diverses espèces bactériennes ont de nombreux gènes en commun, surtout concernant les gènes ribosomiaux, ceux des protéines du choc thermique ainsi que ceux responsables de la synthèse des peptidoglycanes et des lipopolysaccharides.

Il existe des réactions croisées entre tous les spirochètes et surtout entre les agents responsables de la syphilis, de la leptospirose et des infections à *Borrelia*.

Le Western-Blot est associé à une meilleure spécificité, mais il ne fait pas la différence entre les *Borrelia* des fièvres récurrentes et celles de la maladie de Lyme [96].

La deuxième limite des tests se situe au niveau de la fenêtre séronégative, entre le moment de la piqûre de tique et la séroconversion qui apparaît 2 à 4 semaines après la piqûre de tique. Le patient peut alors présenter une maladie de Lyme précoce avec apparition d'un EM et un diagnostic sérologique négatif. C'est pour cela que dans un diagnostic d'érythème migrant, la sérologie n'est pas utile.

La troisième limite est que les tests sérologiques actuels ne font pas la distinction entre une cicatrice sérologique, signe d'une infection à *Borrelia* ancienne et une infection active. Il peut être très difficile de diagnostiquer une réinfection par *Borrelia*.

La quatrième limite est la faible spécificité des IgM : les directives du CDC (Centers for Disease Control and prevention) recommandent de ne pas se fier aux tests IgM positives avec IgG négatives trente jours après le début des symptômes car il y a un haut risque de faux-positif. Dans ces cas-là, quatre critères doivent être évalués pour poser un diagnostic : la vérification des critères de positivité, une forte probabilité d'exposition aux tiques, des symptômes et signes évocateurs d'une borreliose précoce, et une séroconversion avec IgG plus de 4 semaines plus tard [91,97].

La dernière limite que nous évoquerons ici est celle de l'application des recommandations du CNR-EUCALB. En effet, seulement 13/33 réactifs de dépistage commercialisés et 9/13 réactifs de confirmation satisfont les recommandations en terme de sensibilité et de spécificité. De plus amples études sont donc nécessaires afin d'évaluer réellement leurs performances et de rendre le diagnostic biologique le plus fiable possible malgré ses limites [3].

5.5.1.2 Limites du test PCR

Les limites du test PCR concernant le diagnostic de la maladie de Lyme sont [97] :

- Qu'il ne renseigne pas sur la viabilité de la bactérie et doit donc être interprétés en fonction des manifestations cliniques.
- Et qu'il peut y avoir présence de contamination potentielle en laboratoire. Les laboratoires doivent donc avoir une certification pour pratiquer cette technique.

En conclusion :

- Les infections aiguës précoces ont des manifestations cliniques particulières et doivent être traitées sans diagnostic biologique (fenêtre séronégative).
- Les connaissances scientifiques actuelles ne permettent pas encore de détecter une maladie de Lyme disséminée et/ou persistante chez des patients n'ayant jamais eu de maladie de Lyme confirmée car il y a un risque que ce soit une cicatrice sérologique. Cependant dans 50 à 75 % des cas, les formes disséminées ne sont pas précédées d'un EM et la piqûre de tique peut passer inaperçue. Le patient peut donc ne pas avoir de symptômes précoces et développer une forme disséminée par la suite.
- Les connaissances des médecins et professionnels de santé en matière de maladie de Lyme sont absolument nécessaires pour enrayer les maladies de Lyme précoce chez les patients présentant des symptômes afin d'éviter le développement de formes plus graves et chroniques par la suite.
- La recherche avance concernant les diagnostics biologiques, notamment avec l'étude sur les biocapteurs, mais pour le moment le diagnostic est compliqué et nécessite une anamnèse bien conduite du patient. Il existe un besoin urgent de méthode de diagnostic hautement sensible et spécifique capable de détecter le spirochète à n'importe quel stade de la maladie.

6. APPROCHE THERAPEUTIQUE

6.1 PROTOCOLE CLASSIQUE

6.1.1 LES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES EN FRANCE

6.1.1.1 Doxycycline :

La doxycycline est un antibiotique bactériostatique à diffusion intra et extracellulaire de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries, augmente l'excrétion sébacée et possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.

A ingérer avec un grand verre d'eau du fait de troubles digestifs associés fréquents et de risque d'atteinte œsophagienne.

Grossesse : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. L'administration de cyclines au cours des 2e et 3e trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

Allaitement : En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

Contre-indications :

- allergie aux cyclines (rare),
- enfant de moins de 8 ans (risque de coloration définitive des dents),
- en association avec les rétinoïdes par voie orale,
- grossesse (à partir du 4e mois),
- Exposition importante au soleil ou UV.

6.1.1.2 Azithromycine :

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des azalides (famille des macrolides) à excellente diffusion tissulaire et intracellulaire.

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- allergie aux macrolides (rare),
- insuffisance hépatique grave,
- en association avec des médicaments contenant du cisapride (non commercialisé en France), de la colchicine, de l'ergotamine (Gynergene®) ou de la dihydroergotamine (Diergospray®).

ATTENTION : Les antibiotiques de la famille des macrolides exposent à un risque de torsades de pointes. La prudence s'impose dans certaines situations : anomalie de l'électrocardiogramme appelée «allongement de l'intervalle QT», association avec d'autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, hypokaliémie, rythme cardiaque lent (bradycardie) ou irrégulier (arythmie cardiaque), insuffisance cardiaque.

Certaines situations doivent conduire à prendre un avis médical urgent :

- gonflement du visage (lèvres, paupières...) ou d'une autre région du corps ;
- éruption cutanée d'évolution rapide, décollement de la peau, cloques dans la bouche pouvant être les signes d'une réaction cutanée grave ;
- fatigue anormale associée à une coloration jaune de la peau ou à des urines foncées ;
- diarrhée importante survenant pendant ou dans les deux mois qui suivent le traitement antibiotique.

Des précautions sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale, de blocage des voies biliaires ou de myasthénie.

Grossesse et allaitement : innocuité non établie. Ce médicament ne doit pas être utilisé sans avis médical pendant la grossesse, notamment au cours des 3 premiers mois.

Effets Indésirables :

- Très fréquents (plus de 10 % des cas) : diarrhée.
- Fréquents (1 à 10 % des cas) : maux de tête, vomissements, nausées, douleurs abdominales

6.1.1.3 Amoxicilline :

L'amoxicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des aminopénicillines, qui a la caractéristique de bien diffuser dans la plupart des tissus et liquides biologiques.

Grossesse : Aucun effet néfaste pour l'enfant à naître n'a été établi avec ce médicament. Il peut être prescrit pendant la grossesse.

Allaitement : Ce médicament passe dans le lait maternel ; la poursuite de l'allaitement est possible, mais tout symptôme survenant chez le nourrisson devra être signalé au médecin : muguet, éruption de boutons... pouvant traduire une intolérance ou une allergie.

Effets indésirables : Fréquents (1 à 10 % des patients) : nausées, diarrhée, éruption cutanée. Peu fréquents (moins de 1 patient sur 100) : vomissements, urticaire, démangeaisons. Association déconseillée avec le méthotrexate et l'allopurinol (éruption cutanées)

6.1.1.4 Ceftriaxone :

La ceftriaxone est un antibiotique antibactérien de la famille des bêtalactamines du groupe des céphalosporines de 3e génération. Il s'agit d'une céphalosporine semi-synthétique à très large spectre d'action et résistante aux bêtalactamases. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Bonne diffusion dans l'organisme.

Contre-Indications :

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- allergie aux céphalosporines,
- prématuré,
- nouveau-né de moins de 28 jours présentant une jaunisse ou recevant du calcium par voie injectable.

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou co-administré avec des solutions contenant du calcium. Ne pas injecter plus d'1g par site d'injection en IM

Manifestation clinique	Antibiothérapie	Posologie adulte	Posologie enfant	Durée
Erythème migrant (EM) unique ou multiple et lymphocytome borrelien (LB)	Plus de 8 ans			
	1 ^{ère} intention : doxycycline	100 mg 2x/ jour	4 mg/kg/jour en 2 prises (max 200 mg/j)	<u>EMU</u> = 14 jours
	2 ^{ème} intention : amoxicilline	1g 3x/jour	50 mg/kg/jour en 3 prises	<u>LB ET EMM</u> = 21 jours
	Moins de 8 ans			
	1 ^{ère} intention : amoxicilline		50 mg/kg/jour en 3 prises	<u>EMU</u> = 14 jours <u>EMM ET LB</u> = 21 jours
	2 ^{ème} intention : azithromycine		20 mg/kg/jour (max 500 mg/jour)	<u>EMU</u> = 5 jours <u>EMM ET LB</u> = 10 jours
Neuroborreliose (NB)	NB de Lyme précoce < 6 mois			
	1 ^{ère} intention : doxycycline	100 mg 2x/jour	Dès 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises	14 jours
	2 ^{ème} intention : Ceftriaxone IV	2g 1x/jour	80 mg/kg/jour (max 2g/jour)	
	NB de Lyme tardive > 6 mois			
1 ^{ère} intention : doxycycline	- 100 mg 2x/jour - 200 mg 2x/jour si insuffisance du SNC	Dès 8 ans : - 4 mg/kg/jour en 2 prises - 8 mg/kg/jour en 2 prises	21 jours	
2 ^{ème} intention : ceftriaxone IV	2g 1x/jour	80 mg/kg/jour (max 2g)		

Arthrite de Lyme (AL)	1 ^{ère} intention : doxycycline	100 mg 2x/jour	Dès 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises	28 jours
	2 ^{ème} ligne (si échec ou CI doxy) : ceftriaxone IV	2g 1x/jour	80 mg/kg/jour (max 2g)	
	3 ^{ème} intention : amoxicilline VO	1g 3x/jour	80 mg/kg/jour en 3 prises (max 3g/jour)	
Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)	Doxycycline	200 mg 2x/jour	Dès 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises (max 200 mg)	28 jours
	Autre option : Ceftriaxone IV	2g 1x/jour	80 mg/kg/jour (max 2g)	
Manifestations ophtalmologiques	Lésions superficielles : conjonctive, épisclérite (sauf kératite)			
	1 ^{ère} intention : doxycycline	100 mg 2x/jour	Dès 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises (max 200 mg)	14 jours
	2 ^{ème} intention : Ceftriaxone IV	2g 1x/jour	80 mg/kg/jour (max 2g)	
	Lésions intra-oculaires, orbitaires et neuro-ophtalmologiques : kératite, sclérite, uvéite, rétinite, neuropathie optique, paralysie du nerf oculomoteur, orbitopathie			
1 ^{ère} intention : ceftriaxone IV	2g 1x/jour	80 mg/kg/jour (max 2g)	21 jours	
2 ^{ème} intention : doxycycline (car faible pénétration intra-oculaire)	100 mg 2x/jour	Dès 8 ans : 4 mg/kg/jour en 2 prises (max 200 mg)		

Manifestations cardiaques	Si syncope, bloc auriculo-ventriculaire de type 2 ou 3 ou de type 1 > 30ms			
	Début du traitement : ceftriaxone IV	2g 1x/jour		Tant qu'une surveillance continue est nécessaire
	Puis traitement par VO : -amoxicilline Ou -doxycycline	-1g 3x/jour -100 mg 2x/jour	Enfant < 8 ans : -100 mg/kg/jour Enfant > 8 ans : -4 mg/kg/jour	Dès qu'une surveillance continue n'est plus nécessaire et d'une durée de 21 jours (le BAV disparaît en une semaine en général)
	Pour les autres manifestations cardiaques			
1 ^{ère} intention :				
-amoxicilline	-1g 3x/jour			
-doxycycline	-100g 2x/jour			

Tableau 2 : Traitements recommandés par les sociétés savantes françaises [89]

6.1.2 MISE EN PLACE DU TRAITEMENT : RECOMMANDATIONS ET SURVEILLANCE

6.1.2.1 Erythème migrant unique ou multiple et lymphocytome borrélien :

L'antibiothérapie est nécessaire pour éviter l'apparition de nouvelles manifestations tardives. La doxycycline est à privilégier car elle est efficace contre la NB de Lyme, on la donne donc en 1^{ère} intention.

Un EM unique ou multiple :

- guérit généralement après une à deux semaines d'antibiothérapie
- Un suivi clinique doit avoir lieu : prendre une photo avant, pendant et après traitement
- si les lésions restent malgré le traitement : vérifier l'observance et discuter un diagnostic différentiel
- si signes généraux persistants : pas de nouvelle antibiothérapie mais consultation par un dermatologue
- attention : infection non immunisante, consulter si nouveaux symptômes

Le LB :

- de nouvelles recommandations préconisent un traitement de 21 jours car il y a un risque de persistance de la lésion s'il ne dure que 14 jours.
- bon pronostic en général avec disparition des symptômes cutanés en 2 à 4 mois [98][64].

