

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

LE POINT SUR LA MALADIE DE LYME EN 2014-2015.

Soutenue publiquement le 24/09/2015
Par Monsieur LELONG Fabien

Membres du Jury :

Président : Madame le Docteur Josette Behra, Maître de Conférences
en Bactériologie de l'Université de Lille 2

Assesseur : Madame le Docteur Elisabeth Singer, Maître de Conférences
en Bactériologie de l'Université de Lille 2

Membre Extérieur : Madame le Docteur Anne-Cécile Hochart, Praticien
Hospitalier, Biologiste Médicale au Centre Hospitalier
d'Armentières

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

LE POINT SUR LA MALADIE DE LYME EN 2014-2015.

Soutenue publiquement le 24/09/2015
Par Monsieur **LELONG Fabien**

Membres du Jury :

- Président :** Madame le Docteur Josette Behra, Maître de Conférences
en Bactériologie de l'Université de Lille 2
- Assesseur :** Madame le Docteur Elisabeth Singer, Maître de Conférences
en Bactériologie de l'Université de Lille 2
- Membre Extérieur :** Madame le Docteur Anne-Cécile Hochart, Praticien
Hospitalier, Biologiste Médicale au Centre Hospitalier
d'Armentières



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	GRAVE		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Madame Behra Josette

Maître de Conférences en Bactériologie de l'Université de Lille 2

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce Jury. Pour votre aide, vos conseils, votre patience et avoir accepté de me guider tout au long de l'élaboration de cette Thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame Singer Elisabeth

Maître de Conférences en Bactériologie de l'Université de Lille 2 du Droit et de la Santé

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Soyez assurée de ma considération et de ma plus vive sympathie.

A Madame Hochart Anne Cécile

Praticien Hospitalier Biologiste Médicale au Centre Hospitalier d'Armentières

Pour m'honorer de votre présence dans ce Jury. Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements

Au Professeur Perronne, *Chef de Service du Département de Médecine Aiguë Spécialisée de l'Hôpital Raymond Poincaré de Garches.*

Pour m'avoir reçu et m'avoir fait partager votre expérience. Veuillez trouver ici toute ma profonde gratitude.

A Madame Mahieu Myriam *et toute l'équipe officinale de la Pharmacie Mahieu.*

Pour l'intérêt porté à la rédaction de cette Thèse.

A mes parents, frères et sœurs.

Pour tous vos encouragements et votre soutien.

Pour tous les moments de joie que vous m'apportez.

Trouvez ici le témoignage de toute mon affection.

A ma famille, à mes amis qui me sont chers.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACA :	Acrodermatite Chronique Atrophiante
AINS :	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
ANSM :	Agence Nationale de la Santé et du Médicament
ARS :	Agence Régionale de la Santé
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
BSK :	Barbour Stoenner Kelly
C3G :	Céphalosporine de Troisième Génération
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
CMB :	Concentration Minimale Bactéricide
CMI :	Concentration Minimale Inhibitrice
CPAM :	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
EBV :	Epstein Barr Virus
ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EM :	Erythème Migrant
EUCALB :	European Concerted Action on Lyme Borreliosis
FTA :	Fluorescent Treponemal Antibody
G :	Grossissement
I. :	<i>Ixodes</i>
IC :	Indice de Confiance
IFI :	Immunofluorescence Indirecte
IgG :	Immunoglobuline de Type G
IgM :	Immunoglobuline de Type M
IM :	Intra-Musculaire
IV :	Intra-Veineuse
Kb :	Kilobase
LCR :	Liquide Céphalorachidien
Mb :	Mégabase
PCR :	Réaction en Chaîne par Polymérase
PLP :	Protéine Liant les Pénicillines
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SEP :	Sclérose en Plaques

Sl. : *Sensu Lato*
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française
TPHA : *Treponema Pallidum* Hemmagglutination Assay
VDRL : Veneral Disease Research Laboratory

Résumé :

La maladie de Lyme (du nom du lieu où la maladie a été identifiée aux USA) est une infection bactérienne due à *Borrelia burgdorferi*. L'homme est l'hôte accidentel d'une infection survenant chez les animaux réservoirs (rongeurs, oiseaux, lézards) et transmise par les tiques (*Ixodes*). L'incidence de la maladie en France est de 42 cas pour 100 000 habitants. Les manifestations cliniques se déroulent en trois stades. Le stade primaire survient de trois jours à un mois après la morsure de tique infectante, généralement notée par le patient et est caractérisée par l'érythème migrant, lésion cutanée typique et de localisation variable au cours du temps. Le stade secondaire est marqué par une dissémination hématogène vers le système nerveux (paralysie faciale, encéphalite...), les articulations, la peau, le cœur ou l'œil; le stade tertiaire, chronique, est marqué par des manifestations articulaires, neurologiques ou cutanées. Le diagnostic repose sur le tableau clinique au stade primaire, ou sur la mise en évidence de *Borrelia burgdorferi* par culture, par PCR (amplification en chaîne par polymérase), ou encore sur l'ascension du taux des anticorps après la phase primaire. Le traitement antibiotique (amoxicilline, cycline) est d'autant plus actif qu'il est administré précocement. La prévention repose sur la lutte contre les tiques et la protection individuelle contre la morsure des tiques lors de séjours en zone particulièrement à risque.

La maladie de Lyme est au cœur d'un débat scientifique et politique du fait de deux versions de la Médecine qui s'opposent. Dans cette Thèse, Nous nous proposons d'effectuer un bilan sur la maladie de Lyme aujourd'hui.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
I) EPIDEMIOLOGIE DE LA BORRELIOSE DE LYME.....	8
1) Généralités	8
2) Quelques données d'ordre mondial.....	8
3) Quelques données au niveau européen	8
4) En France	9
4.a. Introduction.....	9
4.b. Réalisation de ces études	9
4.c Résultats des différentes études au niveau national.....	10
4.d.Au niveau régional et départemental.....	11
4.e.Résultats des études menées sur les hospitalisations	12
5) Données françaises et données européennes.....	13
6) Elévation du taux d'incidence et limites de ces études	13
II) LA TIQUE, <i>IXODES SP</i> , VECTEUR DE LA BORRELIOSE DE LYME.....	15
1) Taxonomie et classification	15
2) La morphologie.....	16
3) Le cycle de développement	17
4) La salive de tique : rôle et impact dans la prise du repas sanguin	18
5) Aires de répartition de la tique	19
6) Point européen	20
7) Tiques et pathologies	20
III) LA BACTERIE : <i>BORRELIA BURGDORFERI</i>	22
1) Taxonomie et classification.....	22

2) Caractéristiques générales structurales.....	23
3) Génome et matériel génétiques.....	23
4) Déplacement.....	24
5) Multiplication.....	24
6) Caractéristiques d'observation.....	25
7) Différentes formes de la bactérie.....	25
IV) ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MALADIE DE LYME	27
1) Transmission de <i>Borrelia</i> à l'hôte vertébré.....	27
2) Les interactions de <i>Borrelia</i> avec l'hôte vertébré.....	28
3) Mécanismes d'échappement au système immunitaire.....	29
V) ASPECTS CLINIQUES DE LA BORRELIOSIS DE LYME.....	32
1) Manifestations cliniques principales et déroulement de la maladie	33
2) Aspects cutanés de la borreliose de Lyme	34
2.a. L'érythème migrant	34
2.b. Le lymphocytome borrélien.....	35
2.c. L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA).....	35
3) Les manifestations neurologiques et psychiatriques	36
3.a. Point d'épidémiologie, données démographiques.....	36
3.b. Les neuroborrelioses précoces (de phase précoce disséminée)	36
3.b.i. Les méningoradiculites	36
3.b.ii. Les méningites	38
3.b.iii. Les radiculites spinales et/ou crâniennes isolées	38
3.b.iv. Les myélites aiguës	38
3.b.v. Les encéphalites aiguës	39
3.c. Les manifestations neurologiques chroniques (de phase tardive)..	39
3.c.i. Les encéphalomyélites chroniques	39
3.c.ii. Les neuropathies et polyradiculonévrites	40
3.d. Les manifestations cliniques neurologiques discutées	41
3.d.i. Les encéphalopathies.....	41
3.d.ii. Les troubles psychiatriques	41
3.d.iii. Tableaux de sclérose en plaques	42
3.d.iv. Hémorragies méningées et accidents vasculaires cérébraux hémorragiques.....	42
3.d.v. Accidents vasculaires cérébraux ischémiques	42

4) Les manifestations rhumatologiques/articulaires de la borréliose de Lyme.....	43
4.a. Manifestations articulaires au cours de la phase primaire.....	43
4.b. Arthrite de Lyme (phase secondaire)	43
4.c. Arthrite de Lyme chronique.....	44
5) Les manifestations cardiaques de la maladie de Lyme.....	44
5.a. Introduction.....	44
5.b. Troubles du rythme et de la conduction	45
5.c. Myocardite et péricardite	45
5.d. Autres atteintes	45
6) Les manifestations ophtalmiques au cours de la borréliose de Lyme.....	45
6.a. La surface oculaire.....	46
6.b. Manifestations neuro-ophtalmiques	46
6.c. Les uvéites.....	47
6.d. Conclusion	47
7) La maladie de Lyme chronique existe-t-elle ?.....	47
VI) DIAGNOSTIC DE LA BORRELIOSÉ DE LYME.	50
1) Introduction	50
2) Les différentes techniques de recherche de l'infection par <i>Borrelia burgdorferi</i>	50
2.a. Les techniques de recherche directe	50
2.a.i. Examen direct.....	50
2.a.ii. La culture	50
2.a.iii. La recherche génomique	51
3) Recherche indirecte	52
3.a. Les techniques de dépistage immuno-enzymatiques : ELISA.....	52
3.b. Les techniques de confirmation par immuno-empreinte	53
3.c. Détection de l'avidité des anticorps.....	54
3.d. Autres techniques	54
4) Démarche du diagnostic sérologique	54
5) Intérêt des méthodes de diagnostic biologique selon les phases de la maladie de Lyme.	55
5.a. Phase primaire : l'érythème migrant.....	55
5.b. Phase secondaire	55
5.b.i. Le lymphocytome borrélien (ou lymphocytome cutané bénin)	55
5.b.ii. La neuroborréliose précoce	55

5.b.iii.Arthrite de Lyme	56
5.b.ivAtteinte myocardique	56
5.c.Phase tertiaire	56
5.c.iL'acrodermatite chronique atrophiante	56
5.c.iiLa neuroborréliose tardive.....	56
5.c.iiiLes formes oculaires.....	57
6)Le diagnostic différentiel et réactions croisées	57
6.a.Le diagnostic différentiel.....	57
6.b.Les réactions croisées	58
7)Interprétation des résultats de sérologie et problèmes	59
VII)PREVENTION, TRAITEMENT DE LA BORRELIOSE DE LYME.....	63
1)Les différentes méthodes de prévention	63
1.a.Prévention primaire	63
1.a.iCommunication et mesures vestimentaires.....	63
1.a.iiLes répulsifs.....	64
1.b.Prévention secondaire	66
1.b.i.Recherche de la tique	66
1.b.ii.Retrait de la tique	67
2)Les stratégies thérapeutiques de la borréliose de Lyme	68
2.a.Le traitement de la phase primaire (érythème migrant).....	68
2.b.Traitement de la phase secondaire	69
2.b.i.En cas d'arthrite de Lyme.....	70
2.b.ii.Les neuroborrélioses.....	70
2.b.iii.Le lymphocytome borrélien	70
2.b.iv.Les atteintes cardiaques	71
2.b.v.Les atteintes ophtalmiques.....	71
2.c.Le traitement de la phase tertiaire	71
2.c.i.Les autres antibiotiques	72
2.c.iiCas particuliers : femmes enceintes et enfants	72
3)Prophylaxie antibiotique	72
4)Traitement non antibiotique.....	73
5)Aspects pharmacologiques	77
5.a.Bêtalactamines	77

5.a.i.Pénicilline G	77
5.a.ii.Aminopénicilline (pénicilline A)	78
5.a.iii.Céphalosporines.....	78
5.b.Cyclines	79
5.c.Macrolides.....	80
VIII)MALADIE DE LYME ET ACTUALITES.....	82
CONCLUSION.....	887
BIBLIOGRAPHIE.....	88
REFERENCES ELECTRONIQUES	93

INTRODUCTION

L'histoire de la borréliose de Lyme commence en Europe au 19^{ème} siècle pour se poursuivre aux Etats-Unis.

Les borrélioses existent sans doute depuis longtemps, mais la maladie de Lyme tire son nom de la ville de Lyme (dans le Connecticut aux Etats-Unis) où elle a été suspectée pour la première fois vers 1975. En effet, deux mères de cette ville ayant des enfants diagnostiqués comme victimes d'une forme d'arthrite rhumatoïde juvénile ont observé que de nombreux autres enfants de la ville présentaient des symptômes similaires. Les épidémiologistes ont ainsi remarqué que les nouveaux cas étaient plus nombreux en été, que les patients se souvenaient de la notion d'une morsure de tique. La maladie fut d'abord appelée « arthrite de Lyme » puis, devant le caractère multi-viscéral que pouvait entraîner cette pathologie, elle fut renommée « maladie de Lyme ».

Ce n'est qu'en 1980, que Willy Burgdorfer (Médecin et entomologiste) mit en évidence des spirochètes dans le tube digestif d'une tique (*Ixodes scapularis*). C'est en 1982 qu'après avoir inoculé les spirochètes prélevés dans l'intestin des tiques, Willy Burgdorfer et son équipe ont montré que ces spirochètes étaient à l'origine de la maladie de Lyme. C'est en son honneur qu'on nomme cette bactérie *Borrelia burgdorferi*. Par la suite, d'autres souches ont été mises en évidence provoquant des symptômes différents.

Je me suis intéressé, dans le cadre de cette Thèse, sans avoir la prétention d'être exhaustif, à la situation actuelle de la maladie de Lyme en France. La maladie de Lyme est une maladie qui, si elle n'est pas prise à temps, peut être potentiellement dangereuse et handicapante chez les personnes atteintes (notamment dans sa phase tardive). Par ailleurs, elle est sujette à polémique dans le monde scientifique et politique, de par son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique. D'un procès fondé sur une accusation d'escroquerie, l'affaire Viviane Schaller a ravivé avec intensité le débat international, âpre autour de la maladie de Lyme. « Experte du camouflage », la maladie de Lyme est difficile à détecter mais pourrait être responsable d'autres pathologies. Ainsi, beaucoup de patients verraient dans la maladie de Lyme une réponse à des symptômes inexplicables.

Nous allons voir, dans une première partie, l'épidémiologie, le vecteur, la bactérie

responsable ainsi que les aspects physiopathologiques de la maladie, puis dans une deuxième partie, nous définirons les différentes stratégies de diagnostic et de traitement et nous donnerons un aperçu des points de vue actuels alimentant le débat autour de la maladie de Lyme.

I) EPIDEMIOLOGIE DE LA BORRELIOSE DE LYME.

1) Généralités

La borréliose de Lyme est la zoonose la plus répandue dans l'hémisphère nord. Elle est d'ailleurs présente sur le continent européen mais aussi en Amérique. Par le passé, les cas de maladie de Lyme demeuraient inconnus, faute d'identifications groupées. Les modifications des données climatiques, mais aussi des données scientifiques associées à une meilleure connaissance de la maladie par la population, ont contribué à l'émergence de cette pathologie.

2) Quelques données d'ordre mondial

Au niveau mondial, d'une manière très générale, les pays de climat tempéré présentent l'essentiel des cas de borréliose de Lyme.

3) Quelques données au niveau européen

Globalement, en Europe, on note environ 60 000 cas déclarés par an (Lindgren E., Jaeson T.G., 2006). Ce chiffre est établi de manière globale, tant la situation est variable selon les pays concernés.

Par ailleurs, au niveau européen il n'existe pas de surveillance centralisée standardisée. La borréliose de Lyme est incluse dans le programme « Emerging and Vector Borne Diseases » de l'European Centre for Disease Prevention and Control. Malheureusement, la comparaison des données entre les pays est limitée par la diversité des sources de données, du niveau géographique, de la période d'étude mais aussi de l'hétérogénéité des définitions de cas cliniques et biologiques.

Peu de pays en Europe disposent de moyens de surveillance perfectionnés pour la borréliose de Lyme. Seules la République tchèque et la Slovénie font figures d'exceptions (Vandenesch *et al.*, 2014).

4) En France

4.a. Introduction

Les études épidémiologiques menées en France sont des études ponctuelles. Il est par conséquent difficile de connaître précisément l'état de l'incidence exacte de la maladie. L'institut de Veille Sanitaire (InVS) a entrepris lors des années 1989 et 2000 un programme de hiérarchisation dans le domaine des zoonoses non alimentaires touchant l'hexagone.

En France, une seule étude nationale a été menée. Ce fut une étude prospective réalisée par le réseau « Sentinelles » avec les Médecins généralistes entre les années 1999 et 2000. D'autre part, des études régionales ont également été menées, certaines sur des populations à haut risque (travailleurs forestiers), d'autres sur la population générale dans les régions à haut risque.

Les estimations caractéristiques épidémiologiques de la borréliose de Lyme sont utiles afin de renforcer le contrôle de prévention et de pouvoir l'évaluer. Elles sont également nécessaires à l'élaboration de messages de communication concernant les risques auxquels est exposée la population. Ainsi, depuis 1989, le réseau Sentinelles (associé aux Médecins généralistes) a recueilli, traité et distribué en temps réel les différentes données. Celles que le réseau Sentinelles a recueillies ont été analysées entre les années 2004 et 2012. Un point sur l'hospitalisation a également été effectué entre 2004 et 2009 (Vandenesch *et al.*, 2014).

4.b. Réalisation de ces études

Le réseau Sentinelles, accompagné de Médecins généralistes notifie ainsi de manière continue chaque semaine les cas de borréliose de Lyme identifiés au cours de leurs consultations. Les notifications sont faites en ligne tout au long de l'année.

Afin de pouvoir être déclarés par les Médecins généralistes, les cas doivent être conformes aux définitions suivantes établies par la dernière Conférence de Consensus sur la maladie de Lyme en 2006 (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007) à savoir présenter :

- la présence d'un érythème migrant (diagnostic clinique),
- l'apparition de symptômes neurologiques, articulaires (arthrite seulement),

cutanés, ou cardiaques évocateurs de la maladie de Lyme chez un patient possédant une sérologie positive.

Pour chaque cas notifié, un questionnaire est mis en place, mandatant l'âge, la date du diagnostic, la description des différents symptômes cliniques ainsi que l'analyse des liquides biologiques associés.

Le taux d'incidence peut ainsi être calculé de la manière suivante : le nombre moyen de cas notifiés par Médecin appartenant au réseau Sentinelles est multiplié par le nombre de Médecins généralistes libéraux exerçant en France. Ce produit est ensuite divisé par le nombre d'habitants français. Cela revient à une extrapolation du nombre de cas relevés par les Médecins du réseau Sentinelles à l'ensemble des Médecins exerçant en France. Les intervalles de confiance sont estimés sous l'hypothèse que le nombre de cas signalés suive une loi de Poisson.

L'incidence du nombre d'hospitalisations est décrite par l'âge, le sexe, la région de résidence du patient et les types de troubles. La saisonnalité et la durée moyenne d'hospitalisation sont également présentées. Pour estimer le taux d'incidence moyen annuel, le nombre de séjours à l'hôpital dans une zone géographique donnée est divisé par la population moyenne de la période d'étude, puis multiplié par 100 000 (Institut National de la Statistique des Etudes Economiques INSEE, 2013).

4.c. Résultats des différentes études au niveau national

D'après l'étude de 1989, 75 cas ont été rapportés par 56 Médecins généralistes parmi les 480 ayant participé à l'enquête. L'extrapolation effectuée permet d'évaluer l'incidence à 16,5 cas pour 100 000 habitants avec un indice de confiance (IC) de 95% de : 12,6 – 20,4.

L'étude menée en 1999, permet de retenir 86 cas rapportés par 69 Médecins généralistes sur un total de 875 participants à l'étude. L'incidence établie est de 9,4 cas pour 100 000 habitants.

De 2009 à 2012, une surveillance est pratiquée par les Médecins généralistes du réseau Sentinelles de la manière décrite ci-dessus. Ces Médecins signalent 441 cas de borréliose de Lyme. Parmi ces 441 cas, 110 ne sont pas retenus après vérification puisqu'ils ne rentrent pas dans les critères. En effet, il s'agissait de manifestations tardives sans confirmation sérologique, de morsures de tique non suivies d'événement clinique, de questionnaires insuffisamment remplis, de sérologies positives sans événement clinique associé ou d'erreurs de saisies de données.

Au final, 331 cas ont été analysés et validés.