6.1.2.2 Neuroborélliose de Lyme :

Il existe une bonne tolérance à la doxycycline sur 14 jours chez les moins de 8 ans, mais les cyclines sont en général contre-indiqués chez les enfants. S'il existe une contre-indication aux bêta-lactamines ou que la voie IV est difficile, une utilisation de la doxycycline sera envisagée hors AMM après discussion avec les parents.

En cas d'échec du traitement pour une manifestation tardive, un comité pluridisciplinaire en centre spécialisé peut envisager un retraitement et/ou un diagnostic différentiel.

Il y a un risque d'altération de la qualité de vie avec une fatigue chronique suite au traitement de la NB si :

- le début du traitement a commencé plus de 6 mois après apparition des symptômes,
- la manifestation neurologique initiale est sévère,
- ou s'il y a des symptômes résiduels 4 mois après le traitement.

En effet, des troubles chroniques peuvent s'installer tels que :

- perte de mémoire
- troubles de la concentration
- dépression
- douleurs neuropathiques
- fatigue et céphalées chroniques

Dans ces cas-là, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire en même temps que le traitement si cela est possible avec : une rééducation motrice, cognitive, psychologique, une prise en charge de la douleur et de l'impact social de ces troubles chroniques sur le patient.

A cause de ces symptômes chroniques, le patient doit souvent se mettre en arrêt de travail, ou alors il peut être en incapacité de travailler ou d'aller à l'école, il peut aussi se retrouver en invalidité et doit réaménager sa vie quotidienne pour s'adapter à ses capacités réduites.

Le but de la prise en charge multidisciplinaire est de permettre au patient de pouvoir reprendre le travail ou l'école.

La résolution des symptômes peut prendre quelques années après le traitement, surtout s'il a été instauré tardivement. Malgré cela, une douleur résiduelle peut persister et ne doit pas être considérée comme signe de résistance bactérienne. Dix pour cent des neuropathies périphériques traitées pour une NB ont des séquelles telles que des douleurs neuropathiques ou un déficit sensoriel.

6.1.2.3 Arthrite de Lyme

D'après des études publiées, une comparaison de la doxycycline et de la ceftriaxone en terme d'efficacité, de tolérance et de coût, conduit à privilégier la doxycycline dans l'AL [89].

La disparition de l'épanchement articulaire est lente et s'effectue sur 3 à 6 mois.

Si les symptômes récidivent ou qu'il y en a de nouveaux, il faut :

- demander l'avis d'un rhumatologue : nouveau prélèvement articulaire ou non
- rechercher un diagnostic différentiel
- si PCR positive 3 semaines après la fin du traitement, envisager un 2^{ème} traitement avec un autre antibiotique

La guérison avec un seul traitement antibiotique est rare, en général un 2^{ème} traitement avec une molécule différente est nécessaire et conduit parfois à la guérison.

Si l'arthrite est réfractaire aux deux traitements antibiotiques et que la PCR est négative, il faut demander un avis spécialisé et rechercher un diagnostic différentiel, car il s'agit généralement d'une progression vers un rhumatisme inflammatoire.

Pour atténuer les douleurs dans les cas d'arthrite réfractaire, on peut effectuer des injections intra-articulaires de corticoïdes, sauf en cas de PCR positive dans le liquide synovial ou si la fin du traitement antibiotique date de moins de trois semaines. En revanche, une corticothérapie générale n'est pas recommandée [89,99].

6.1.2.4 L'acrodermatite chronique atrophiante

Lors d'une ACA, les signes cutanés inflammatoires peuvent persister plus de 6 mois (surtout si les symptômes sont présents depuis longtemps), sans que cela ne justifie un nouveau traitement.

S'il y a présence d'œdèmes sur les membres inférieurs, le port de chaussettes de contentions est indiqué pour éviter la stase veineuse.

Une douleur neuropathique liée à l'ACA ne doit pas avoir d'incidence sur le choix de l'antibiotique. Cette douleur peut régresser complètement après traitement, ou persister

malgré l'amélioration des lésions cutanées. Dans ce cas-là, un traitement antalgique peut être mis en place.

Trois mois après la fin du traitement, une première consultation de suivi est recommandée. Il est utile aussi de prendre régulièrement des photographies des lésions pour vérifier leur évolution. S'il n'y a aucune amélioration 3 à 6 mois après la fin du traitement, un dermatologue doit être consulté pour rechercher un diagnostic différentiel.

Le patient doit savoir :

- que l'atrophie cutanée est irréversible et n'est pas le signe d'une infection active
- qu'une insuffisance veineuse peut persister et être à l'origine de poussées de dermite de stase que l'on peut prévenir par le port de bas de contention [89,99].

6.1.2.5 Manifestations ophtalmologiques

Il n'y a pas de stratégie thérapeutique consensuelle pour le traitement des différentes atteintes ophtalmologiques. Une consultation chez un ophtalmologue spécialisé est nécessaire surtout s'il y a une atteinte neuropathique ou postérieure.

Etant donné que les uvéites et manifestations neuro-ophtalmologiques sont considérées comme des atteintes neurologiques de la borréliose de Lyme, le traitement est sensiblement le même avec ajout de corticoïdes après discussion par les spécialistes. Une corticothérapie est souvent prescrite en association à la ceftriaxone, à doses décroissantes en fonction de la réponse au traitement et de certains critères de surveillance. La voie d'administration dépend du type de déficience (topique, péri-oculaire, intra-vitréenne ou systémique).

En cas de conjonctivite, épisclérite, sclérite et uvéite (antérieure ++): corticoïde local

En cas de forme sévère postérieure et neuro-ophtalmologiques : corticoïde systémique

Si l'inflammation est importante : agent cycloplégique (empêche l'accommodation de l'œil par paralysie du muscle ciliaire) et vitamine A.

En conclusion, une surveillance en ophtalmologie doit être faite avec en général, une évolution favorable sous traitement. Cependant, des baisses d'acuité visuelle peuvent persister car l'évolution dépend de l'intensité de l'atteinte et de la structure de l'œil touchée.

6.1.2.6 Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque, en particulier les troubles de la conduction, sont des manifestations beaucoup plus rares de la borréliose.

Les patients présentant une syncope, un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de type 2 ou 3 ou type 1 > 30 ms, doivent recevoir un traitement initial par ceftriaxone IV avec un passage à l'amoxicilline ou doxycycline VO pour 21 jours dès qu'une surveillance continue n'est plus nécessaire. Le BAV disparaît en une semaine en général. On peut alors traiter le patient en ambulatoire. Le recours à un pacemaker temporaire peut être utile après un avis spécialisé.

Pour les autres manifestations cardiaques, l'amoxicilline et la doxycycline peuvent être utilisées en première intention.

Les recommandations indiquent de ne pas traiter les cardiopathies dilatées chroniques associées à un antécédent de borréliose de Lyme, car il n'y a pas assez de preuves de lien de causalité pour le moment.

Aucune surveillance spécifique n'est nécessaire après traitement et l'évolution est généralement favorable en quelques semaines [99][64].

6.1.2.7 Manifestations psychiatriques :

Devant un tableau psychiatrique atypique associé à d'autres symptômes et à une exposition aux tiques, il est recommandé de pratiquer une sérologie de borréliose de Lyme en deux temps. Il faut également prendre l'avis d'un psychiatre ou d'un pédopsychiatre.

Seules de petites séries de cas rapportent ces manifestations psychiatriques et les principales manifestations psychiatriques observées associées à une borréliose de Lyme disséminée tardive sont le plus souvent des troubles anxieux et de l'humeur, et plus rarement des troubles psychotiques.

Après une évaluation clinique et sérologique, si le diagnostic de borréliose de Lyme disséminée tardive est confirmé, un spécialiste en maladies infectieuses sera consulté pour proposer un traitement antibiotique adapté. Le traitement est identique à celui de la forme neurologique tardive de la BL [99].

6.1.3 TOLERANCE PLUTOT QUE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE HYPOTHESE AU PTLDS

Les protocoles antibiotiques recommandés traitent efficacement la ML chez la plupart des patients. Cependant, 10 à 20 % des personnes traitées y sont réfractaires et ont des problèmes de santé persistants malgré le traitement de référence, avec une fatigue chronique, des douleurs musculo-squelettiques, et des difficultés d'ordre neurologique et cognitif persistants pendant plus de 6 mois.

On dit que ces patients ont un PTLDS (Post Treatment Lyme Disease Syndrome) ou SPPT en France.

Chez ces patients, l'évolution de la maladie peut être prolongée et le traitement incertain. Malgré un retraitement par les antibiotiques recommandés par l'Académie Nationale de Médecine, que certains médecins acceptent de prescrire et qui est associé à de meilleurs résultats sur la symptomatologie persistante, cette antibiothérapie traditionnelle semble être efficace contre le spirochète en phase de croissance active mais assez peu efficace contre les bactéries persistantes en phase stationnaire qui pourraient être à l'origine de formes plus graves et persistantes de la maladie [83].

En France, les recommandations du HCSP en matière de traitement du SPPT sont plutôt une prise en charge globale du patient avec traitement symptomatique, mais les traitements antibiotiques ne sont pas clairement recommandés. En effet, le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) n'exclue pas qu'une réinfection par *Borrelia* ou qu'une ou plusieurs co-infections puissent être à l'origine de tels symptômes, mais l'hypothèse d'une forme persistante de la bactérie est rejetée.

Tant que nous n'avons pas de test de diagnostic qui soit un marqueur sensible d'une infection active, les médecins se retrouvent dans l'incertitude de traiter ou non leurs patients avec une antibiothérapie supplémentaire. Et même si cette antibiothérapie entraîne une amélioration provisoire sur le plan clinique, s'il y a une rechute, les traitements antibiotiques à répétition ne sont pas une solution pérenne. Cette incertitude entraîne donc des conflits entre les médecins avec ceux préconisant un retraitement antibiotique et ceux déclarant que ce traitement n'est pas indiqué.

Il apparaît depuis peu qu'une grande partie de l'échec des antibiothérapies pourrait être attribuée non pas à la résistance bactérienne de *B. burgdorferi s.l.* à proprement parler, mais plutôt à une forme de tolérance aux antibiotiques caractérisée par la formation de biofilms, de *Borrelia* persistantes ou « persisters » (voir chapitre « métamorphose des *Borrelia* »). Ces formes persistantes du spirochète pourraient également échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et entraîner une réponse immunologique continue responsable des symptômes du PTLDS [83].

Une bactérie résistante possède une mutation génétique la rendant résistante aux antibiotiques. Elle garde la capacité de se multiplier et de transmettre cette mutation afin de créer une population bactérienne résistante génétiquement de façon stable et héréditaire. Or, il a été démontré que *Borrelia* n'a pas développé de résistance bactérienne à proprement parler.

La tolérance est définie par la capacité d'une sous-population bactérienne non résistante, de survivre à un traitement antibiotique même s'il dépasse la CMI (concentration minimal inhibitrice) grâce à plusieurs mécanismes qui seraient régis par un ensemble de gènes (voir chapitre « métamorphose des *Borrelia* »). Ces bactéries persistantes n'ont pas la capacité de se multiplier en l'état car elles sont en état de dormance. La persistance est une caractéristique non héréditaire. Par ailleurs, une diminution de la pression antibiotique conduit à l'augmentation d'une population bactérienne appelée « reverters », qui correspond à une très faible quantité de persistants qui reviendrait à un état de réplication, qui serait aussi sensible aux antibiotiques que la population de départ, et provoquerait une rechute de la ML.

Des xénodiagnostic chez des patients atteints de borréliose de Lyme et ayant reçu un traitement antibiotique recommandé ont mis en évidence la récupération d'ADN de *B.burgdorferi* [100]. Ceci suggère que les *Borrelia*, ou des débris persistants de *Borrelia* ne sont pas totalement éradiqués par les traitements habituels et/ou par le SI de l'hôte. En entraînant une inflammation continue, cette persistance pourrait également contribuer à la symptomatologie chronique de la BL [83].

De nouvelles études ont vu le jour ces dernières années pour tenter de trouver de nouveaux traitements efficaces contre les formes atypiques de *Borrelia burgdorferi* pouvant potentiellement être à l'origine de la persistance de la maladie.

6.2 PROTOCOLES NON CONVENTIONNELS

6.2.1 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES POUR LA PTLDS

Les symptômes persistants de la borréliose de Lyme affectent considérablement la qualité de vie des patients atteints, c'est pour cette raison que certains médecins n'hésitent pas à traiter leurs patients avec des antibiothérapies fréquentes et prolongées.