Par conséquent, l'incidence de la borréliose de Lyme est estimée en moyenne à 26 584 cas (IC 95 % : 23 053 – 30 115), ce qui représente un taux d'incidence moyen de 42 cas pour 100 000 habitants (IC 95% 37 – 48). Ce résultat a été stable au cours des quatre années de suivi (Vandenesch *et al.*, 2014) :

- en 2009, 42 cas pour 100 000 habitants (IC à 95%: 30-54),
- en 2010, 42 cas pour 100 000 habitants (IC 95%: 32-52),
- en 2011, 41 cas pour 100 000 habitants (IC à 95%: 31-51),
- en 2012 44 cas pour 100 000 habitants (IC à 95%: 32-56).

En France, chaque année, environ 6 000 personnes présenteraient une borréliose de Lyme. Parmi elles, 350 aboutiraient à une neuroborréliose (Letriliart L., 2004).

4.d. Au niveau régional et départemental

Au niveau régional et départemental, il existe une forte disparité. Le taux d'incidence moyen varie de 184 (IC à 95%: 31-356) pour 100 000 habitants dans la région du Limousin et 157 (IC à 95%: 34-279) en Alsace à 0 dans le Nord-Pas-de-Calais et la Bourgogne. L'incidence atteint un sommet pendant les mois de juin et d'octobre.

L'Alsace, la Meuse et le Limousin sont les régions où l'on note une incidence élevée (> à 100 cas pour 100 000 habitants). La Champagne-Ardenne, l'Auvergne, la Franche-Comté ont des incidences moyennes (50 à 100 cas pour 100 000 habitants).

L'incidence dite « basse » (moins de 50 cas pour 100 000 habitants) est retrouvée dans la Basse Normandie et l'Aquitaine (Vandenesch *et al.*, 2014).

D'après les études menées par le réseau Sentinelles, les femmes représentent 52% de ces 331 cas. La répartition est bimodale avec 2 pics, entre 5 et 10 ans et entre 50 et 70 ans.

La morsure de tique est signalée dans 74% des cas. Le délai entre cette morsure et la date de diagnostic est généralement de 28 jours avec une médiane établie à 10 jours.

On retrouve de manière prépondérante l'érythème migrant signalé dans près de 94% des cas.

Les autres formes cliniques de la maladie (qui seront détaillées dans la partie clinique de cette Thèse) sont retrouvées dans un nombre limité : 5 cas de lymphocytomes cutanés bénins, 4 d'acrodermatite chronique atrophiante, 9 cas d'arthrite, et 5 cas de troubles

neurologiques.

4.e. Résultats des études menées sur les hospitalisations

D'après les données récoltées à partir du programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) entre 2004 et 2009, l'incidence moyenne estimée des hospitalisations était de 954 par année. Le taux annuel moyen d'hospitalisation était donc de 1,55 pour 100 000 habitants (IC à 95% à : 1,42 – 1,70) (Vandenesch *et al.*, 2014). Cependant, la disparité du taux d'hospitalisation est énorme, allant de 6,72 cas pour 100 000 habitants par an en Alsace contre 0,30 en Corse. Dans 42% des cas, les hospitalisations concernent des femmes. On retrouve le pic bimodal comme précédemment, entre 5 et 10 ans, et aux alentours de 55 ans. Les motifs d'hospitalisation sont variables et traduisent généralement des phases tardives de la maladie (manifestations neurologiques, cardiaques, oculaires).

La durée moyenne d'hospitalisation est de 5 jours selon le type de pathologie, les formes cardiaques étant hospitalisées légèrement plus longuement (environ 8 jours).

On peut ainsi noter que le *sex ratio* est proche de 1. Les populations rurales et citadines sont touchées de façon égale (49 *versus* 51%) mais si l'on compare cette répartition à celle de la population française (77% d'urbains et 23% de ruraux), on peut en déduire que la population rurale est plus à risque.

Les agriculteurs, promeneurs en forêt, gardes-forestiers et professions forestières sont les plus sujettes à borréliose de Lyme.

5) Données françaises et données européennes

On peut aussi comparer ces données avec les données des autres pays européens. Cependant, comme expliqué précédemment, peu de pays en Europe utilisent un système de surveillance continue. Les taux les plus élevés de borréliose de Lyme en Europe ont été mis en évidence en Slovénie (206 cas pour 100 000 habitants), en Autriche (135 cas pour 100 000 habitants), aux Pays-Bas (103 cas pour 100 000 habitants). Les pays du Sud de l'Europe, quant à eux, possèdent une très faible incidence (moins de 1 cas pour 100 000 habitants pour l'Italie) (Vandenesch *et al.*, 2014).

Différentes études menées à travers le monde ont démontré que l'incidence de la borréliose de Lyme pouvait avoir augmenté. En effet, aux Etats-Unis, le système de surveillance continue créé en 1991 a permis de montrer que l'incidence avait augmenté de 101% depuis (Hubàlek Z., 2009).

En Europe également, une augmentation de l'incidence a pu être observée. D'après Lindgren E., Jaeson T.G. (en 2006), le taux d'incidence de la borréliose de Lyme en République Tchèque et en Allemagne a doublé depuis 2001.

6) Elévation du taux d'incidence et limites de ces études

Ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, ces études comprennent des limites, notamment dues à la non représentativité des Médecins volontaires participants et au fait que les incidences sont estimées à partir d'un faible nombre de cas recensés. De plus, la comparaison entre incidences estimées comporte un biais, lié à la différence des méthodes de calcul entre ces années.

Comme expliqué précédemment, l'étude menée en 1999-2000 montre une incidence de 9,4 cas pour 100 000 habitants. L'incidence plus élevée révélée dernièrement laisse suggérer que celle-ci a presque quintuplé. Cependant, de nombreux artefacts rentrent en jeu dans le cadre de l'augmentation de l'incidence.

D'autres facteurs peuvent également expliquer cette augmentation du taux d'incidence. Les conditions climatiques, l'augmentation d'animaux hébergeurs de tiques, des modifications dans les paysages forestiers et agricoles entraînent une augmentation de la densité de tiques (Lindgren E., Jaeson T.G., 2006 ; Gray *et al.*, 2009).

Le terme de maladie émergente peut ainsi être prudemment utilisé. Nous parlerons dans la partie suivante du vecteur à l'origine de la transmission de la maladie de Lyme : la tique.

II) LA TIQUE, *IXODES SP*, VECTEUR DE LA BORRELIOSE DE LYME

Dans cette partie nous développerons les thématiques suivantes : taxonomie et classification, morphologie, cycle de développement de la tique, aire de répartition de la tique et enfin quelques exemples des différentes pathologies transmises par les tiques.

1. Taxonomie et classification

Dans le monde entier, on dénombre environ 850 espèces réparties en trois familles. Les « tiques dures » ou *Ixodidae* représentent la majorité des espèces (environ 670). Elles possèdent des zones de tégument chitinisé dur.

Les *Argasidae* ou « tiques molles » représentent la deuxième partie des tiques avec environ 180 espèces.

Un seul représentant des *Nuttalliellidae* a été identifié. Il appartient à une famille intermédiaire entre les deux espèces.

Les tiques appartiennent à l'embranchement des arthropodes (un corps segmenté avec un squelette externe, une cuticule et des appendices articulés). Elles appartiennent au sous-embranchement des chélicérates (présence de chélicères et absence d'antennes et de mandibules). Elles font parties de la classe des arachnides (4 paires de pattes avec un corps en 2 parties : *podosoma* qui correspond au céphalothorax et l'*opistoma* qui correspond à l'abdomen).

Elles appartiennent à la sous-classe des acariens (elles possèdent un corps globuleux appelé également idiosome, le *podosoma* et l'*opisthoma* étant fusionnés). La région antérieure se nomme le gnathosome.

Enfin les tiques sont issues de l'ordre des *Ixodidae* qui sont les plus grands acariens et possèdent la particularité d'être hématophages stricts.

2. La morphologie

Concernant la morphologie, nous nous intéresserons à celle des tiques dures puisque l'espèce la plus répandue en France et responsable de la transmission de la borréliose de Lyme est une tique dure : *Ixodes ricinus*.

De manière générale les *Ixodidae* ont un corps formé de deux parties : à l'avant, le gnathosome et à l'arrière l'idiosome (corps globuleux non segmenté) formé d'une cuticule souple et extensible. La grande différence avec les insectes se trouve dans le fait que leur corps est segmenté en trois parties : tête, thorax, et abdomen. La partie postérieure de la tique est fusionnée avec la partie antérieure. Les adultes et les nymphes possèdent quatre paires de pattes. Quant aux larves elles n'en possèdent que trois.

Le *capitulum* comprend les chélicères (qui sont en position dorsale), les palpes (en position latérale qui sont les deux pièces sensorielles), le rostre (ou hypostome en position ventrale) qui correspond à la pièce piqueuse (Schramm *et al.*, 2013)

La cuticule des *Ixodidae* porte un écusson sclérifié rigide sur sa face dorsale. Le reste du tégument est lâche et permet la dilatation de la tique lors de la phase de gorgement. Les tiques possèdent des organes des sens et des soies distribuées sur l'ensemble du corps.

Elles possèdent des sensilles de formes diverses ayant un rôle de mécano-proprioception (sensibilité aux vibrations, aux mouvements d'air ou aux variations de température). Elles possèdent aussi des propriétés chimiosensorielles, à savoir des fonctions olfactives et gustatives. L'organe de Haller est porté par la première paire de pattes. C'est un organe sensoriel sensible au degré d'hygrométrie, aux phéromones, au gaz carbonique, à l'acide lactique mais aussi aux métabolites exhalés par les ruminants (Gray *et al.*, 2009). Les chélicères, quant à elles, servent à percer et dilacérer les tissus. Elles permettent également la pénétration de l'hypostome.

3. Le cycle de développement

Les tiques sont exclusivement hématophages à tous leurs stades de développement. La phase de nutrition est aussi appelée phase de gorgement. En dehors des phases de pauses hivernales, les tiques sont à la recherche d'un hôte vertébré pour la prise d'un repas sanguin nécessaire à leur développement.

Le cycle de développement se déroule en trois phases. De l'œuf, va naître une larve hexapode millimétrique à peine perceptible à l'œil nu. Elle se fixe ensuite sur un hôte vertébré pour se gorger de sang. Elle se laisse tomber sur le sol afin de digérer et va ensuite muer en nymphe mesurant un millimètre à jeun (Schramm *et al.*, 2013). Le second repas de sang est pris dans les mêmes conditions. Une fois la nymphe gorgée de sang, elle mesure 2 mm. Elle se détache et tombe au sol pour muer une nouvelle fois et se transformer en tique adulte qui mesure 3 à 4 mm (Klompfen *et al.*, 2005). Les tiques grimpent sur la végétation basse où elles attendent, à l'affût, le passage de leur hôte qu'elles vont repérer grâce à leurs différents organes sensoriels. Lorsque la tique se trouve sur son hôte, elle peut se déplacer et attendre plusieurs heures avant de piquer celui-ci, puis va pouvoir effectuer sa phase de gorgement. Les chélicères et l'hypostome pénètrent dans la peau alors que les palpes restent à l'extérieur. Les chélicères dilacèrent la peau alors que l'hypostome, permet l'ancrage (Schramm *et al.*, 2013).