De nombreuses recherches ont démontré que les antibiotiques traditionnels utilisés pour traiter la maladie de Lyme sont efficaces sur les *Borrelia* en phase de croissance, mais ont une faible activité contre les formes atypiques du spirochète telles que les corps ronds, les microcolonies de biofilms et les bactéries persistantes en phase stationnaire, qui seraient en grande partie responsables de la PTLDS [83,101–103]. En effet, des études de Feng *et al.* (2019) sur un modèle murin ont montré que la doxycycline et la ceftriaxone, utilisées habituellement dans le traitement de la ML, n'ont pas réussi à éradiquer l'infection chez les souris ayant été infectées avec un inoculum de *B. burgdorferi* sous forme de microcolonies de type biofilms agrégés en phase stationnaire [83].

C'est pourquoi de nombreuses études pré-cliniques sont en cours afin de rechercher et de tester des molécules, antibiotiques ou non, qui seraient susceptibles d'éradiquer *B. burgdorferi s.l.* sous toutes ses formes, atypiques ou non.

- L'une des études les plus probantes actuellement est celle de Feng *et al.* 2019, qui ont montré en séparant les phases exponentielles et stationnaires de *Borrelia burgdorferi* par centrifugation, que les formes stationnaires contenaient plus de formes atypiques de type biofilms ou persisters. Cette recherche a montré également que cette forme stationnaire inoculée directement à la souris provoquait des formes plus graves et persistantes de la maladie de Lyme que la bactérie en phase de réplication inoculée à la souris. A partir de là, trois antibiotiques ont été testés ensemble et séparément.

Le résultat montre que la doxycycline utilisée seule ne peut éradiquer que les spirochètes en phase de réplication, que la ceftriaxone réussit à éradiquer les bactéries en phase de réplication et semi-dormantes (corps rond en phase stationnaire), et que la vancomycine (contrairement ce que montre l'étude de Wu *et al.* 2018 [104]) n'a pu éradiquer, ni les spirochètes en phase de réplication, ni ceux en phase stationnaire.

Enfin après des essais de combinaisons à deux médicaments, la trithérapie doxyxycycline + ceftriaxone + daptomycine est la seule combinaison ayant réussi à éradiquer complètement l'infection causée par les microcolonies chez la souris.

- D'autres études ont testés des molécules qui paraissaient prometteuses telles que la dapsonne (diaminodiphénylsulfone) avec l'association dapsonne + minocycline + céfuroxime + azithromycine [105]. Malgré l'amélioration des symptômes persistants de nombreux patients grâce à cette molécule en combinaison avec d'autres antibiotiques dans une étude du Dr Horowitz [106], les études *in vitro* ont montré que l'association de ces quatre antibiotiques dapsonne + minocycline + céfuroxime + azithromycine ou dapsonne + minocycline + céfuroxime + rifampine avaient une activité significativement moindre contre *Borrelia* en phase stationnaire (viabilités résiduelles respectives de 58 % et 60 %) que la trithérapie doxyxycycline + ceftriaxone + daptomycine (viabilité résiduelle de 27 %) [105]. D'autres études sont donc nécessaires afin d'optimiser les combinaisons et de les évaluer *in vitro* et *in vivo*.
- Une étude toute récente de Leimer *et al.* 2021 a permis de détecter grâce à un criblage sélectif contre *Borrelia burgdorferi*, l'hygromycine A, un antimicrobien connu produit par *Streptomyces hygroscopicus*. L'hygromycine A possède un spectre étroit mais s'est avérée très active et sélective contre les spirochètes avec une CMI d'environ 0,2g/ml. Cet antibiotique agit en se liant à une région conservée dans l'ARNr 23S et serait introduit dans *Borrelia* par le transporteur BmpD, propre aux spirochètes et essentiel au transport des purines à l'intérieur de *Borrelia*. Dans cette étude, l'hygromycine A par VO a éliminé efficacement une infection chez la souris, et a eu un effet minime sur le microbiome intestinal par rapport aux antibiotiques utilisés actuellement. Sa toxicité serait moindre, même à des doses très élevées dépassant 2500 fois la CMI. Ces propriétés en font un candidat intéressant pour le traitement ciblé de la maladie de Lyme. Enfin, un test effectué avec une consommation d'appâts contenant l'hygromycine A a permis d'éliminer efficacement l'infection par *Borrelia* chez les animaux. Cela en ferait donc un médicament intéressant dans l'éradication du spirochète au niveau environnemental [107]. Ce ne sont que les premières étapes d'une évaluation pré-clinique qui nécessite de plus amples recherches pharmacocinétiques, pharmacodynamique et toxicologiques.

6.2.2 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES NATURELLES ALTERNATIVES

6.2.2.1 Aromathérapie

L'aromathérapie consiste à traiter un symptôme ou une pathologie grâce à l'action d'une ou plusieurs huiles essentielles. Les huiles essentielles sont des liquides volatils concentrés extraits de plantes.

De nombreux patients ayant un PTLDS ont recours à l'aromathérapie pour traiter leur maladie en complément d'autres traitements. Il existe peu d'études sur l'efficacité des huiles essentielles sur Bb, malgré une utilisation importante par la population atteinte de symptômes persistants.

Cependant, il existe deux études ayant évalué l'activité de 35 huiles essentielles (HE) chacune sur les formes persistantes présentes dans les cultures en phase stationnaire, qui ne sont pas éradiquées par les traitements antibiotiques actuels. Ces 35 huiles essentielles ont été choisies différemment pour ces deux études.

❖ Etude de Feng et al. 2017

Dans une première étude de Feng *et al.* (2017), les 35 huiles essentielles ont été choisies parmi celles trouvées couramment dans le commerce, et parmi celles utilisées le plus souvent par les patients atteints de PTLDS. L'activité de ces 35 HE est comparée à l'activité de la daptomycine (Dap) contre la phase stationnaire de Bb. En effet, nous avons vu que la daptomycine est une molécule capable d'éradiquer Bb en phase stationnaire à des concentrations cliniquement réalisables (40 μ M soit 64,8 μ g/ml).

Les résultats de cette étude montrent que :

- ✓ **5 HE à 1%** ont montré une activité contre Bb en phase stationnaire supérieure à l'activité de la daptomycine 40 μ M (à 64,8 μ g/ml). Ces HE sont : l'HE des 4 voleurs (mélange), d'origan, de clou de girofle, de géranium bourbon, et d'écorce de cannelle.

- ✓ **7 HE à 0,5%** ont montré une activité supérieure ou égale à la daptomycine 40 µM : origan, écorce de cannelle, clou de girofle, citronnelle, gaulthérie, géranium bourbon et patchouli.
- ✓ **5 HE à 0,25%** ont montré une meilleure activité que la daptomycine 40 µM : origan, écorce de cannelle, clou de girofle, citronnelle et gaulthérie.
- ✓ **3 HE à 0,125%** sont les HE les plus actives avec une activité remarquable à faible dose supérieure ou égale à celle de la daptomycine 40 µM : origan, écorce de cannelle et clou de girofle.
- ✓ **1 HE efficace à 0,1%** contre Bb en phase stationnaire : l'origan.

Parmi toutes ces HE, l'origan, le clou de girofle et l'écorce de cannelle se démarquent en présentant une activité contre *Borrelia* qui semble être supérieure à la daptomycine 40 µM, même à très faible concentration de 0,125%.

- L'origan (*Origanum vulgare*):

L'HE d'origan à 0,05% n'a pas éradiqué la phase stationnaire de *B. burgdorferi*, mais a permis de réduire la taille des microcolonies de type biofilm de manière significative, ce que la daptomycine 40 µM n'est pas capable de faire. Par contre, l'origan a pu éradiquer la phase stationnaire à une concentration de 0,1%.

Afin d'identifier les ingrédients actifs de l'HE d'origan, 3 constituants ont été testés : le carvacrol, le p-cymène et le α-terpinène.

Le carvacrol s'est montré aussi efficace contre Bb en phase stationnaire que l'HE d'origan à 0,1% ou 0,05%. Le carvacrol pourrait perturber les membranes cellulaires microbiennes et entraîner la diminution et/ou destruction (selon sa concentration) des structures agrégées de type biofilm.

Au contraire, le cymène et le α-terpinène n'ont pas montré d'activité contre *B. burgdorferi* en phase stationnaire.

De plus, le carvacrol s'est montré efficace contre Bb en phase de croissance.

Enfin, ce monoterpénoïde phénolique est une molécule liposoluble qui a montré sa capacité à pénétrer la barrière hémato-encéphalique dans des études animales.

Ces arguments en feraient donc l'un des ingrédients les plus actifs de l'origan contre le spirochète, et feraient de l'HE d'origan un candidat médicament idéal pour des études plus approfondies.

- [Le clou de girofle \(*Syzygium aromaticum*\) et l'écorce de cannelle \(*Cinnamomum zeylanicum*\) :](#)

L'huile essentielle d'écorce de cannelle a éradiqué les cellules de *Borrelia* en phase stationnaire à une concentration de 0,05% et l'huile essentielle de clou de girofle a montré une stérilisation à une concentration de 0,1% ou plus. Ces deux HE, comme celle d'origan, peuvent réduire la taille des microcolonies de biofilms.

Ces deux végétaux sont souvent utilisés en extraction dans la transformation des aliments. A partir de cela, des régimes alimentaires efficaces avec peu d'effets secondaires pourraient être développés dans de futures études afin de traiter le PTLDS.

Dans cette étude, bien que trois huiles essentielles se soient avérées efficaces in vitro contre *B. burgdorferi*, les concentrations efficaces qui montreront une activité équivalente in vivo restent encore inconnues. En effet, nous ne connaissons pas encore tous les principes actifs des HE actives, ni les profils pharmacocinétiques de ces principes actifs.

De futures études sont nécessaires pour détecter les principes actifs ou combinaisons de principes actifs de ces HE afin d'évaluer leur activité spécifique, leur concentration efficace et leurs propriétés pharmacocinétiques chez l'animal, avant leur utilisation chez l'homme [108,109].

❖ [Etude de Feng et al. 2018](#)

Dans une deuxième étude de Feng et al. (2018), un panel de 35 HE a été acheté auprès de la société Plant Guru, ainsi que du cinnamaldéhyde (CA) auprès de la société Sigma-Aldrich. Le

cinnamaldéhyde est le composant actif de l'HE d'écorce de cannelle, HE dont l'efficacité contre *B. burgdorferi* a été découverte dans l'étude précédente.

Dans cette étude, les chercheurs ont comparé l'efficacité de ces HE à celle de la doxycycline, puis ils ont sélectionné les meilleures HE, et ont étudié leur action contre les cultures de *B. burgdorferi* en phase stationnaire.

Les résultats de cette étude montrent que :

- ✓ **5 HE à 0,1%** ont une activité remarquable contre Bb en phase stationnaire avec une absence de repousse dans les échantillons : l'ail (*Allium sativum*), le piment de Jamaïque (*Pimenta officinalis*), la myrrhe (*Commiphora myrrha*), l'hydacheim (*Hedychium spicatum*) et la *Litsea cubeba*. Le cinnamaldéhyde à 0,1% possède la même activité contre Bb avec absence de repousse à 21 jours.

- ✓ **1 HE à 0,05%** : seul l'HE d'ail présente une activité efficace à cette concentration, avec le cinnamaldéhyde.

- [L'huile essentielle d'ail \(bulbe d'*Allium sativum*\)](#)

Les échantillons traités avec de l'HE d'ail à 0,05% et repiqués pendant 21 jours ne montrent pas de repousse du spirochète. Ceci indique que l'ail pourrait complètement éradiquer toutes les formes de *B. burgdorferi*, même à faible concentration.

Dans cette étude, l'ail a été identifié comme le candidat le plus puissant contre *B. burgdorferi* en phase stationnaire, et son activité est similaire à celles de l'HE d'origan et d'écorce de cannelle.

- [Le cinnamaldéhyde](#)

Le cinnamaldéhyde à 0,05% a également réussi à stériliser la culture de Bb en phase stationnaire avec une absence de repousse à 21 jours de sous-culture. Ceci montre que l'action de l'HE d'écorce de cannelle contre Bb est attribuable au cinnamaldéhyde.

Toutes ces HE et le cinnamaldéhyde nécessitent des études plus approfondies pour déterminer s'ils ont la capacité d'éradiquer l'infection persistante à Bb in vivo [110].

6.2.2.2 Phytothérapie

Les extraits de plantes sont utilisés depuis longtemps par les patients atteints de PTLDS comme alternative aux traitements antibiotiques prolongés et inefficaces, ou en complément des traitements antibiotiques afin d'en améliorer l'efficacité. Etant donné les limites du traitement antibiotique actuel contre la maladie de Lyme, il devient indispensable de développer de nouvelles approches bien tolérées et plus efficaces cliniquement.

❖ Le travail du Dr Richard Horowitz en phytothérapie

Certains protocoles à base de plante utilisés par le Dr Horowitz au cours de sa carrière, bien qu'ils n'aient pas eu de réelle validation scientifique à l'époque, ont pu montrer une certaine efficacité contre la forme persistante de la maladie et ses symptômes résistants.

Le Dr Richard Horowitz, médecin interniste à New York, utilise la phytothérapie depuis 2002 pour soigner ses patients atteints de Lyme. Depuis, il a testé plusieurs protocoles dans son centre des arts thérapeutiques de Hudson Valley :

- Le premier protocole était à base de plantes chinoises et mis en place par le Dr Qingcai Zhang, spécialisé en médecine chinoise. Il comprenait plusieurs composants naturels dont l'allicine, principe actif de l'ail qui pouvaient être associées différemment à des complexes de plantes créées par le Dr Zhang et appelées Circulation P, HH. Il pouvait y associer *Cordyceps sinensis* en cas de fatigue importante ou *Artemisia annua* en cas de sueurs. Ces protocoles ont contribué à l'arrêt des antibiotiques sur de longues périodes chez des patients atteints par la ML et les co-infections par *Babesia* et *Bartonella*, mais beaucoup de patients ont fini par rechuter.
- Le deuxième s'appelait « le protocole de Cowden » et a été conçu par le Dr William Cowden, interniste et cardiologue qui avait eu de bons résultats sur ses patients atteints de Lyme. Il utilisait plusieurs plantes dont : *Unicaria tomentosa* ou Samento (extrait

d'écorce de la griffe du chat), l'extrait d'écorce d'*Otoba parvifolia*. (Banderol), l'extrait d'écorce de *Campsiandra augustifolia*, l'extrait de *Cinchona calisaya*, du persil et de l'extrait de feuilles de *Desmodium mollicullum*.

Les protocoles issus de ces plantes se sont avérés efficaces et sans danger malgré les crises de Jarisch-Herxheimer chez certains patients. Le *Desmodium* et le persil ont permis d'atténuer ces crises dans 30% des cas. Chez ce type de patients, le dosage des plantes a été revu à la baisse. A partir de cette expérience, le Dr Eva Sapi (2008 à New Haven) a mis en évidence l'efficacité du Samento et du Banderol *in vitro* dans l'élimination des *Borrelia*. Cependant, ce protocole avait un taux de réussite de 70% et une grande partie des patients rechutait pendant ou à l'arrêt du traitement.

- Le troisième protocole s'est inspiré du travail de Stephen Buhner dans son livre *Healing Lyme*. Il suggérait d'utiliser *Unicaria tomentosa* en association à *Andrographis paniculata*, *Polygonum cuspidatum* ou renouée du Japon, racine de *Stephania tetandrae* et *Smilax aspera* ou salsepareille. Ces plantes avaient alors fait l'objet d'études approfondies et le Dr Horowitz les utilisait seules ou en association contre la ML, certaines co-infections, l'inflammation (*Stephania*) et les réactions d'Herxheimer (*Smilax*).
- Le dernier protocole phytothérapeutique efficace est celui de Byron White qui utilise des plantes ou principes actifs de plantes d'origine chinoise comme l'alicine, le coptis, le clou de girofle, le noyer noir (*Juglans nigra*) et l'*Artemisia*.
De nombreuses formules antivirales, antimycosiques et antiparasitaires créées à partir de ces plantes existent pour soigner la ML et ses différentes co-infections (dont les parasites, virus et mycoses). Le Dr Horowitz a pu les utiliser chez plus de 1000 patients et les a trouvées très efficaces, particulièrement chez les patients résistants aux antibiotiques et autres protocoles phytothérapeutiques. Elles peuvent donc être considérées comme des alternatives efficaces mais comme les autres protocoles, peuvent engendrer de sévères réactions de Jarisch-Herxheimer si elles ne sont pas utilisées correctement. Une surveillance étroite est donc nécessaire.

En recherchant le meilleur protocole pour soulager ses patients, le Dr Horowitz a réussi à en soigner certains grâce aux plantes seules ou en association. Aujourd'hui, les protocoles qu'il

utilise régulièrement aident les patients à lutter contre certains symptômes tels que la fatigue, les troubles de la mémoire, les insomnies et les réactions de Herxheimer.

Récemment, certaines plantes utilisées dans ces différents protocoles, bien que peu nombreuses, ont été testées scientifiquement et ont montré une activité anti-*Borrelia* in vitro.

❖ Plantes et actifs naturels à activité anti-borrelia

Quelques plantes ou actifs naturels ont été étudiés pour leur efficacité contre la maladie de Lyme. Certains présentent une activité anti-*Borrelia* avérée in vitro tandis que chez d'autres l'efficacité anti-*Borrelia* est discutée et plusieurs études se contredisent.

Une étude récente [111] a montré que quelques plantes utilisées habituellement de manière anecdotique et ayant fait l'objet d'études montrant une activité anti-*borrelia*, possèdent une activité contre la phase stationnaire de *B. burgdorferi*.

Cette étude montre que :

- A 0,5 % de concentration, 11 extraits de produits naturels présentent une activité plus forte contre la bactérie en phase stationnaire que doxycycline et cefuroxime habituellement utilisés dont : *Polygonum cuspidatum* 60% EE, *Cryptolepis sanguinolenta* 60% EE, *Artemisia annua* 90% EE, *Juglans nigra* 30-60% EE, *Uncaria tomentosa* WE, *Artemisia annua* 60% EE, *Polygonum cuspidatum* 90% EE, *Scutellaria baicalensis*.
- A 0,25 % de concentration, certaines d'entre elles présentent encore une activité exceptionnelle, supérieure aux deux antibiotiques témoins : *Cryptolepis sanguinolenta* 60 % EE, *Polygonum cuspidatum* 60 % EE, *Artemisia annua* 90 % EE, *Juglans nigra* 60 % EE, *Uncaria tomentosa* WE, *Artemisia annua* 60 % EE.

Des études de sous-culture ont été effectuées afin d'évaluer si ces extraits permettent d'aboutir à une éradication complète du spirochète en phase stationnaire. Après 21 jours de sous-culture à 1 et 0,5% de concentration de plantes, toutes les cultures ont repoussé à part celles qui ont été en contact avec *Cryptolepis sanguinolenta*. En effet, seulement 1% d'extrait de *C. sanguinolenta* a provoqué une éradication complète des bactéries en phase stationnaire

alors que doxycycline, cefuroxime et les autres plantes n'y sont pas parvenues. Ceci ne signifie pas que les autres plantes n'ont pas d'activité anti-*borrelia*, mais que cette activité n'est pas suffisante à elle toute seule et que la combinaison de plusieurs plantes avec des propriétés différentes serait sans doute plus efficace pour éradiquer le spirochète.

- *Cryptolepis sanguinolenta* (quinine du Ghana)



Figure 35 : *Cryptolepis sanguinolenta* [112]

La quinine du Ghana (figure 35) est une plante d'Afrique utilisée en médecine traditionnelle pour traiter le paludisme, la tuberculose, l'hépatite et la septicémie. Diverses études précliniques ont montré qu'elle avait des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antifongiques, anti-amibiennes et antipaludéennes. Malgré une activité antimicrobienne avérée pour plusieurs constituants de cette plante, le mieux étudié est l'alcaloïde appelé cryptolépine qui possède un effet bactéricide et bactériostatique. Cette molécule provoque des modifications morphologiques des bactéries et une dégradation cellulaire.

En plus de son activité contre la phase stationnaire, la quinine du Ghana présente une forte activité contre la phase de croissance de *B. burgdorferi* avec une faible CMI, ce que la rend efficace. C'est une plante généralement bien tolérée lors de son utilisation à long terme, que

l'on utilise plus pour traiter la co-infection par *Babesia* que la ML elle-même. Plus d'études sont donc nécessaires pour étudier son rôle potentiel dans la maladie de Lyme [111].

- *Polygonum cuspidatum* (Renouée du Japon)



Figure 36 : *Polygonum cuspidatum* [113]

Le resvératrol est l'un des principaux principes actifs de la Renouée du Japon (figure 36). Des tests *in vitro* ont montré qu'il avait une activité contre les spirochètes en phase de croissance de *B. burgdorferi* et *B. garinii* ainsi qu'une activité minimale contre les corps ronds, mais aucune activité contre les biofilms. Cependant un autre principe actif de la plante, l'émodine, a montré une activité contre les cellules en phase stationnaire de *B. burgdorferi*. L'activité antibactérienne de la plante serait également attribuée à sa teneur en stilbènes et en hydroxyanthraquinone. La renouée du Japon présente une toxicité minimale dans les études chez l'homme et chez l'animal, ce qui en fait un candidat médicament idéal [83].

- *Juglans nigra* (noyer noir)



Figure 37 : *Juglans nigra* [114]

Des tests *in vitro* ont démontré l'activité bactériostatique de *Juglans nigra* (figure 37) contre les spirochètes en phase de croissance de *B. burgdorferi* et *B. garinii* et une activité bactériostatique contre les corps ronds. Deux formulations botaniques différentes disponibles dans le commerce ont présenté une activité *in vitro* contre les spirochètes en phase de croissance de *B. burgdorferi*, contre les corps ronds et la formation de biofilms.

Les propriétés antimicrobiennes de *Juglans nigra* seraient attribuables à la juglone, aux acides phénoliques, aux flavonoïdes et aux catéchines. Plus d'études sont nécessaires pour déterminer quels sont les principes actifs anti-*borrelia*.

D'autre part, *Juglans nigra* est plutôt bien tolérée malgré de rares troubles gastro-intestinaux, une allergie croisée avec l'allergie aux noix et un changement de pigmentation de la peau.

- *Artemisia annua* (absinthe douce)



Figure 38 : *Artemisia annua* [115]

Son constituant actif l'artémisinine a reçu le prix Nobel en 2015 pour son rôle dans le traitement du paludisme. Cette molécule présente une activité *in vitro* contre les persistants de *B. burgdorferi* en phase stationnaire. Son analogue synthétique l'artésunate associé à la ceftriaxone IV réduirait significativement les troubles de la mémoire chez les patients atteints de Lyme.

Malgré des concentrations d'artémisinine inférieures à ce qu'on attend pour cette plante dans l'étude de Feng, 2020, *Artemisia* (figure 38) présentait une meilleure activité contre la phase stationnaire de *Borrelia* que les antibiotiques témoins doxycycline et cefuroxime. Ceci indique qu'il y aurait sans doute d'autres principes actifs anti-*Borrelia* dans la plante.

Une utilisation de la plante entière préviendrait les résistances microbiennes que l'on a pu voir apparaître dans le traitement anti-paludique.

L'*Artemisia* est considérée comme sûre à condition qu'elle contienne peu ou pas de thuyone et autres dérivés terpéniques neurotoxiques. Des troubles digestifs peuvent survenir à dose élevée, mais pas avec des doses allant jusqu'à 2250 mg/jour pendant 10 semaines ou 11800 mg/jour pendant 6 mois [111].

- *Scutellaria baicalensis* (scutellaire chinoise)



Figure 39 : *Scutellaria baicalensis*[116]

Un des constituants actifs de la scutellaire chinoise (figure 39), la baicaleine, présente une activité in vitro contre les spirochètes en phase de croissance, les corps ronds et les biofilms. Ce constituant actif présenterait une action synergique avec les antibiotiques. L'hépatotoxicité n'est généralement pas observée avec l'utilisation de plante entière et une dose de 1000 mg/jour serait sans risque d'effets indésirables [111].

- *Uncaria tomentosa* (Griffe de chat)



Figure 40 : *Uncaria tomentosa* [117]

Des études précliniques de cette plante ont montrés des effets neuroprotecteurs, une amélioration de la qualité de vie chez certaines personnes atteintes de cancers, de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose. Mais les effets antimicrobiens d'*Uncaria tomentosa* (figure 40) n'ont pas été largement évalués et seules quelques études, certaines évaluées par des pairs et d'autres non, ont montré une activité anti-*Borrelia* ou antimicrobienne [111].

- *Cistus creticus* (Ciste de Crête)



Figure 41 : *Cistus creticus* [118]

L'extrait volatil de *Cistus creticus* (figure 41) aurait un effet anti-*Borrelia* in vitro. Il a également été démontré que le *Cistus creticus* contient plusieurs composants actifs dont le carvacrol, qui a été étudié dans une étude précédente et montre une forte activité anti-*Borrelia* en phase de croissance et stationnaire. On peut donc penser que *Cistus incanus* utilisé dans cette étude possède les mêmes propriétés que *Cistus creticus*. Peu d'études ont été faites sur cette plante [111].

Ces sept extraits naturels ont tous eu une bonne activité anti-*Borrelia* par rapport aux deux antibiotiques témoins.

Parmi eux, *Cryptolepis sanguinolenta* et *Polygonum cuspadatum* ont une forte activité contre la phase stationnaire et la phase de croissance de *B. burgdorferi*. Ce sont les plus efficaces. *Juglens nigra*, *Artemisia annua*, *Uncaria tomentosa* ont une forte activité contre la phase stationnaire de *Borrelia* mais une CMI assez élevée contre la bactérie en phase de croissance.