La phase d'attachement dure 2 à 3 jours puis la digestion des tissus est effectuée par la salive. La cavité dermique est remplie de sang et d'exsudats tissulaires. La tique va prendre environ 10 fois son poids lors de la phase de gorgement durant 4 à 7 jours. Dans les dernières 24-36 heures, elle va prendre jusque à 100 à 150 fois son poids.

Les sites de fixation sont variables pour chaque groupe d'hôtes en fonction des genres et espèces de tiques. Les sites préférentiels de gorgement vont dépendre des possibilités de pénétration de l'hypostome. Si l'hypostome est court, la tique viendra se fixer préférentiellement au niveau auriculaire (conque), du cou, du chignon, de la nuque. Si le rostre est long, la tique viendra se fixer préférentiellement au niveau de la poitrine, de la région génito-anale, de la mamelle, de l'aîne.

Les sites de fixations dépendent également des défenses physiques de l'hôte (balayage de la queue, grattage).

Les stades immatures de la tique pourront parasiter les vertébrés de toute taille. Les

adultes viendront parasiter des mammifères de plus grande taille. Les conditions climatiques sont essentielles à la survie de la tique dans son environnement. En y restant inerte la tique peut se déshydrater. Si tel est le cas, elle redescendra à même le sol afin de pouvoir se restaurer par absorption (Schramm *et al.*, 2013).

Après copulation, la femelle va devoir une dernière fois se gorger de sang : cela lui permettra de pondre de 1 000 à 2 000 œufs selon l'espèce et la quantité de sang ingéré. Par la suite, elle se laissera dessécher et mourir.

4. La salive de tique : rôle et impact dans la prise du repas sanguin

La salive va jouer un rôle important dans la prise du repas sanguin.

Elle permet de protéger les pièces piqueuses avec la constitution d'un ciment, favorisant ainsi l'ancrage de la tique à la peau. La salive de tique véhicule un ensemble complexe de molécules qui contrecarrent l'hémostase (Schramm *et al.*, 2013). Ces différentes molécules permettent de neutraliser la coagulation, d'améliorer la fibrinolyse et d'inhiber l'agrégation plaquettaire (Howius *et al.*, 2008). La salive de tique contient des éléments vasoconstricteurs, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants mais possède aussi des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Elle contient de puissants antihistaminiques inhibant la dégranulation des mastocytes, des substances limitant l'adhésion et la fonction inflammatoire des polynucléaires neutrophiles, favorisant ainsi la transmission des différents agents pathogènes.

Ces différentes propriétés permettent d'inhiber la réaction cutanée générée habituellement lorsque la barrière cutanée est altérée par un élément étranger.

Cela permet ainsi la poursuite du repas sanguin qui peut durer en moyenne 3 à 10 jours en fonction du stade de développement de la tique. Une fois le repas sanguin effectué, la tique se laisse tomber au sol pour la digestion et la suite de sa métamorphose.

Par conséquent, les trois phases sont séparées entre elles par deux phases « à terre ». Ces trois phases sont temporaires. Les tiques passent la plupart de leur temps à l'état libre.

5. Aires de répartition de la tique

Ixodes ricinus est une espèce télotrope et exophile.

C'est aussi une espèce hygrophile (elle nécessite au moins 80% d'humidité pour sa survie en milieu naturel). L'espèce est considérée comme sensible aux conditions climatiques. Par conséquent, les milieux préférentiels de l'espèce dépendent des conditions hygrométriques.

On remarque, dans les zones fortement pluvieuses (comme l'Angleterre, l'Ecosse) que l'espèce sera abondante en zone ouverte de landes et pâturages alors qu'en climat humide, les conditions optimales d'humidité correspondent à des zones de bocage (au niveau des haies, dans des bosquets de prairie) ou de couvert forestier (Lindsen E., Jaeson T.G., 2006).

Une étude menée en utilisant des marqueurs microsatellites sur plusieurs populations européennes d'*Ixodes ricinus* a montré une structuration par hôte vertébré. Cette étude suggère que le choix des hôtes ne soit pas aléatoire chez *Ixodes ricinus* et qu'il puisse affecter profondément la dynamique de population (Kempf *et al.*, 2011).

La densité des tiques en France varie d'une région à l'autre, d'une forêt à l'autre au sein d'une région, voire même au sein d'une même forêt.

L'étude de l'aire de distribution de ces tiques présente certaines limites dues à l'absence d'outil standardisé pour la collecte des informations.

Les petits rongeurs constituent le réservoir majoritaire et les oiseaux contribuent de manière significative à la dispersion de *Borrelia*. Les grands mammifères tels que les cervidés ne sont pas très sensibles aux infections à *Borrelia* mais contribuent de manière importante au maintien des populations dans les écosystèmes (Schramm *et al.*, 2013).

En France, l'espèce est largement présente à l'exception des zones situées à une altitude supérieure à 1200-1500 mètres, voire 1700 mètres pour les Pyrénées, ainsi qu'en zone méditerranéenne sèche. Aucune étude n'est effectuée à ce jour sur la modification de la distribution de cette espèce en France.

Les variations de température et de pluviométrie vont influencer le cycle de développement des tiques, leur survie mais aussi le début et la durée de leur période d'activité. Ces modifications climatiques ont donc des effets directs.

On peut noter également des modifications indirectes, puisque les modifications

climatiques vont peser également sur la composition des espèces végétales (biotope), et animales (hôtes et réservoirs). Ces modifications indirectes auront des conséquences sur la densité des tiques et la transmission de pathogènes.

Les hivers plus doux ont tendance à favoriser une expansion vers le nord mais aussi la répartition d'*Ixodes ricinus* vers des altitudes plus élevées.

Cependant, aucune étude n'est disponible concernant la répartition de cette tique en France.

De manière générale, on retrouve la tique présente de façon ubiquitaire sur le territoire français. Des données supplémentaires existent, notamment au niveau des écoles de vétérinaires mais elles ne sont pas à l'heure actuelle publiées ni accessibles.

6. Point européen

En Europe, on constate que la tendance générale est à l'extension de l'aire de répartition de l'espèce vers le Nord ainsi que vers les altitudes plus élevées. Les facteurs expliquant cette modification peuvent être des changements climatiques, la modification du paysage mais aussi les éléments liés aux activités humaines (elles expliquent ainsi la variation dans l'incidence de la borréliose de Lyme).

Des changements comportementaux liés aux loisirs, notamment une augmentation de la fréquentation des forêts, permettent l'explication de cette expansion. Mais à *contrario*, on note aussi une meilleure efficacité des campagnes de sensibilisation.

7. Tiques et pathologies

Le complexe d'*Ixodes ricinus* comprend 14 espèces réparties à travers le monde. Les tiques les plus connues sont *Ixodes scapularis* (Amérique du Nord), *I. ricinus* (Europe) et *I. persulcatus* (Europe de l'Est et Asie) ainsi qu'*Ixodes pacificus* (Ouest des Etats-Unis) (Fontenille *et al.*, 2013).

Toutes les tiques sont hématophages et par conséquent, sont vecteurs de maladies animales et humaines. Elles transmettent de nombreux pathogènes, que ce soit des nématodes, parasites, virus ou bactéries. Cependant parmi toutes ces espèces de tiques, peu ont une importance médicale par rapport à la maladie qu'elles transmettent. Les pathologies les plus connues du monde médical sont l'anaplasmose, la babésiose, l'encéphalite à tiques et la borréliose de Lyme.

Vingt-cinq espèces de tiques du genre *Ixodes* et dix-sept appartenant aux genres

Amblyomma, Rhipicephalus, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma (tiques dures) mais aussi *Ornithodoros* et *Argas* (tiques molles) sont des réservoirs de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Gray et al., 2009).

On remarque ainsi une superposition de la borréliose de Lyme et de son vecteur dans le monde.

III) LA BACTERIE :

BORRELIA BURGDORFERI

1) Classification et taxonomie

La borréliose de Lyme est due à des spirochètes (bactéries spiralées). Elles appartiennent à l'ordre des *Spirochaetales*, la famille des *Spirochaetaceae* et au genre *Borrelia*.

Le genre *Borrelia* comprend les espèces responsables des fièvres récurrentes (transmises par les tiques molles des genres *Ornithodoros* et *Argas*, et par le pou de corps : *Pediculus humanus*) ainsi que les espèces responsables de la transmission de la borréliose de Lyme (transmise par des tiques dures du genre *Ixodes*). Récemment une autre espèce, *B. miyamotoi*, proche des *Borrelia* des fièvres récurrentes a été mise en évidence dans des pathologies humaines (Krause *et al.*, 2013).

Les espèces responsables de la borréliose de Lyme sont regroupées dans le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sl.*) Ce complexe comporte 19 espèces mais seulement 8 d'entre elles sont décrites plus ou moins fréquemment en pathologie humaine.

Ces huit espèces sont : *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi ss.*), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. bavariensis*, et *B. bissetii*.

En Europe, toutes les espèces pathogènes sont présentes mais trois d'entre elles sont présentes majoritairement : *B. garinii*, *B. afzelii*, et *B. burgdorferi sensu stricto*.

A l'inverse, en Amérique du Nord, *B. burgdorferi* représente la seule espèce pathogène pour l'homme (Schramm *et al.*, 2013).

2) Caractéristiques générales structurales

Le genre bactérien est apparenté aux bactéries à Gram négatif. Il appartient à la classe des Spirochètes (tout comme l'agent de la syphilis, *Treponema pallidum*). La bactérie possède une morphologie hélicoïdale et une mobilité caractéristique. Elle mesure environ 4 à 30 micromètres de long et possède un diamètre entre 0,2 et 0,5 micromètres.

Les bactéries du genre *Borrelia* se caractérisent par une ultrastructure particulière composée de l'intérieur vers l'extérieur par :

- le cylindre protoplasmique correspondant au corps cellulaire délimité par une membrane cytoplasmique et un peptidoglycane très mince.
- l'espace périplasmique, contenu entre la membrane externe et le cylindre protoplasmique. Cet espace renferme 7 à 30 endoflagelles (associés à une protéine, la flagelline). Ces flagelles sont insérés aux extrémités du cylindre protoplasmique. L'enroulement de ces flagelles autour du cylindre protoplasmique confère à la bactérie sa mobilité mais aussi sa forme spiralée. Elle peut ainsi effectuer des mouvements de rotation, de torsion et de compression.