Par contre, les recherches concernant *Stevia rebaudiana*, *Andrographis paniculata*, l'extrait de pépin de pamplemousse, l'agent colloïdal et la monolaurine ont montré peu ou pas d'activité contre la phase stationnaire dans cette étude [111]. Les différentes études se contredisent, des recherches plus poussées sont donc nécessaires les concernant [119].

7. PREVENTION CONTRE LES PIQUES DE TIQUE ET CONSEIL A L'OFFICINE

Alors qu'en France, l'INVS note un pourcentage de nymphes infectées de l'ordre de 10% avec des disparités régionales (jusqu'à 18% en Alsace), et qu'une personne sur six déclare se faire piquer par des tiques, seul un tout petit pourcentage de la population aurait connaissance des gestes à mettre en place afin de se protéger des piqûres de tique, de l'ordre de 3%.

Dans un climat tempéré comme celui de la France, les tiques sont principalement actives de mars à novembre, avec un ralentissement d'activité en juillet et août et une diapause de décembre à février (elles sont sensibles à la dessiccation et au froid). Elles sont présentes dans les sous-bois ou à la campagne, mais également dans les zones urbaines végétalisées (figure 42).

La prévention contre leurs piqûres s'effectue de façon mécanique c'est à dire notamment vestimentaire (prévention primaire), ou chimique au moyen de répulsifs naturels ou issus de la chimie.

Il existe de nombreuses molécules plus ou moins efficaces sur la tique, que l'on peut appliquer sur les vêtements ou directement à même la peau.



Figure 42 : La végétation humide, telle que le jonc épars (*Juncus effusus*) est particulièrement propice pour la chasse à l'affût des tiques *I. ricinus* [120]

7.1 PREVENTION PRIMAIRE

Des recommandations de bonne pratique, rédigées par la HAS et actualisées annuellement dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH), exposent les fondations de la protection contre les tiques.

Il s'agit principalement d'indications simples. Il est en effet suggéré de porter des vêtements longs et les plus couvrant possible pour limiter la possible zone de contact avec la tique, et clairs afin de pouvoir détecter les insectes plus aisément. Dans la même lignée, le port de guêtres ou à défaut remonter ses chaussettes sur le pantalon sera une solution efficace. La protection de la tête par un chapeau est aussi adaptée, spécialement chez l'enfant qui en raison de sa taille et de son activité risque d'être piqué par une tique présente sur des hautes herbes, en effet les tiques ne tombent pas des arbres.

A cette protection mécanique peut se substituer ou au contraire s'additionner une utilisation de répulsifs. Il est cependant intéressant de noter que leur usage est moins développé que pour la lutte anti-moustique, ce qui explique les régulières références aux molécules utilisées contre les moustiques notamment dans la lutte anti-paludique.

On entend par répulsif ou insectifuge toute préparation ou substance chimique naturelle ou de synthèse qui engendre une répulsion, une réaction d'éloignement chez l'arthropode. L'Homme ou l'animal n'est pas piqué par l'insecte, qui est perturbé dans le repérage de l'hôte mais n'est pas tué au contraire de l'application d'un insecticide.

Une quantité suffisante de principe actif devra être retrouvée pour une bonne efficacité. De nombreux facteurs vont justifier le choix d'un produit par rapport à un autre. Les caractéristiques du patient cible constituent un élément important. Un composé sera différent chez un adulte, un jeune enfant ou une femme enceinte.

Il faudra également tenir compte des conditions d'utilisation et environnementales : une forte humidité, une transpiration forte, une baignade auront logiquement des conséquences sur la durée d'action ou l'efficacité de la substance. Plusieurs règles sont à respecter : l'âge minimal indiqué dans la notice du produit, la fréquence des applications et ne pas employer de manière simultanée avec une protection solaire [121,122].

7.1.1 PRINCIPES ACTIFS NATURELS

La substance majeure utilisée en France est le P-menthane-3,8-diol (PMD) ou menthoglycol. Il est extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora* et commercialisé sans limite d'âge (figure 43 et 44). Le PMD peut être également synthétisé, mais une étude aurait montré que les répulsifs utilisant des mélanges de PMD synthétiques ne sont pas aussi efficaces que ceux contenant des mélanges naturels. Cette même étude montre que le PMD naturel est aussi efficace que le DEET à quantité égale. Il existe peu d'études réalisées sur sa potentielle toxicité même s'il est bien toléré chez l'animal, il possède néanmoins une toxicité cutanée et oculaire qui doit entraîner une vigilance vis-à-vis de l'application chez les tout-petits.



Figure 43 : Cinq sur Cinq Actif d'origine végétale contenant de l'huile d'eucalyptus citriodora à 10 % à partir de 12 mois à cause de son potentiel irritant [123].



Figure 44 : Pureessentiel Antipique bébé contenant de l'huile d'eucalyptus citriodora à 30 % correspondant à 19 % de PMD, dès 6 mois [123].

D'autres produits sont testés mais non commercialisés comme le 2-undécanone, issu de la tomate, ou l'acide dodécanoïque originaire de l'huile de coco ou de palme.

En raison de leur durée d'efficacité généralement brève et des risques d'allergie ou de photosensibilisation, il n'est pas recommandé d'utiliser les huiles essentielles comme répulsif cutané.

7.1.2 PRINCIPES ACTIFS SYNTHÉTIQUES

Ils sont utilisés depuis plusieurs décennies chez l'homme et ont une manipulation assez largement répandue. Le N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide, auparavant appelé N, N-diéthyl-m-toluamide, ou DEET est un produit chimique connu depuis les années 1950 et est considéré comme le plus performant des répulsifs à large spectre. Il est bon marché et faiblement agressif pour la peau mais possède l'inconvénient d'altérer les plastiques et les fibres synthétiques, d'être irritant pour les yeux ou au niveau des tractus digestifs et respiratoires et possède une odeur forte. Le DEET est donc traditionnellement employé chez les enfants ou les femmes enceintes mais pas en imprégnation vestimentaire (figure 45).



Figure 45 : Insect Ecran dosé à 50 % de DEET [123]

Plus récemment deux nouvelles molécules ont fait leur apparition :

- ✓ L'icaridine : également connue sous le nom picaridine ou sec-butyl 2-(2-hydroxyethyl)piperidine-1-carboxylate. Substance particulièrement utilisée en Europe en raison de sa faible odeur et de sa texture moins huileuse que le DEET, elle a l'avantage de ne pas dégrader les plastiques mais n'est pas aussi efficace sur les tiques (Figure 46).



Figure 46 : Insect Ecran Familles dosé à 20 % d'icaridine dès 24 mois [120]

- ✓ L'IR35/35 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle), plus sûr et efficace sur les tiques. Usage possible chez le nourrisson de 6 mois et la femme enceinte (figure 47).



Figure 47 : Moustifluid dosé à 30 % d'IR3535 [123]

Concernant l'imprégnation vestimentaire la substance la plus utilisée reste la perméthrine. Cette méthode possède le mérite de ne pas appliquer de produit sur la peau et donc de limiter l'apparition d'effets indésirables ce qui est considérablement intéressant chez l'enfant (moustiquaire). Cet élément s'apparente toutefois plus à un insecticide de contact qu'un insectifuge au sens strict. Il peut être appliqué sur les textiles et persiste jusqu'à 6 mois. Il a la spécificité de résister au lavage et au repassage. Ces caractéristiques sont aussi la cause de sa toxicité environnementale [121].

Les répulsifs sont une bonne prévention, malgré tout leur efficacité n'est pas de 100% et leur durée d'action limitée de 1 à 6 heures selon le produit utilisé. Il est donc beaucoup plus sûr de cumuler les mesures de protection afin d'obtenir une protection maximale [124].

7.2 PREVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire regroupe les mesures recommandées après exposition aux piqûres de tiques. Aucune des approches vues précédemment n'a un rendement de 100%. C'est pourquoi en période d'activité des tiques et en cas de fréquentation de zones à risque il est d'usage d'effectuer un examen corporel rigoureux, et cela même si un moyen de protection primaire a été mis en place. Plusieurs régions de l'anatomie nécessitent une attention particulière comme la tête, les plis du coude, le cuir chevelu et les oreilles (surtout chez l'enfant), l'ombilic ou les organes sexuels, puisque la tique recherche un territoire chaud et humide (figure 48).

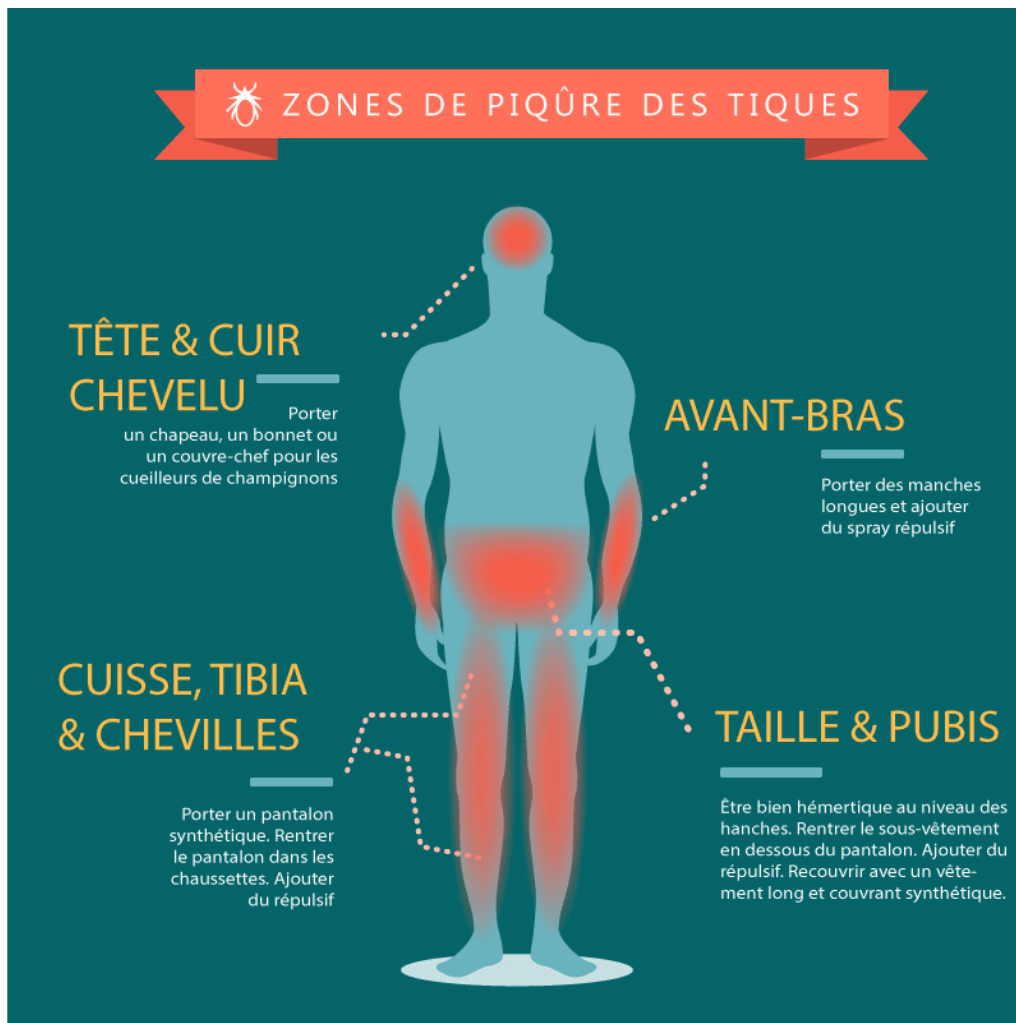


Figure 48 : Zones du corps à risque de piqûre de tique [125]

La tique grossissant avec son repas sanguin, on répète l'inspection le lendemain de l'exposition.

Si une tique est détectée il est conseillé de pratiquer une extraction mécanique au moyen d'un crochet à tique ou d'une pince fine au plus vite du fait de la transmission rapide de virus et bactéries (Figure 49).



Figure 49 : Comment retirer une tique [126]

Dans l'hypothèse où les pièces piqueuses ne peuvent pas être retirées, elles peuvent sans risque être laissées en place car les glandes salivaires qui contiennent les agents infectieux sont dans le corps de l'arthropode précédemment ôté. Cette persistance pourra malgré tout engendrer un granulome qui évoluera vers une disparition spontanée.

Après le retrait de la tique il est important de désinfecter la peau et de réaliser une photographie pour identification. On devra aussi surveiller la zone plusieurs semaines pour détecter un érythème migrant ou un escarre d'inoculation.

A ne pas faire :

- Ne pas asperger la tique avec un produit quel qu'il soit, au risque qu'elle régurgite et transmette *Borrelia* à son hôte
- Ne pas extraire la tique avec les ongles ou une pince à épiler car en appuyant sur l'abdomen la tique peut régurgiter.
- Ne pas laissez la tique en liberté lorsqu'elle est retirée, il vaut mieux la tuer et la fixer sur du scotch.
- Ne pas explosez la tique avec les doigts ou un objet

Il est possible de contrôler les populations de tiques par plusieurs procédés : coupe des herbes

autour des habitations, en évitant les dépôts de bois mort ou de branches où peuvent se trouver des rongeurs servant de réservoir pour les tiques et différents pathogènes. L'épandage d'acaricide est pratiqué aux États Unis mais n'est pas envisagé en France pour des raisons de protection de l'environnement. Les cervidés sont également des hôtes privilégiés pour les tiques adultes. La pose de clôtures séparant les animaux des zones d'activités humaines est une solution efficace. Cette délimitation ne concerne pas les animaux domestiques, c'est pourquoi il est indiqué de brosser l'animal après exposition d'une zone à risque puis d'éliminer les tiques retirées [121,122].

CONCLUSION

Ces dernières années, après le cri d'alarme des associations de patients atteints par la maladie de Lyme et de certains professionnels de santé, les recherches sur *Borrelia burgdorferi* se sont intensifiées, principalement aux Etats-Unis, et les connaissances sur la maladie de Lyme ne font que croître.

Les recherches récentes nous montrent que plusieurs facteurs pourraient être à l'origine d'une forme chronique de la maladie Lyme réfractaire aux antibiotiques, comme une faible induction des réponses immunitaires innées et adaptatives au début de la maladie, ou la présence de *Borrelia* atypiques qui resteraient en état de dormance pendant des mois voire des années.

Alors que les biofilms sont de plus en plus étudiés, que 80 % des infections chroniques de manière générale sont associées à leur présence et que de plus en plus d'études prouvent l'existence de biofilms de *Borrelia burgdorferi* et d'une forme de persistance du spirochète, il semble étonnant que les sociétés savantes françaises rejettent totalement l'hypothèse d'une persistance ou chronicité de la maladie de Lyme qui serait en partie induite par la présence de ces biofilms et bactéries persistantes.

D'après les recherches en cours, ces biofilms sont une cause de tolérance face aux antibiotiques actuellement recommandés contre la maladie de Lyme, ce qui suppose qu'une infection mal éradiquée par ces antibiotiques pourrait devenir récurrente. Comme nous l'avons vu dans cette thèse, de nombreuses études tentent de trouver des molécules efficaces afin d'éradiquer ces formes persistantes, et certaines de ces molécules sont prometteuses mais n'en sont encore qu'au début des études pré-cliniques et nécessitent encore un travail de recherche approfondi.

En attendant l'amélioration des diagnostics biologiques et la découverte d'un traitement pouvant éradiquer toutes les formes de *Borrelia burgdorferi*, le meilleur moyen pour protéger la population est d'avoir une bonne transmission des recommandations concernant le diagnostic biologique et les thérapies actuelles auprès des professionnels de santé. Une bonne transmission des mesures de prévention auprès du public est également nécessaire, à travers les campagnes de sensibilisation aux risques de piqûres de tiques et à travers le rôle du pharmacien qui, en temps qu'éducateur pour la santé, doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations de prévention.

LISTE DES ABREVIATION

BL : Borreliose de lyme

EMC : érythème migrant chronique ou ECM (chronique migrant)

Ss : sensu stricto

Bb : Borrelia burgdorferi

MEC : matrice extra cellulaire

GAG : glycosaminoglycane

ATB : antibiotique

Fn : fibronectine

PAMPs : pathogen – associated molecular patterns

PRRs : pattern recognition receptors

TLRs : Toll – like receptors

TNF : tumor necrosis factor

INF : interféron

ADN : acide désoxyribonucléique

MAC : complexe d'attaque membranaire

Ag : antigène

Ly : lymphocyte

Ly NKT : lymphocyte Natural Killer

RI : réponse immunitaire

FHL : factor like protein

EM : érythème migrant

ACA : acrodermatite chronique atrophiante

LB : lymphocytome borrelien

Ig : immunoglobuline

PCR : réaction en chaine par polymérase

NB : neuroborreliose

EMG : électromyogramme

EEG : électroencéphalogramme

LCR : liquide céphalo-rachidien

SNC : système nerveux central

EFNS : European Federation of Neurological Societies

Ac : anticorps

LCS : liquid cerebrospinal

ECG : électrocardiogramme

AL : arthrite de lyme

PTLDS : syndrome de la maladie de lyme post traitement (Post Traitement Lyme Disease)

SI : système immunitaire

CNR : Centre National de Référence

BSK : Barbour Stoenner Kelly

MPK : Kelly-Pettenkofer modifié

ELISA : Enzyme-Linked immunoSorbent Assay

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

SPPT : syndrome persistant polymorphe après piqûre de tique

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

WB : western blot

EUCALB : Action Concentrée Européenne sur la borréliose de lyme

IM : intra musculaire

VO : voie orale

BAV : bloc auriculo-ventriculaire

CMI : concentration minimale inhibitrice

ML : maladie de lyme

HE : huile essentielle

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

PMD : P-menthane-3,8-diol ou menthoglycol

DEET : N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide

IR35/35 : N-acétyl-Nbutyl-b-alaninate d'éthyle

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : ESTIMATION DU TAUX D'INCIDENCE ANNUEL DE LA MALADIE DE LYME EN FONCTION DES REGIONS, DE 2015 A 2020 [14]	23
FIGURE 2 : EVOLUTION DU TAUX D'INCIDENCE DE LA MALADIE DE LYME SUR LA PERIODE 2009-2020 [15]	24
FIGURE 3 : LES BACTERIES APPARTENANT AU GENRE BORRELIA [17]	26
FIGURE 4 : STRUCTURE DE B. BURGENDORFERI. D'APRES THE BURGEONING MOLECULAR GENETICS OF THE LYME DISEASE SPIROCHAETE PATRICIA A. ROSA, KIT TILLY & PHILIP E. STEWART. NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY 3, 129-143 (FEBRUARY 2005)	27
FIGURE 5 : STRUCTURE DU GENOME DE B. BURGENDORFERI SS B31. D'APRES KAHL O, LANE RS, STANEK G. 2002. LYME BORRELIOSIS : BIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND CONTROL. NEW YORK, NY: CABI PUBLISHING.	28
FIGURE 6 : FORME SPIRALEE DE BORRELIA BURGENDORFERI : A : ISOLEES, B : EN COLONIES OBSERVEES AU MICROSCOPE A FOND NOIR (MIKLOSSY ET AL, 2008)FORME SPIRALEE DE BORRELIA BURGENDORFERI : A : ISOLEES, B : EN COLONIES OBSERVEES AU MICROSCOPE A FOND NOIR (MIKLOSSY ET AL, 2008)	35
FIGURE 7 : FORMES KYSTIQUES DE BORRELIA BURGENDORFERI : A : IMMUNO-MARQUAGE PAR UN ANTICORPS ANTI-OSPA, B : MICROSCOPIE DE FORCE ATOMIQUE (MIKLOSSY ET AL, 2008)	35
FIGURE 8 : A : SPIROCHETES SOUS FORME DE BOUCLE OU D'ANNEAU DANS LE CORTEX CEREBRAL D'UN PATIENT (IMMUNOMARQUAGE) B : SPIROCHETES EN FORME D'ANNEAU, VESICULES ET GRANULES DANS LE SURNAGEANT D'UNE CULTURE SUR CELLULES NEURONALES (MIKLOSSY ET AL, 2008)	36
FIGURE 9 : IMAGES REPRESENTANT UN BIOFILM EN FORMATION SUR 21 JOURS OBSERVE PAR FOND NOIR (A-B-C), CONTRASTE INTERFERENTIEL DIFFERENTIEL (D-E-F) ET PAR EPIFLUORESCENCE EN BANDE (G-H-I) [45]	37
FIGURE 10 : ETAPES DE LA FORMATION D'UN BIOFILM BACTERIEN [46]	38
FIGURE 11 : TAXONOMIE DES TIQUES DU GENRE IXODES [47]	41
FIGURE 12 : IXODES RICINUS (LINNE, 1758), D'APRES MANILLA (1998). INDIVIDU FEMELLE : A. FACE DORSALE ; B. FACE VENTRALE ; C. AGRANDISSEMENT DU CAPITULUM (FACE VENTRALE).IXODES RICINUS (LINNE, 1758), D'APRES MANILLA (1998). INDIVIDU FEMELLE : A. FACE DORSALE ; B. FACE VENTRALE ; C. AGRANDISSEMENT DU CAPITULUM (FACE VENTRALE).	42
FIGURE 13 : ANATOMIE DU ROSTRE DES TIQUES (COLLIE-ONLINE.COM)	45
FIGURE 14 : ANATOMIE INTERNE DE LA TIQUE FEMELLE [48]	47
FIGURE 15 : IXODES RICINUS : LARVE, NYMPHE, FEMELLE ADULTE ET MALE ADULTE (STANEK ET AL.)	51
FIGURE 16 : CYCLE DE VIE DES TIQUES DU GENRE IXODES [49]	52
FIGURE 17 : LE CYCLE ENZOOTIQUE DE B. BURGENDORFERI SL (RADOLF ET AL.)	55
FIGURE 18 : CYCLE INFECTIEUX DE B. BURGENDORFERI SL EN EUROPE (STANEK)	57
FIGURE 19 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES ESPECES DE TIQUES IMPLIQUEES DANS LA TRANSMISSION DE LA BL (STANEK)	59
FIGURE 20 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE ACTUELLE CONNUE D'I. RICINUS EN SEPTEMBRE 2021	59
FIGURE 21 : MODIFICATION PHENOTYPIQUE DE BORRELIA LORS DE L'INTERFACE HOTE-PATHOGENE [55]	61
FIGURE 22 : L'INTERFACE TIQUE/MAMMIFERE [61]	63
FIGURE 23 : INTERACTIONS DE B. BURGENDORFERI AVEC LA PAROI VASCULAIRE ET TRANSMIGRATION [64]	66
FIGURE 24 : LA VOIE CLASSIQUE DU COMPLEMENT. LES OCTOGONES ROUGES INDIQUENT LES POINTS D'INHIBITION DE LA VOIE DU COMPLEMENT PAR LES BORRELIA [72]	69
FIGURE 25 : LA VOIE ALTERNATIVE DU COMPLEMENT [72]	70
FIGURE 26 : REPONSE IMMUNITAIRE LORS DE L'INTERFACE HOTE-PATHOGENE	72
FIGURE 27 : VARIATION ANTIGENIQUE DANS LE GENE vlsE ((STONE AND BRISSETTE) [72]	75
FIGURE 28 : EM TYPIQUE, B : EM ATYPIQUE, C : REACTION ALLERGIQUE PROBABLEMENT CAUSEE PAR LA SALIVE DE TIQUE [50]	78
FIGURE 29 : LYMPHOCYTOME BORRELIEN DU LOBE DE L'OREILLE [77]	80
FIGURE 30 : ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE SUR LA JAMBE [78]	82

FIGURE 31 : ACRODERMATITE CHRONIQUE ATROPHIANTE SUR LE BRAS [79]	83
FIGURE 32 : PARALYSIE FACIALE [81].....	86
FIGURE 33 : SCHEMA ELISA INDIRECT [90]	101
FIGURE 34 : BANDELETTE DE WESTERN BLOT ISSUE DU TEST « WB LYMECHECK ALL DIAG MIKROGEN » DE BIOSYNEX PRESENTANT LES DIFFERENTS ANTIGENES UTILISES [93]	104
FIGURE 35 : <i>CRYPTOLEPIS SANGUINOLENTA</i> [112]	135
FIGURE 36 : <i>POLYGONUM CUSPIDATUM</i> [113].....	136
FIGURE 37 : <i>JUGLANS NIGRA</i> [114]	137
FIGURE 38 : <i>ARTEMISIA ANNUA</i> [115].....	138
FIGURE 39 : <i>SCUTELLARIA BAICALENSIS</i> [116]	139
FIGURE 40 : <i>UNCARIA TOMENTOSA</i> [117]	140
FIGURE 41 : <i>CISTUS CRETICUS</i> [118].....	141
FIGURE 42 : LA VEGETATION HUMIDE, TELLE QUE LE JONC EPARS (<i>JUNCUS EFFUSUS</i>) EST PARTICULIEREMENT PROPICE POUR LA CHASSE A L’AFFUT DES TIQUES <i>I. RICINUS</i> [120].....	142
FIGURE 43 : CINQ SUR CINQ ACTIF D’ORIGINE VEGETALE CONTENANT DE L’HUILE D’EUCALYPTUS CITRIODORA A 10 % A PARTIR DE 12 MOIS A CAUSE DE SON POTENTIEL IRRITANT [123].....	144
FIGURE 44 : PURESSENTIEL ANTIPIQUE BEBE CONTENANT DE L’HUILE D’EUCALYPTUS CITRIODORA A 30 % CORRESPONDANT A 19 % DE PMD, DES 6 MOIS [123].....	144
FIGURE 45 : INSECT ECRAN DOSE A 50 % DE DEET [123]	145
FIGURE 46 : INSECT ECRAN FAMILLES DOSE A 20 % D’ICARIDINE DES 24 MOIS [120].....	146
FIGURE 47 : MOUSTIFLUID DOSE A 30 % D’IR3535 [123].....	146
FIGURE 48 : ZONES DU CORPS A RISQUE DE PIQURE DE TIQUE [125]	148
FIGURE 49 : COMMENT RETIRER UNE TIQUE [126].....	149