La membrane externe est de structure trilamellaire. Elle possède plus d'une centaine de polypeptides et de lipoprotéines.

La structure de la paroi présente des similitudes avec la structure de la paroi des bactéries à Gram négatif mais cependant, elle ne prend pas la coloration de Gram.

L'autre différence importante est l'absence de lipopolysaccharide (Takayama *et al.*, 1987).

La paroi des *Borrelia* comporte de nombreuses protéines de surface (comme Osp A, Osp C, Osp E et apparentées ainsi que les protéines VlsE). Ces protéines expliquent les capacités d'adaptation des bactéries à des hôtes et environnements différents.

3) Génome/matériel génétique

Le génome de *B. burgdorferi* est de petite taille (environ 1,5 Mb).

Il est segmenté. En effet, il est composé d'un chromosome linéaire de petite taille (environ 900 kb) et de nombreux plasmides linéaires et circulaires (d'une taille de 5 à 56 kb) (Stewart *et al.*, 2005).

Le matériel génétique est ainsi inhabituel : *Borrelia* possède la singularité de posséder un chromosome et des plasmides linéaires alors que la plupart des bactéries comprennent un chromosome circulaire et ne possèdent pas de matériel génétique linéaire.

On note également que 90% des gènes des plasmides sont spécifiques à *Borrelia*, lui apportant ainsi des fonctions spéciales.

De plus, *Borrelia* possède une quantité inhabituelle d'ADN, beaucoup plus que la majorité des bactéries. Le fait que l'ADN de *Borrelia* soit remarquablement évolué pourrait expliquer son aptitude à infecter des hôtes variés. En effet, en dehors de la tique et de l'homme, *Borrelia* peut vivre dans un panel d'hôtes incluant des mammifères, oiseaux, reptiles.

Borrelia burgdorferi est l'espèce qui possède le plus de plasmides (entre 13 et 21) (Schutzer *et al.*, 2011).

4) Déplacement

Grâce à ses flagelles, *Borrelia* a la capacité de se déplacer activement. Cela lui permet de se mouvoir à l'intérieur de son hôte.

Ces flagelles sont particuliers puisqu'ils sont internes (endo-flagelles ou pseudo-flagelles). *Borrelia* en possède deux groupes orientés en « tête-bêche », ce qui lui permet de se déplacer dans les deux sens.

5) Multiplication

Borrelia se reproduit de la même manière que les autres bactéries, avec une méthode lui permettant d'acquérir des résistances aux antibiotiques.

Elle se reproduit par scissiparité. Après avoir dupliqué son ADN, elle se scinde en deux, chaque moitié devenant une bactérie indépendante. La bactérie fille est une réplique exacte de la bactérie mère.

Le phénomène permettant leur diversité génétique est le phénomène de conjugaison. Il permet un transfert de matériel génétique *via* un plasmide d'une bactérie donneuse vers une bactérie receveuse. Les plasmides portent des gènes de résistance aux antibiotiques. Mais cette caractéristique n'est pas spécifique à *Borrelia* (Schramm *et al.*, 2013).

6) Caractéristiques d'observation

Ces bactéries ne sont pas visibles en microscopie optique à transmission classique. Leur diamètre est inférieur au pouvoir de résolution du microscope. Cependant, elles sont visibles en microscopie à fond noir au grossissement $G \times 1000$.

Comme cité précédemment, elles ne prennent pas la coloration de Gram, mais elles prennent la coloration au May-Grünwald-Giemsa mais faiblement.

Généralement, on les observe grâce aux colorations argentiques de Fontana et Tribondeau et Warthin Starry, mais ces colorations déforment la morphologie des spirochètes et sont loin d'être accessibles à la plupart des laboratoires.

7) Les différentes formes de la bactérie

Borrelia peut être présente sous différentes formes dans le corps humain. On peut en décrire quatre aujourd'hui :

- la forme caractéristique spiralée

Elle possède une paroi et se déplace dans les tissus, parfois le sang. Cette forme a la possibilité de se multiplier (Miklossy *et al.*, 2008).

- la forme kystique

C'est une forme sans paroi. La bactérie est enroulée sur elle-même, parfois à plusieurs. C'est une forme dite dormante. En effet, sous cette forme, la bactérie peut rester en état de veille des mois, voire des années. Cette forme lui permet notamment de résister aux conditions hostiles (en particulier en présence d'antibiotique dans le milieu).

- la forme intra-cellulaire

Classiquement, cette forme est représentative de la bactérie, une fois pénétrée à l'intérieur des cellules de l'hôte.

- la forme « biofilm »

Elle est la plus récemment découverte. Ces « biofilms » sont des amas bactériens recouverts de fibrine (Miklossy *et al.*, 2008).

IV) ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MALADIE DE LYME.

1. Transmission de *Borrelia* à l'hôte vertébré

Chez la tique à jeun, les spirochètes vont se développer dans l'intestin de la tique au contact de la muqueuse intestinale.

Cependant, il est aujourd'hui bien démontré que la transmission de *Borrelia* à l'hôte vertébré ne se fait pas par régurgitation passive du contenu intestinal. Elle est due à une migration active des spirochètes vers les glandes salivaires, lesquels sont injectés au niveau cutané avec la salive de tique.

Le matériel génétique de la bactérie va jouer un rôle prépondérant dans la transmission à l'hôte.

En effet, les *Borrelia* présentes dans l'intestin de la tique avant le début du repas sanguin vont exprimer majoritairement la protéine de surface Osp A. Cette protéine va interagir avec un récepteur intestinal de la tique : TROPSA (Paul *et al.*, 2004).

Cette interaction permet la persistance de la bactérie dans la lumière intestinale et ses contenants (Paul *et al.*, 2004).

Au début du repas sanguin de la tique infectée par *Borrelia*, il existe une modification des constantes physiques, du pH, de la température et de la composition du milieu intestinal. Ces modifications sont dues à un passage de liquide interstitiel. Par la suite, l'apparition des facteurs solubles plasmatiques ainsi que les éléments figurés du sang ingérés vont renforcer ces modifications de contenu.

Borrelia va également s'adapter, notamment au niveau de sa croissance. En effet, à ces changements environnementaux, la bactérie va répondre en intensifiant sa multiplication mais aussi en augmentant l'expression de ses protéines de surface.

Lorsque la tique se gorge de sang, des protéines habituellement non exprimées vont venir s'exprimer majoritairement. La protéine Osp C est ainsi exprimée de manière majoritaire lors du gorgement (à jeun, elle n'est pas exprimée). *A contrario*, l'expression de la protéine Osp A régresse ainsi que son récepteur TROSPA (Schwan *et al.*, 2000).

Ces modifications vont permettre le passage des spirochètes au travers la barrière épithéliale intestinale (Paul *et al.*, 2004). Chez *I. ricinus*, on observe les premiers spirochètes dans les glandes salivaires, 36 à 72 heures en moyenne après le premier repas sanguin.

Les données expérimentales chez l'animal montrent qu'une transmission de *Borrelia* par la tique *I. ricinus* est possible 24 heures après son repas sanguin avec une efficacité maximale de transmission à 72 heures.

L'infection de l'hôte vertébré dépendra d'un inoculum bactérien très faible mais composé de bactéries très virulentes (Lima *et al.*, 2005).

2. Les interactions de *Borrelia* avec l'hôte vertébré

Borrelia va pouvoir interagir avec un certain nombre de cellules immunitaires spécialisées, que ce soit dans la peau, ou dans les organes dans lesquels elle va se disséminer.

C'est l'interaction des protéines de surface de *Borrelia* avec les récepteurs cellulaires de reconnaissance de motif qui permet l'activation des différentes cellules.

Les récepteurs incriminés sont les récepteurs TLR1 et TLR2, impliqués notamment dans la réponse immunitaire innée non spécifique (Guerau de Arellano M., Huber B.T., 2005).

Les cellules présentatrices de l'antigène vont également jouer un rôle notamment dans la présentation des antigènes bactériens.

Borrelia va également entretenir un rôle avec les éléments de la matrice extracellulaire grâce à certaines protéines de surface dont certaines vont jouer le rôle de vraies adhésines.

On retrouve les protéines BBK32 et RevA / RevB (qui lient la fibronectine). ErpX et Bmps (qui lient les laminines), P66 (qui lie les intégrines notamment la sous-unité B3). Sont aussi impliquées les protéines DbpA et DbpB (qui lient indirectement les fibres de collagène) (Coburn *et al.*, 2013).

D'autre part, *Borrelia* va détourner les systèmes de destruction de la matrice de l'hôte afin de pouvoir se déplacer entre les espaces intercellulaires. Elle n'a pas d'activité

protéolytique intrinsèque mais elle a la capacité d'induire la synthèse de diverses métalloprotéases (Behera *et al.*, 2004). Elle peut également lier le plasminogène et entraîner l'activation de celui-ci en plasmine (Klempner *et al.*, 1995).

Cette activation permet à la bactérie de détruire les composants de la matrice extracellulaire, facilitant le déplacement tissulaire et la pénétration dans les vaisseaux.

3. Mécanismes d'échappement au système immunitaire

Il est désormais montré aujourd'hui que la bactérie *Borrelia* possède des capacités de défense contre le système immunitaire de son hôte. Cela lui confère un avantage notable par rapport à d'autres bactéries moins évoluées.

Tout d'abord, dans les interactions entre l'hôte, la tique et *Borrelia*, la salive de tique est un élément essentiel des phases de transmission et d'initiation de l'infection. Cette salive contribue à augmenter la virulence des *Borrelia* transmises. En effet, on peut citer l'action de la protéine Salp 15 dont l'interaction avec la protéine de surface Osp C permet une protection de la bactérie contre les anticorps neutralisants de l'hôte. Cela permet également une augmentation de l'infectivité des *Borrelia* injectées dans la peau (Ramamoorthi *et al.*, 2005 ; Howius *et al.*, 2008).

Salp 15 entraîne également des effets immunosuppresseurs locaux au niveau du site de la piqûre. Ces effets entraînent notamment l'inhibition des lymphocytes CD4+ (Ramamoorthi *et al.*, 2005), des cellules dendritiques et de peptides antimicrobiens (Howius *et al.*, 2008).

L'interaction entre Salp 15 et *Borrelia* permet d'éviter le dépôt du complexe d'attaque membranaire à la surface de la bactérie. Cette esquive permet de protéger la bactérie de la lyse par le complément (Howius *et al.*, 2008). A ces protéines se rajoutent également les protéines Salp 20, Isac/Irac qui permettent également une protection contre l'action du complément (Howius *et al.*, 2008).