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTS TYPES DE CYCLES PARASITAIRES CHEZ LES TIQUES.....	50
TABLEAU 2 : TRAITEMENTS RECOMMANDES PAR LES SOCIETES SAVANTES FRANÇAISES [89]	118

BIBLIOGRAPHIE

- [1] D Y-M. Maladie de Lyme: 100 médecins se rebiffent contre le ministère. *Option/Bio* 2016;27:8. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(16\)30247-1](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(16)30247-1).
- [2] Hansmann Y, Chirouze C, Tattevin P, Alfandari S, Caumes E, Christmann D, et al. Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. *Médecine Mal Infect* 2016;46:343–5. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.08.001>.
- [3] article 11- Rapport du haut conseil de la santé publique.pdf n.d.
- [4] Baranton G, Edlinger C, Mazzonelli J, Dufresne Y. La borréliose dite de Lyme, maladie “nouvelle” identifiée depuis près de 80 ans. *Médecine Mal Infect* 1986;16:747–55. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(86\)80170-6](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(86)80170-6).
- [5] Euzéby J, Euzéby JP. Une zoonose réémergente transmise par les tiques: la maladie de Lyme. *Rev Med Vet Toulouse* 2000;151:475–84.
- [6] Holubar K. Erythema chronicum migrans: Afzelius and Lipschütz. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:663–4.
- [7] Garin C, Bujadoux C. Paralysie par les Tiques. *J Médecine Lyon* 1922:765–7.
- [8] Hellerstrom S. Erythema chronicum migrans Afzelius with meningitis. *Acta Derm Venereol* 1951;31:227–34.
- [9] Lennhoff C. Spirochaetes in aetiologically obscure diseases. *Acta Derm Venereol* 1948;28:295–324.
- [10] Hollstrom E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius. *Acta Derm Venereol* 1951;31:235–43.
- [11] Scrimenti RJ. Erythema Chronicum Migrans. *Arch Dermatol* 1970;102:104. <https://doi.org/10.1001/archderm.1970.04000070106017>.
- [12] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7–17. <https://doi.org/10.1002/art.1780200102>.
- [13] Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. *Yale J Biol Med* 1984;57:515–20.
- [14] Borréliose de lyme n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme> (accessed November 26, 2021).
- [15] Catu E. L’Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). In: Cardoso LC, Martinière G, editors. *Fr.-Brés. Vingt Coop.*, Éditions de l’IHEAL; 1989, p. 162–6. <https://doi.org/10.4000/books.iheal.1740>.
- [16] Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek* 2014;105:1049–72. <https://doi.org/10.1007/s10482-014-0164-x>.
- [17] Schramm F, Grillon A, Martino SD, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. *Rev Francoph Lab* 2013;2013:35–49. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)72265-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)72265-2).
- [18] Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP, et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:556–64. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00464-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00464-8).

- [19] Schramm F. Inflammation cutanée et borréliose de Lyme : étude in vitro des interactions entre les cellules résidentes de la peau et *Borrelia*. Strasbourg, 2012.
- [20] Massé-Morel G. MALADIE DE LYME CHEZ LES BOVINS: CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE. Doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2006.
- [21] Fikrig E, Narasimhan S. *Borrelia burgdorferi*--traveling incognito? *Microbes Infect Inst Pasteur* 2006;8:1390–9. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.12.022>.
- [22] Casjens SR, Mongodin EF, Qiu W-G, Luft BJ, Schutzer SE, Gilcrease EB, et al. Genome Stability of Lyme Disease Spirochetes: Comparative Genomics of *Borrelia burgdorferi* Plasmids. *PLoS ONE* 2012;7:e33280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033280>.
- [23] Brisson D, Drecktrah D, Eggers CH, Samuels DS. Genetics of *Borrelia burgdorferi*. *Annu Rev Genet* 2012;46. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-011112-112140>.
- [24] Neelakanta G, Li X, Pal U, Liu X, Beck DS, DePonte K, et al. Outer Surface Protein B Is Critical for *Borrelia burgdorferi* Adherence and Survival within Ixodes Ticks. *PLoS Pathog* 2007;3. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030033>.
- [25] Schwan TG, Piesman J, Golde WT, Dolan MC, Rosa PA. Induction of an outer surface protein on *Borrelia burgdorferi* during tick feeding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:2909–13.
- [26] Tilly K, Bestor A, Dulebohn DP, Rosa PA. OspC-Independent Infection and Dissemination by Host-Adapted *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2009;77:2672–82. <https://doi.org/10.1128/IAI.01193-08>.
- [27] Wang IN, Dykhuizen DE, Qiu W, Dunn JJ, Bosler EM, Luft BJ. Genetic diversity of ospC in a local population of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Genetics* 1999;151:15–30.
- [28] Samuels DS. *Borrelia: Molecular Biology, Host Interaction and Pathogenesis*. Horizon Scientific Press; 2010.
- [29] Lagal V, Portnoi D, Faure G, Postic D, Baranton G. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* invasiveness is correlated with OspC-plasminogen affinity. *Microbes Infect Inst Pasteur* 2006;8:645–52. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.08.017>.
- [30] Coutte L, Botkin DJ, Gao L, Norris SJ. Detailed Analysis of Sequence Changes Occurring during vlsE Antigenic Variation in the Mouse Model of *Borrelia burgdorferi* Infection. *PLoS Pathog* 2009;5. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000293>.
- [31] Zhang J-R, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ. Antigenic Variation in Lyme Disease *Borreliae* by Promiscuous Recombination of VMP-like Sequence Cassettes. *Cell* 1997;89:275–85. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80206-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80206-8).
- [32] Hagman KE, Lahdenne P, Popova TG, Porcella SF, Akins DR, Radolf JD, et al. Decorin-binding protein of *Borrelia burgdorferi* is encoded within a two-gene operon and is protective in the murine model of Lyme borreliosis. *Infect Immun* 1998;66:2674–83.
- [33] Guo BP, Norris SJ, Rosenberg LC, Höök M. Adherence of *Borrelia burgdorferi* to the proteoglycan decorin. *Infect Immun* 1995;63:3467–72.
- [34] Kenedy MR, Lenhart TR, Akins DR. The Role of *Borrelia burgdorferi* Outer Surface Proteins. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;66:1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00980.x>.
- [35] Probert WS, Johnson BJB. Identification of a 47 kDa fibronectin-binding protein expressed by *Borrelia burgdorferi* isolate B31. *Mol Microbiol* 1998;30:1003–15. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01127.x>.

- [36] He M, Boardman BK, Yan D, Yang XF. Regulation of Expression of the Fibronectin-Binding Protein BBK32 in *Borrelia burgdorferi*. *J Bacteriol* 2007;189:8377–80. <https://doi.org/10.1128/JB.01199-07>.
- [37] Fischer JR, LeBlanc KT, Leong JM. Fibronectin Binding Protein BBK32 of the Lyme Disease Spirochete Promotes Bacterial Attachment to Glycosaminoglycans. *Infect Immun* 2006;74:435–41. <https://doi.org/10.1128/IAI.74.1.435-441.2006>.
- [38] Norman MU, Moriarty TJ, Dresser AR, Millen B, Kubes P, Chaconas G. Molecular Mechanisms Involved in Vascular Interactions of the Lyme Disease Pathogen in a Living Host. *PLoS Pathog* 2008;4. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000169>.
- [39] Li X, Liu X, Beck DS, Kantor FS, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi* Lacking BBK32, a Fibronectin-Binding Protein, Retains Full Pathogenicity. *Infect Immun* 2006;74:3305–13. <https://doi.org/10.1128/IAI.02035-05>.
- [40] Coleman JL, Benach JL. Isolation of antigenic components from the Lyme disease spirochete: their role in early diagnosis. *J Infect Dis* 1987;155:756–65.
- [41] Ristow LC, Bonde M, Lin Y-P, Sato H, Curtis M, Wesley E, et al. Integrin binding by *Borrelia burgdorferi* P66 facilitates dissemination but is not required for infectivity. *Cell Microbiol* 2015;17:1021–36. <https://doi.org/10.1111/cmi.12418>.
- [42] Brooks CS, Hefty PS, Jolliff SE, Akins DR. Global Analysis of *Borrelia burgdorferi* Genes Regulated by Mammalian Host-Specific Signals. *Infect Immun* 2003;71:3371–83. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.6.3371-3383.2003>.
- [43] Rudenko N, Golovchenko M, Kybicova K, Vancova M. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia* persists. *Parasit Vectors* 2019;12:237. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3495-7>.
- [44] Timmaraju VA, Theophilus PAS, Balasubramanian K, Shakih S, Luecke DF, Sapi E. Biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *FEMS Microbiol Lett* 2015;362. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv120>.
- [45] Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, et al. Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia burgdorferi* In Vitro. *PLoS ONE* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048277>.
- [46] Metaane Selma. Bactéries persistantes: vers un nouvel angle d'attaque dans la thérapeutique antimicrobienne? 2018:120.
- [47] Boulanger N, McCoy KD. Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie. IRD Éditions; 2015.
- [48] Guetard M. *Ixodes ricinus* : morphologie, biologie, élevage, données bibliographiques. other. 2001.
- [49] Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:619–36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.046>.
- [50] Boulanger N, Boyer P, Talagrand-Reboul E, Hansmann Y. Ticks and tick-borne diseases. *Médecine Mal Infect* 2019;49:87–97. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.007>.
- [51] Pulzova L, Bhide M. Outer surface proteins of *Borrelia*: peerless immune evasion tools. *Curr Protein Pept Sci* 2014;15:75–88. <https://doi.org/10.2174/1389203715666140221124213>.
- [52] Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite n.d. https://www.researchgate.net/publication/51819159_Clinical_evidence_for_rapid_transmission_of_Lyme_disease_following_a_tickbite (accessed January 16, 2017).
- [53] Piesman J, Schneider BS. Dynamic changes in Lyme disease spirochetes during transmission by nymphal ticks. *Exp Appl Acarol* 2002;28:141–5.
- [54] Rosa P. Lyme disease agent borrows a practical coat. *Nat Med* 2005;11:831–2.
- [55] La-borréiose-de-Lyme-FMC-PAU-8-Juin-2017 n.d.