Borrelia, et de façon plus large les micro-organismes infectieux, doivent faire face à la voie alternative du complément qui représente une grande composante de la réponse immunitaire innée. *Borrelia* va disposer de mécanismes directs de protection contre cette voie. En plus des protéines décrites précédemment à sa surface, *Borrelia* va exprimer plusieurs protéines à sa surface comme CRASPs, Erps, ou Osp E. Ces protéines lient le facteur H de l'hôte (qui est un inhibiteur spécifique de la convertase de la voie alternative du complément (Coburn *et al.*, 2013).

Borrelia va devoir faire face à la réponse immunitaire humorale. La protéine Osp C exprimée naturellement à la surface de *Borrelia* est un facteur de virulence majeur nécessaire à la transmission et à l'initiation de l'infection chez l'hôte.

Cependant, elle représente un antigène puissant. Par conséquent elle s'expose à une réponse anticorps spécifique ciblée (Ramamoorthi *et al.*, 2002).

Au début de l'infection, la protéine Osp C est masquée par Salp 15, mais lorsque la pression immunitaire humorale s'exerce sur *Borrelia*, celle-ci répond par une inhibition de la synthèse de cet antigène (de la protéine Osp C) (Liang *et al.*, 2002).

Simultanément à l'inhibition de synthèse de la protéine Osp C s'ajoute la surexpression d'une autre lipoprotéine de surface : VIsE.

Les variations antigéniques de cette protéine créent une mosaïque de recombinaisons antigéniques possibles permettant ainsi à la protéine d'échapper à la destruction par les anticorps-anti VIsE.

C'est un mécanisme d'échappement majeur à la réponse immunitaire humorale de l'hôte. Ce mécanisme est tout à fait opposé à celui décrit pour Osp C.

Par ailleurs, la bactérie *Borrelia* se déplace lentement dans les liquides. C'est pour cette raison qu'elle n'est pas souvent présente dans le sang.

Cependant, elle est extrêmement rapide (ce qui peut paraître paradoxal) mais sa vitesse peut atteindre jusqu'à 2800 micromètres par minute dans les milieux à consistance visqueuse (tissus qui entourent nos organes notamment).

Sa vitesse est ainsi 10 à 100 fois supérieure à celle des globules blancs chargés de l'éliminer (30 micromètres par minutes au maximum pour les polynucléaires neutrophiles et macrophages).

Borrelia est également capable de se camoufler en utilisant des molécules acceptées par le système immunitaire.

Elle peut ainsi entrer dans un lymphocyte, et lorsqu'elle en ressort, elle est couverte des antigènes de surface du lymphocyte. De cette manière, elle ne peut plus être repérée par le système immunitaire de l'hôte.

Borrelia a ainsi la capacité de leurrer le système immunitaire en l'amenant à attaquer ses propres cellules. En effet, les malades de Lyme sont des sujets à des pathologies auto-immunes ou du moins à développer des symptômes évocateurs de celles-ci .

Les mécanismes invoqués pour expliquer que le système immunitaire se trompe de cible et attaque ses propres cellules sont encore à l'étude, mais des hypothèses ont été émises. Un mécanisme possible est la libération, par les *Borrelia*, de petites vésicules comprenant une membrane et des fragments d'ADN bactérien, appelées liposomes ou « blebs ». Ces vésicules peuvent pénétrer jusqu'au noyau des cellules hôtes et ainsi entraîner l'incorporation de l'ADN bactérien à l'ADN des cellules humaines. Ce mécanisme ressemble fortement à celui mis en place par les virus.

Les cellules qui recevraient l'ADN bactérien sont des cellules « transfectées ». Le terme « infecté » n'est pas utilisé, puisqu'elles ne contiennent pas de bactéries entières mais seulement des fragments de leur ADN. Cependant, ces cellules deviendraient la cible de notre système immunitaire puisqu'elles exprimeraient des antigènes de surface de *Borrelia* (Lawrence *et al.*, 1995).

Cette explication, bien qu'encore au stade d'hypothèse, pourrait être à l'origine de symptômes de la maladie de Lyme chronique et des phénomènes auto-immuns (Whitmire *et al.*, 1993).

De plus, les « blebs » sont cibles du système immunitaire (comme décrit ci-dessus). Une réaction immunitaire intense est donc produite ; or ces « blebs » sont très nombreux, le système immunitaire est « affolé » et il se produit une libération massive de cytokines pro-inflammatoires. Cela expliquerait l'inflammation chronique des patients dits « lymés ».

Malheureusement, pendant que le système immunitaire s'épuise à détruire les vésicules inoffensives, les bactéries réelles peuvent allégrement se déplacer dans les tissus conjonctifs sans être inquiétées (Whitmire *et al.*, 1993).

V) ASPECTS CLINIQUES DE LA BORRELIOSE DE LYME

Dans cette partie, nous aborderons les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme. Nous commencerons par décrire le déroulement, l'histoire naturelle de la maladie puis nous reviendrons en détails sur les manifestations cliniques de la pathologie. La multidisciplinarité clinique de la borréliose de Lyme est une propriété marquante de cette affection. Ce polymorphisme est d'autant plus difficile à appréhender par les praticiens que le diagnostic biologique précis en routine est difficile d'obtention. Certaines formes cliniques rares se retrouvent ainsi dans un « brouillard », faute d'identification précise.

Les formes cliniques de la maladie ne seront pas tout à fait les mêmes selon le continent où elles seront rencontrées (forme américaine et forme européenne). Dans cette partie, nous nous limiterons à la forme européenne de la maladie.

Par analogie à la syphilis, la borréliose de Lyme est décrite de manière schématique évoluant en trois phases :

- la phase précoce localisée (anciennement phase primaire) : phase limitée au point d'inoculation et pouvant guérir spontanément en l'absence de traitement. Elle n'est pas forcément suivie d'une phase secondaire ;
- la phase précoce disséminée (anciennement phase secondaire). Elle correspond à la diffusion hématogène de *Borrelia burgdorferi* *sl.* Tout comme la phase précoce localisée, elle peut guérir spontanément et n'est pas obligatoirement suivie d'une phase tertiaire;
- la phase tardive (anciennement phase tertiaire), survient des mois, voire des années après l'infection. Elle se traduira par des manifestations neurologiques, cardiaques, articulaires et dermatologiques chroniques.

1) Manifestations cliniques principales et déroulement de la maladie

La phase primaire localisée correspond à l'apparition d'un érythème migrant survenant quelques jours (le plus souvent) à quelques semaines après la piqûre de tique. Cette lésion cutanée évolue sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Elle peut disparaître spontanément en l'absence de traitement antibiotique même si l'utilisation d'une antibiothérapie adaptée réduit de manière conséquente son évolution (Schramm *et al.*, 2013).

La phase précoce disséminée peut apparaître de manière simultanée ou le plus souvent de manière décalée par rapport à la phase précoce localisée. Cette phase correspond à la dissémination hématogène de l'agent pathogène. Cette dissémination se fait vers les organes cibles profonds (système nerveux central et périphérique, articulations, cœur, œil) mais aussi dans les organes cibles superficiels (notamment la peau, site de dissémination privilégié de la bactérie). On retrouve tout un panel de formes cliniques à ce stade de la maladie : des manifestations rhumatologiques et neurologiques, mais aussi des formes dermatologiques, cardiaques et ophtalmiques (Lipsker D., 2007). Le lymphocytome borrélien anciennement appelé lymphocytome cutané bénin et l'érythème migrant multiple sont des manifestations cutanées retrouvées durant cette même phase précoce disséminée (Lipsker D., 2007) (les détails concernant les différentes manifestations seront abordés par la suite).

Les manifestations tardives de la maladie (anciennement nommée phase tertiaire) apparaissent des mois, voire des années après l'infection. Elles sont de natures cutanées, neurologiques, dermatologiques (acrodermatite chronique atrophiante) ou articulaires. Elles évoluent généralement sur un mode chronique.

La présentation complète de la maladie : érythème migrant après piqûre de tique, suivi de manifestations neurologiques, articulaires et du développement tardif d'acrodermatite chronique atrophiante ou de lésions articulaires et neurologiques chroniques est relativement rare. Cette représentation schématique de la maladie de Lyme offre un avantage organisationnel majeur. Cependant, elle n'est que trop théorique et bien souvent en décalage par rapport aux observations effectuées par les praticiens de terrain, ce que me confirmait le Professeur Perronne lors de notre entrevue. En effet, les différentes phases de la maladie peuvent se chevaucher et le passage d'une phase à une autre n'est pas systématique. Même en absence de traitement, les lésions peuvent régresser.

Inversement, la phase précoce peut être totalement asymptomatique et ses signes cliniques peuvent passer inaperçus. Les manifestations cliniques tardives surviennent alors de façon inaugurale sans qu'aucun élément de la phase précoce localisée n'ait pu être détecté (Schramm *et al.*, 2013).

2) Aspects cutanés de la borréliose de Lyme

2.a. L'érythème migrant

L'érythème migrant de Lipschutz est considéré comme le signe pathognomonique de la maladie. Il survient dans un délai de quelques jours (le plus souvent) à quelques semaines après la piqûre de tique. C'est également la manifestation clinique la plus courante de la maladie de Lyme. Elle est en effet retrouvée chez 70 à 80% des patients présentant une borréliose de Lyme (Strle *et al.*, 2009 ; Schramm *et al.*, 2013).

C'est une lésion maculopapuleuse érythémateuse centrée par le site de la piqûre. Cette lésion s'étend de manière annulaire et centrifuge en quelques jours ou semaines jusqu'à former une lésion pouvant atteindre une dizaine de centimètres de diamètre (Schramm *et al.*, 2013).

On peut observer un éclaircissement central progressif partiel ou total, lui donnant ainsi un aspect typique de centre clair à bordure inflammatoire. La bordure inflammatoire correspond au front de migration des *Borrelia* dans la peau et à la réaction inflammatoire cutanée qu'elles provoquent.

L'érythème migrant est chaud au toucher, mais n'est pas douloureux, ni prurigineux. Il peut passer inaperçu. Parfois le point de morsure peut présenter une induration de quelques millimètres de diamètre.

La topographie de cette lésion est variable. Elle dépend du site de la piqûre de la tique. Généralement les localisations préférentielles sont : les membres inférieurs, les zones de striction des vêtements et les plis chez l'adulte. Chez l'enfant, ce sont la partie supérieure du corps, la face, le cou et les oreilles qui sont les plus touchés (Schramm *et al.*, 2013).

En absence de traitement, l'érythème peut régresser de manière spontanée, mais cela prend quelques semaines à quelques mois. L'instauration d'une antibiothérapie adaptée entraîne sa résolution en quelques jours.

Les érythèmes migrants multiples ont une tout autre signification. Ils sont la conséquence d'une diffusion hématogène de la bactérie, de sa multiplication dans la peau à distance du site d'inoculation. L'érythème migrant multiple est défini par la

présence d'au moins deux lésions cutanées. Ces lésions sont de plus petites tailles que l'érythème migrant initial mais sont généralement de tailles équivalentes entre elles (Schramm *et al.*, 2013).

L'érythème migrant multiple chronique est de nature rare. Il peut siéger sur l'ensemble du corps à l'exception de la zone palmo-plantaire.

2.b. Le lymphocytome borrélien

C'est une manifestation plutôt rare que l'on trouve dans la forme précoce disséminée de la maladie. Elle ne concerne pratiquement que les formes européennes et demeure exceptionnelle aux Etats-Unis (Strle *et al.*, 2009).

L'aspect clinique est celui d'un nodule solitaire, ou d'une plaque ferme mesurant quelques centimètres de diamètre. Ce nodule ou plaque est généralement de couleur rouge, rose voire bleu violacé. Cette lésion nodulaire est indolore, unique ou multiple. Elle siège généralement au niveau du lobe de l'oreille (chez l'enfant) et la région aréolo-mammellaire (chez l'adulte). Le visage, le tronc et le scrotum peuvent être touchés également.

2.c. L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

L'acrodermatite chronique atrophiante est la manifestation cutanée dermatologique de la phase tardive de la borréliose de Lyme. Sa survenue reste assez rare. Du fait de sa survenue très tardive, il est ainsi difficile d'effectuer le rapport entre la piqûre de tique et la survenue d'une ACA.

Cependant, même si la majorité des patients présentant une ACA se souviennent d'une exposition à des piqûres de tiques, seulement 10 à 20% d'entre eux se souviennent avoir présenté un érythème migrant dans la zone de l'ACA (Schramm *et al.*, 2013).

L'acrodermatite atrophiante débute par une phase inflammatoire avec l'apparition de plaques érythémateuses infiltrées plus ou moins œdémateuses, parfois cyanotiques. Sa localisation se trouve au niveau des faces d'extension des membres (Mülleger *et al.*, 2008 ; Schramm *et al.*, 2013). Une instauration d'un traitement antibiotique à ce stade permet une régression totale des symptômes. *A contrario*, en l'absence d'une antibiothérapie, l'ACA progresse en quelques mois vers une phase atrophiante irréversible qui lui confère son nom (Lipsker D., 2007).

Au niveau de la zone lésée, la peau devient plus fine, elle a un aspect de « papier à cigarette ». Elle laisse apparaître le réseau veineux sous-jacent. Au toucher, la peau est

lisse et elle a perdu son aspect élastique. Dans le territoire concerné, on retrouve une allodynie et une polyneuropathie sensitive axonale (Schramm *et al.*, 2013). Des troubles ostéo-articulaires à type de luxation ou de subluxation des petites articulations ou d'arthrite des grosses articulations peuvent être observés dans les territoires des lésions cutanées.

3) Les manifestations neurologiques et psychiatriques

Les troubles neurologiques et psychiatriques liés à *Borrelia burgdorferi* *s.l.* sont multiples, à tel point que *Borrelia* a été qualifiée de « nouveau grand imitateur » (Blanc F., 2007). Dans cette partie, nous détaillerons les formes « classiques » de neuroborréliose telles que les méningoradiculites aiguës mais aussi des tableaux plus rares tels que les encéphalites, myélites aiguës, encéphalomyélites chroniques, polyneuropathies et radiculites. Nous évoquerons également les tableaux discutés tels que les encéphalopathies chroniques, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques.

3.a. Point d'épidémiologie, données démographiques

Les neuroborrélioses en France représentent 8 à 46% des borrélioses de Lyme (Blanc F., 2007). L'InVS a mené une étude prospective en Alsace de 2001 à 2003 et elle a établi l'incidence de la neuroborréliose à 10 cas pour 100 000 habitants par an. L'âge moyen des neuroborrélioses est de 50 ans mais il existe de nouveau une répartition bimodale avec un premier pic dans l'enfance et le second vers 50 à 60 ans. La notion de piqûre de tique n'est retrouvée que chez 26 à 37% des patients (Blanc F., 2007).

3.b. Les neuroborrélioses précoces (de phase précoce disséminée)

3.b.i Les méningoradiculites

Elles touchent 15% des patients atteints de borréliose de Lyme. Elles surviennent généralement quelques semaines après le début de l'infection.

Ces manifestations sont les plus fréquentes retrouvées en Europe. On rencontre le plus souvent une radiculalgie hyperalgique à composante inflammatoire associée à une méningite lymphocytaire aseptique (méningoradiculite ou syndrome de Banwaarth) discrète mais presque constante. Cette méningite n'est que très rarement clinique : des céphalées et un fébricule sont signalés dans moins d'un quart des cas.

Les atteintes de nerfs crâniens sont assez fréquentes. Toutes les paires de nerfs crâniens peuvent être touchées. C'est généralement l'atteinte uni ou bilatérale du nerf facial qui est prépondérante (surtout chez l'enfant) (Schramm *et al.*, 2013).

La méningoradiculite est une manifestation aiguë. Elle est nommée syndrome de Bannwarth ou de Garin-Bujadoux-Bannwarth. Il peut s'agir d'une méningoradiculite spinale pure, crânienne pure ou crâniospinale. La méningoradiculite suit l'érythème migrant (dans 38% des cas), de cinq jours à trois mois avec une médiane à 19 jours (Blanc F., 2007). Le premier trouble parétique moteur apparaît 24 heures à trois mois après (avec une médiane à 15 jours). Le dernier trouble parétique moteur suit le premier de 24 heures à un mois (avec une médiane à 7 jours) (Blanc F., 2007).

Une hyperthermie à 38°C ainsi qu'une céphalée peuvent accompagner le tableau clinique. Lorsque la méningoradiculite est dite spinale, les patients se plaignent de douleurs radiculaires. Ces douleurs sont décrites comme des brûlures, morsures, arrachements ou des paresthésies douloureuses « sévères ». Elles sont souvent insomniantes et sont majorées la nuit. Elles peuvent s'accompagner d'hyperesthésies ou de dysesthésies locales ou diffuses. Les douleurs, surtout lorsqu'elles sont sévères, répondent très mal aux antalgiques, y compris aux morphiniques. Les médicaments comme le clonazepam, les antidépresseurs tricycliques ou la gabapentine n'ont pas été étudiés sur ce type de douleur.

Seule l'antibiothérapie permet une diminution rapide de la douleur, généralement en moins de 48 heures (Blanc F., 2007).

Les douleurs peuvent également disparaître spontanément en quelques jours ou quelques semaines.

Dans le territoire atteint, l'examen de la sensibilité peut être normal. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être abolis, diminués ou normaux. Généralement, que la méningoradiculite soit spinale ou crâniospinale, les douleurs se résument à des radiculalgies dans 30% des cas (Blanc F., 2007). Dans 70% des cas, il peut y avoir un déficit moteur radiculaire et parfois même sensitif.

Dans la moitié des cas, les méningoradiculites s'accompagnent d'une atteinte des nerfs crâniens. Dans 90% des cas, c'est une paralysie faciale périphérique. Elle est unilatérale dans 2/3 des cas, et bilatérale pour 1/3 des cas. Les paires de nerfs crâniens atteintes sont généralement les paires I, II, V, VI, VIII (Schramm *et al.*, 2013).

On peut observer parfois quelques formes atypiques de méningoradiculites telles que : une neuropathie sensitive ataxiante avec méningite, une mononeuropathie multiple avec méningite ou bien une polyradiculonévrite à prédominance motrice avec méningite.

Afin d'affiner le diagnostic, l'examen paraclinique est essentiel. L'étude du liquide céphalorachidien, voire une étude électromyélographique peuvent être utilisées. Ces étapes de diagnostic seront revues et détaillées dans la partie « Diagnostic de la borréliose de Lyme ».

3.b.ii Les méningites

Les méningites aiguës isolées ne représentent que 4 à 6% des neuroborrélioses (Blanc F., 2007). On retrouve dans la majorité des cas, des céphalées mais peu sévères. Le syndrome méningé n'est jamais aussi intense que dans le cas des méningites purulentes classiquement décrites. La fièvre n'est présente que dans 40% des cas.

Ces symptômes cliniques étant pauvres, le passage des méningites aiguës aux formes chroniques n'est pas rare. Les méningoradiculites peuvent également se transformer en méningites chroniques. On parle de chronicité des symptômes pour une durée d'atteinte d'au moins 6 mois. On retrouve des nausées et une perte de poids chez certains patients. Ces tableaux cliniques s'associent parfois à un œdème papillaire ou une atteinte du VI^{ème} nerf crânien. Le tableau mime ainsi une tumeur cérébrale.

3.b.iii Les radiculites spinales et/ou crâniennes isolées

Même si la plupart des radiculites spinales ou crâniennes d'origine borrélienne s'accompagnent d'une méningite formant une méningoradiculite, on peut trouver des descriptions de radiculites spinales ou crâniennes isolées. La paralysie faciale est retrouvée dans la moitié des cas. L'atteinte du VIII^{ème} nerf crânien peut résumer un tableau de neuroborréliose traduisant ainsi un vertige isolé accompagné ou non d'une hypoacousie. Le tableau mimé ici est celui de la maladie de Ménière (Blanc F., 2007). Des radiculites spinales isolées ont été décrites avec des cas de cruralgies et sciatalgies.

3.b.iv Les myélites aiguës

Les myélites aiguës représentent environ 4 à 5% des neuroborrélioses. Elles surviennent généralement de manière concomitante aux radiculites spinales et crâniennes. Le syndrome médullaire comprend une parésie, une ataxie et des troubles urinaires.

3.b.v Les encéphalites aiguës

Les encéphalites aiguës représentent environ 0,5 à 8% des neuroborrélioses (Blanc F., 2007). On retrouve des céphalées, une douleur radiculaire, une atteinte des nerfs crâniens (VI et VII) et une fièvre venant compléter le tableau. Dans plus de la moitié des cas, l'encéphalite se manifeste sous forme de troubles neuropsychiatriques. Des troubles du sommeil, une désorientation temporo-spatiale, des troubles cognitifs et mnésiques sont fréquemment retrouvés. Une ataxie cérébelleuse (21% des cas), un syndrome extrapyramidal (21% des cas) et une hémiparésie (7% des cas) peuvent aussi être retrouvés (Schramm *et al.*, 2013). Quant aux troubles de la conscience, ils sont assez rares.