- [56] Gern L. Life Cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and Transmission to Humans. ResearchGate 2009;37:18–30. <https://doi.org/10.1159/000213068>.
- [57] TROSPA, an Ixodes scapularis Receptor for *Borrelia burgdorferi* - ScienceDirect n.d. <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0092867404010414> (accessed December 3, 2021).
- [58] Tilly K, Krum JG, Bestor A, Jewett MW, Grimm D, Bueschel D, et al. *Borrelia burgdorferi* OspC Protein Required Exclusively in a Crucial Early Stage of Mammalian Infection. *Infect Immun* 2006;74:3554–64. <https://doi.org/10.1128/IAI.01950-05>.
- [59] Onder O, Humphrey PT, McOmber B, Korobova F, Francella N, Greenbaum DC, et al. OspC Is Potent Plasminogen Receptor on Surface of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem* 2012;287:16860–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.290775>.
- [60] Cutting Edge: CD4 Is the Receptor for the Tick Saliva Immunosuppressor, Salp15 | The Journal of Immunology n.d. <https://www.jimmunol.org/content/177/10/6579.short> (accessed December 6, 2021).
- [61] Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol* 2012. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2714>.
- [62] Antonara S, Ristow L, Coburn J. Adhesion Mechanisms of *Borrelia burgdorferi*. *Adv Exp Med Biol* 2011;715:35–49. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0940-9_3.
- [63] Seshu J, Esteve-Gassent MD, Labandeira-Rey M, Kim JH, Trzeciakowski JP, Höök M, et al. Inactivation of the fibronectin-binding adhesin gene *bbk32* significantly attenuates the infectivity potential of *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol* 2006;59:1591–601. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.05042.x>.
- [64] Hyde JA. *Borrelia burgdorferi* Keeps Moving and Carries on: A Review of Borrelial Dissemination and Invasion. *Front Immunol* 2017;8:114. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00114>.
- [65] Hallström T, Haupt K, Kraiczy P, Hortschansky P, Wallich R, Skerka C, et al. Complement regulator-acquiring surface protein 1 of *Borrelia burgdorferi* binds to human bone morphogenic protein 2, several extracellular matrix proteins, and plasminogen. *J Infect Dis* 2010;202:490–8. <https://doi.org/10.1086/653825>.
- [66] Caine JA, Coburn J. Multifunctional and Redundant Roles of *Borrelia burgdorferi* Outer Surface Proteins in Tissue Adhesion, Colonization, and Complement Evasion. *Front Immunol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00442>.
- [67] Brisette CA, Gaultney RA. That’s my story, and I’m sticking to it—an update on *B. burgdorferi* adhesins. *Front Cell Infect Microbiol* 2014;4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00041>.
- [68] Koenigs A, Hammerschmidt C, Jutras BL, Pogoryelov D, Barthel D, Skerka C, et al. BBA70 of *Borrelia burgdorferi* Is a Novel Plasminogen-binding Protein. *J Biol Chem* 2013;288:25229–43. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.413872>.
- [69] Petzke M, Schwartz I. *Borrelia burgdorferi* Pathogenesis and the Immune Response. *Clin Lab Med* 2015;35:745–64. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.07.004>.
- [70] Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of Infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:217–34. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.013>.
- [71] Skogman BH, Hellberg S, Ekerfelt C, Jenmalm MC, Forsberg P, Ludvigsson J, et al. Adaptive and Innate Immune Responsiveness to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Exposed Asymptomatic Children and Children with Previous Clinical Lyme Borreliosis. *Clin Dev Immunol* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/294587>.
- [72] FiGURE 1 | Activation and regulation of complement pathways relevant to... ResearchGate n.d. <https://www.researchgate.net/figure/Activation-and-regulation-of->

- complement-pathways-relevant-to-Borrelia-spp-infection_fig1_312546399 (accessed December 7, 2021).
- [73] Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun* 2015;57:82–115. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.09.004>.
- [74] McKisic MD, Barthold SW. T-Cell-Independent Responses to *Borrelia burgdorferi* Are Critical for Protective Immunity and Resolution of Lyme Disease. *Infect Immun* 2000;68:5190–7.
- [75] Hovius JW, van Dam AP, Fikrig E. Tick–host–pathogen interactions in Lyme borreliosis. *Trends Parasitol* 2007;23:434–8.
- [76] Embers ME, Ramamoorthy R, Philipp MT. Survival strategies of *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme disease. *Microbes Infect* 2004;6:312–8. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.11.014>.
- [77] Palmen C, Jamblin P, Florkin B, Hoyoux C. Le lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille. *Arch Pédiatrie* 2010;17:1159–61. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.05.004>.
- [78] Blaise S, Fiandrino G, Satger B, Carpentier P-H. Acrodermatite atrophiante de Lyme : des signes vasculaires parfois trompeurs. </data/revues/03980499/v39i3/S0398049914000493/> 2014.
- [79] Caumes E, Pitié G. Manifestations dermatologiques de la borreliose de Lyme n.d.:41.
- [80] Halperin JJ. Lyme Disease: An Evidence-Based Approach. CABI; 2011.
- [81] Traitement séquelles paralysie faciale - Hôpital Paris Saint Joseph. Groupe Hosp Paris St-Joseph n.d. <https://www.hpsj.fr/specialites/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/traitement-sequelles-paralysie-faciale/> (accessed December 3, 2021).
- [82] Manifestations rhumatologiques de la maladie de Lyme : questions et controverses. *Rev Med Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-597/manifestations-rhumatologiques-de-la-maladie-de-lyme-questions-et-controverses> (accessed December 4, 2021).
- [83] Feng J, Li T, Yee R, Yuan Y, Bai C, Cai M, et al. Stationary Phase Persister/Biofilm Microcolony of *Borrelia burgdorferi* Causes More Severe Disease in a Mouse Model of Lyme Arthritis: Implications for Understanding Persistence, Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS), and Treatment Failure. *Discov Med* 2019;27:125–38.
- [84] Benoît Jaulhac¹ (jaulhac@unistra.fr), Emmanuelle Vaissière², Pierre Zachary¹, Sylvie De Martino¹. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA BORRÉLIOSE DE LYME n.d. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/09/16.9.20-JAULHAC-site.pdf> (accessed December 8, 2016).
- [85] Remy V. Place des méthodes biologiques dans le diagnostic des manifestations de la borreliose de Lyme. *Médecine Mal Infect* 2007;37:410–21. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.027>.
- [86] (14) (PDF) Direct Diagnostic Tests for Lyme Disease. ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/publication/328250700_Direct_Diagnostic_Tests_for_Lyme_Disease (accessed February 12, 2020).
- [87] Boyer P, Talagrand-Reboul É, Grillon A, Jaulhac B. La borreliose de Lyme et son diagnostic biologique. *Rev Francoph Lab* 2019;2019:44–54. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(19\)30288-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(19)30288-6).
- [88] Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borreliose de Lyme n.d.
- [89] Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected

- Lyme borreliosis. *Médecine Mal Infect* 2019;49:335–46.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.05.001>.
- [90] TechOzyme : cyberlettre technique d'Ozyme n.d.
<https://www.ozyme.fr/ressources/cyberlettres/techozyme/techozyme16-quantification-cytokines.asp> (accessed October 30, 2020).
- [91] Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00241>.
- [92] Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:140.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1468-4>.
- [93] La maladie de Lyme | Accolab Laboratoire Lavergne n.d.
<http://www.accolablaboratoirelavergne.com/la-maladie-de-lyme/> (accessed November 13, 2020).
- [94] Jaulhac B. Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme. *Bull Académie Natl Médecine* 2016;200:1325–35.
[https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30603-X](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30603-X).
- [95] Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine Mal Infect* 2019;49:121–32. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.011>.
- [96] Krause PJ, Carroll M, Fedorova N, Brancato J, Dumouchel C, Akosa F, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in California: Serodiagnosis is complicated by multiple endemic *Borrelia* species. *PLOS ONE* 2018;13:e0191725.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191725>.
- [97] Eldin C, Parola P, Raoult D. Limitations of diagnostic tests for bacterial infections. *Médecine Mal Infect* 2019;49:98–101. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.12.004>.
- [98] Borréliose de Lyme n.d.
- [99] fiche_rbp_2_borreliose_de_lyme-v1-180618.pdf n.d.
- [100] Hodzic E, Imai D, Feng S, Barthold SW. Resurgence of persisting non-cultivable *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *PloS One* 2014;9:e86907.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086907>.
- [101] Sharma B, Brown AV, Matluck NE, Hu LT, Lewis K. *Borrelia burgdorferi*, the Causative Agent of Lyme Disease, Forms Drug-Tolerant Persister Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4616–24. <https://doi.org/10.1128/AAC.00864-15>.
- [102] Feng J, Zhang S, Shi W, Zhang Y. Ceftriaxone Pulse Dosing Fails to Eradicate Biofilm-Like Microcolony *B. burgdorferi* Persists Which Are Sterilized by Daptomycin/ Doxycycline/Cefuroxime without Pulse Dosing. *Front Microbiol* 2016;7:1744. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01744>.
- [103] I. Horowitz R, R. Freeman P. Efficacy of Double-Dose Dapsone Combination Therapy in the Treatment of Chronic Lyme Disease/Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) and Associated Co-infections: A Report of Three Cases and Retrospective Chart Review. *Antibiotics* 2020;9:725.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9110725>.
- [104] Wu X, Sharma B, Niles S, O'Connor K, Schilling R, Matluck N, et al. Identifying Vancomycin as an Effective Antibiotic for Killing *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01201-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01201-18>.
- [105] Feng J, Zhang S, Shi W, Zhang Y. Activity of Sulfa Drugs and Their Combinations against Stationary Phase *B. burgdorferi* In Vitro. *Antibiotics* 2017;6:10.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics6010010>.

- [106] Horowitz RI, Freeman PR. Precision medicine: retrospective chart review and data analysis of 200 patients on dapsone combination therapy for chronic Lyme disease/post-treatment Lyme disease syndrome: part 1. *Int J Gen Med* 2019;12:101–19. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S193608>.
- [107] Leimer N, Wu X, Imai Y, Morrisette M, Pitt N, Favre-Godal Q, et al. A selective antibiotic for Lyme disease. *Cell* 2021;184:5405-5418.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.011>.
- [108] Feng J, Zhang S, Shi W, Zubcevik N, Miklossy J, Zhang Y. Selective Essential Oils from Spice or Culinary Herbs Have High Activity against Stationary Phase and Biofilm *Borrelia burgdorferi*. *Front Med* 2017;4:169. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00169>.
- [109] Bobe JR, Jutras BL, Horn EJ, Embers ME, Bailey A, Moritz RL, et al. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges. *Front Med* 2021;8:1276. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.666554>.
- [110] Feng J, Shi W, Miklossy J, Tauxe GM, McMeniman CJ, Zhang Y. Identification of Essential Oils with Strong Activity against Stationary Phase *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics* 2018;7:89. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040089>.
- [111] Feng J, Leone J, Schweig S, Zhang Y. Evaluation of Natural and Botanical Medicines for Activity Against Growing and Non-growing Forms of *B. burgdorferi*. *Front Med* 2020;7:6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00006>.
- [112] Osafo N, Mensah KB, Yeboah OK. Phytochemical and Pharmacological Review of *Cryptolepis sanguinolenta* (Lindl.) Schlechter. *Adv Pharmacol Sci* 2017;2017:e3026370. <https://doi.org/10.1155/2017/3026370>.
- [113] La Renouée du Japon à la conquête du monde — Département de Biologie n.d. <http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/Biodiversite/Documents/la-plante-du-mois/la-renouee-du-japon-a-la-conquete-du-monde> (accessed December 5, 2021).
- [114] Noyer noir - Noyer d'Amérique - Juglans Nigra. *Jard Mondebe* n.d. <https://www.jardins-du-monde.be/fr/fruits/87-noyer-noir.html> (accessed December 5, 2021).
- [115] *Artemisia annua* L. Asteraceae - Armoise annuelle | *Artemisia annua* | Asteraceae | Flore virtuelle | Photothèque n.d. https://flore-virtuelle.cefe.cnrs.fr/index.php?album=Asteraceae/Artemisia%20annua&image=DSC_0083.jpg (accessed December 5, 2021).
- [116] Scutellaire Du Baïkal | Freshly Cosmetics n.d. <https://www.freshlycosmetics.com/fr/glossaire-ingredients/raiz-escutellaria-asiatica> (accessed December 5, 2021).
- [117] Comment couper les plantes à griffes de chat: couper en arrière une vigne de griffe de chat dans le jardin - *fr.haenselblatt.com* n.d. <https://fr.haenselblatt.com/how-trim-cat-s-claw-plants> (accessed December 5, 2021).
- [118] FLOREALPES : *Cistus creticus* / Ciste de Crète / Cistaceae / Fiche détaillée Fleurs des Hautes-Alpes n.d. https://www.florealpes.com/fiche_cistuscreticus.php?zoomphotod=10&PHPSESSID=007e613d5439c0b2945d31d8492e8918 (accessed December 5, 2021).
- [119] Goc A, Niedzwiecki A, Rath M. In vitro evaluation of antibacterial activity of phytochemicals and micronutrients against *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia garinii*. *J Appl Microbiol* 2015;119:1561–72. <https://doi.org/10.1111/jam.12970>.
- [120] Même piqué par une tique infectée, vous n'attraperez pas forcément la maladie de Lyme. *INRAE Institutionnel* n.d. <https://www.inrae.fr/actualites/meme-pique-tique-infectee-vous-nattraperez-pas-forcement-maladie-lyme> (accessed December 8, 2021).
- [121] Boulanger N, Lipsker D. Protection contre les piqûres de tiques. *Ann Dermatol Vénérologie* 2015;142:245–51. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2014.11.018>.

- [122] Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Médecine Mal Infect* 2019;49:318–34. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381>.
- [123] Produits antitiques n.d. <https://www.quechoisir.org/comparatif-produits-antitiques-n56169/cinq-sur-cinq-actif-d-origine-vegetale-p210889/> (accessed December 7, 2021).
- [124] Se protéger des tiques • pique-de-tique.ch. Pique--Tiquech n.d. <https://pique-de-tique.ch/se-proteger-des-tiques/> (accessed November 27, 2021).
- [125] Éviter la piqûre de tique : 7 astuces pour éviter une morsure à risque ! Tique Lyme n.d. <https://www.tique-lyme.fr/se-proteger-de-piqure-tique/> (accessed December 7, 2021).
- [126] Comment enlever une tique sur l’homme et éviter Lyme ? Tique Lyme n.d. <https://www.tique-lyme.fr/comment-retirer-une-tique/> (accessed December 7, 2021).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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