3.c. Les manifestations neurologiques chroniques (de phase tardive)

3.c.i Les encéphalomyélites chroniques

Elles représentent environ 4 à 6% des neuroborrélioses européennes (Strle *et al.*, 2009). Le tableau débute généralement par une myélopathie progressive ou parfois par une crise d'épilepsie, un déficit moteur focalisé ou encore un syndrome cérébelleux (Schramm *et al.*, 2007). Au fur et à mesure, d'autres symptômes viennent s'ajouter au tableau. Sans traitement, la rémission n'est pas possible dans la majorité des cas. Au cours de la maladie, on retrouve un tableau médullaire dans 74% des cas. Il associe une ataxie proprioceptive dans 63% des cas, des troubles urinaires de type « vessie neurologique » dans 37 à 62% des cas et une paraparésie ou tétraparésie dans 63 à 100% des cas (Blanc F., 2007).

Le tableau chronique, plus rare, peut comprendre un syndrome cérébelleux, des troubles cognitifs ou psychiatriques et une hémiparésie. Quelques rares cas de chorée et de syndromes extrapyramidaux ont été décrits.

A l'inverse de l'encéphalomyélite aiguë, l'encéphalomyélite chronique peut toucher les nerfs optiques et cochléo-vestibulaires. Les patients pourront ainsi voir leur acuité visuelle et leur ouïe baisser.

L'encéphalomyélite chronique est le seul tableau de neuroborréliose pour lequel la sérologie obtenue par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), le Western-Blot sont positifs dans le sang et le liquide céphalo rachidien (LCR).

3.c.ii Les neuropathies et polyradiculonévrites

L'atteinte nerveuse périphérique, en dehors des méningoradiculites peut prendre différentes formes. Il existe des polyneuropathies ou mononeuropathies multiples aiguës ou chroniques.

Cependant, le terme « chronique » peut varier d'un auteur à l'autre. En effet, certains auteurs considèrent que la chronicité se définit à partir de plus de quatre semaines d'atteinte alors que d'autres parlent de chronicité lorsque les symptômes sont présents au moins pendant 6 mois (Lipsker D., 2007).

Les atteintes nerveuses périphériques (en dehors des méningoradiculites) concernent environ 5% des neuroborrélioses. Il est assez difficile d'imputer ces atteintes à *Borrelia*. L'index de synthèse intrathécale anti-*Borrelia* et la sérologie de Lyme sont souvent normaux. Pour cette raison, cette atteinte nerveuse périphérique n'est que très rarement décrite dans les critères cliniques européens.

Les atteintes nerveuses périphériques aiguës représentent 3% des neuroborrélioses en Europe. Elles sont généralement concomitantes à une fièvre et à une arthrite. On retrouve de nouveau une atteinte des paires de nerfs crâniens (III, V et VII). Elles prennent la forme d'une plexopathie, polyneuropathie ou d'une mononeuropathie multiple ou polyradiculonévrite. On peut retrouver une atteinte sensitive, motrice ou sensitivomotrice (Schramm *et al.*, 2013).

Les polyradiculonévrites aiguës de Lyme ne sont que très rarement décrites.

Les atteintes nerveuses périphériques chroniques sont mieux connues (Lipsker D., 2007).

Elles sont souvent liées à la présence d'une acrodermatite atrophiante. On retrouve une perte de sensibilité distale en particulier des membres inférieurs avec fréquemment une allodynie dans le territoire de l'ACA. A l'examen clinique, la pallesthésie est toujours présente alors que des troubles de la kinesthésie ne sont pas systématiques. La sensibilité thermoalgique est perturbée dans 88% des cas et la sensibilité épicrotique altérée dans 35% des cas. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis dans la moitié des cas. Une antibiothérapie instaurée peut faire régresser complètement l'ACA, mais les signes de polyneuropathies persistent en tant que séquelles sans pour autant évoluer (Blanc F., 2007).

3.d. Les manifestations cliniques neurologiques discutées

3.d.i Les encéphalopathies

Les encéphalopathies liées à la maladie de Lyme portent à débat. En effet, cette terminologie semble être exclusivement américaine (Blanc F., 2007). Ces manifestations alimentent les questions. Généralement ces symptômes ne sont pas reconnus par les praticiens et les patients se sentent vite déconsidérés et repoussés à la fois par les praticiens et par leur entourage. Cela entraîne un isolement indéniable de leur part dont nous reparlerons dans la partie « Maladie de Lyme et polémique ». Les symptômes des encéphalopathies sont variables, à type de troubles de l'humeur, cognitifs, mnésiques mais aussi troubles du sommeil (Schramm *et al.*, 2013).

Les troubles mnésiques sont généralement des troubles antérogrades ou rétrogrades notamment des troubles du rappel immédiat et différé ainsi que des troubles attentionnels et de la concentration. Une difficulté d'élocution ainsi que l'absence de reconnaissance des visages sont plus rares. Il est cependant compliqué d'imputer ces troubles à la borréliose de Lyme car les différentes analyses biologiques pratiquées ne corroborent pas les hypothèses émises quant à l'origine. En effet, l'index de synthèse intra-thécale anti *Borrelia* n'est pas toujours positif.

La mise en place d'une antibiothérapie fait cependant régresser les symptômes dans 80% des cas (Blanc F., 2007).

3.d.ii Les troubles psychiatriques

Les troubles psychiatriques secondaires à *Borrelia burgdorferi sensu lato* ne sont pas retrouvés en grande quantité, mais il existe tout de même de nombreux cas isolés. Les troubles décrits sont assez variables à type de délires paranoïaques, d'hallucinations auditives, visuelles, olfactives, d'agitations avec violences physiques, de tableaux de schizophrénie mais aussi de catatonies (Lipsker D., 2007). Des troubles d'ordre névrotiques ont déjà été décrits sous formes de troubles obsessionnels compulsifs ou d'attaques de paniques. Les patients peuvent également présenter des épisodes dépressifs parfois sévères.

3.d.iii Tableaux de sclérose en plaques

Seules les encéphalomyélites chroniques peuvent parfois mimer des tableaux de sclérose en plaques sous sa forme progressive primaire (Lipsker D., 2007).

Pour ces cas, la difficulté du diagnostic différentiel réside dans le fait de présenter des lésions de la substance blanche dans certains cas d'encéphalomyélites. L'hypothèse d'une relation entre les deux maladies réside également sur la répartition de la sclérose en plaque (SEP), hétérogène et prédominant dans l'hémisphère Nord (Begon E., 2007). Certains praticiens se sont interrogés sur l'éventuelle liaison pouvant exister entre les deux maladies, mais à ce jour aucune hypothèse plausible n'est évoquée.

3.d.iv Hémorragies méningées et accidents vasculaires cérébraux hémorragiques

Dans les publications scientifiques, seuls trois cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne dont deux cérébrales et une médullaire ainsi que deux cas d'hématomes intracérébraux ont été publiés (Blanc F., 2007). Ces manifestations restent ainsi exceptionnelles.

3.d.v Accidents vasculaires cérébraux ischémiques

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques sont observés dans 1% des neuroborrélioses.

Ils s'installent de manière brutale mais sont toujours précédés de céphalées et d'asthénie intense dans les mois qui précèdent l'AVC. La paralysie des nerfs crâniens III, VII et VIII peut être retrouvée avant déclenchement brutal de l'AVC.

En conclusion, les troubles neurologiques et psychiatriques de la maladie de Lyme sont très divers. Le système nerveux dans son intégralité peut être touché, que ce soit le système nerveux central, ou périphérique. Ces troubles ne se retrouvent pas de manière isolée et peuvent s'associer entre eux rendant le diagnostic clinique compliqué.

4) Les manifestations rhumatologiques/articulaires de la borréliose de Lyme.

L'atteinte articulaire de la borréliose de Lyme est plus fréquente aux Etats-Unis qu'en Europe. De manière schématisée, elle est caractérisée par une oligoarthritis inflammatoire à la phase secondaire. La forme chronique est sujette à controverses, notamment quant à ses aspects physiopathologiques et à son traitement.

4.a. Manifestations articulaires au cours de la phase primaire

Elles apparaissent quelques jours à quelques semaines après l'infestation. Durant la phase de dissémination hémotogène de la maladie, les patients peuvent présenter des arthromyalgies migratrices et fugaces (Begon E., 2007). Celles-ci peuvent se chevaucher.

4.b. Arthrite de Lyme (phase secondaire)

Cette phase a généralement lieu quelques semaines à quelques mois après l'infestation. La gravité des atteintes articulaires est assez variable. Habituellement, on note une monoarthrite d'apparition brutale visant particulièrement le genou, suivi du coude et de la cheville. Cependant toutes les grosses articulations peuvent être touchées, mais le genou est pratiquement toujours atteint (Begon E., 2007). Inhabituellement, on peut noter une atteinte rhumatologique prenant la forme d'une oligoarthritis asymétrique touchant les membres inférieurs et pouvant être migratrice. Quelques formes ostéoarticulaires atypiques peuvent être décrites comme des bursites, tensiosynovites, arthrites temporomandibulaires, arthrites pseudorhumatoïdes touchant les petites articulations des mains. Sans traitement instauré, l'évolution s'effectue par poussées et sa fréquence diminue avec le temps entraînant ainsi de longues périodes de rémission. Les signes inflammatoires locaux sont intenses mais la douleur reste modérée. La notion d'érythème chronique migrant n'est retrouvée que dans 20% des cas (Begon E., 2007).

Chez l'enfant, on note que la durée d'évolution des symptômes est liée à l'âge de survenue de l'infestation. En effet, il existe une corrélation directe entre l'âge de survenue et la durée de l'évolution de l'arthrite. La durée est d'autant plus longue que l'âge de survenue est élevé.

4.c. Arthrite de Lyme chronique

Les formes chroniques sont définies par les arthrites d'évolution chronique sans antibiothérapie ainsi que les formes articulaires évoluant sur plus d'un an et résistant à une antibiothérapie d'au moins trois mois (Begon E., 2007). L'arthrite de Lyme porte à débat en Europe et notamment en France. Son incidence est inconnue mais semble très faible (Schramm *et al.*, 2013). *A contrario*, aux Etats-Unis, les cas d'arthrite de Lyme chronique font l'œuvre de publications scientifiques très abondantes. Le mécanisme de ces formes chroniques ne résulterait pas de l'échec d'une antibiothérapie puisque l'absence d'ADN bactérien amplifié dans le liquide synovial inflammatoire a été mise en évidence par certains auteurs (Begon E., 2007).

5) Les manifestations cardiaques de la maladie de Lyme

5.a. Introduction

Les manifestations cardiaques de la maladie de Lyme sont relativement rares. Par conséquent, aucune étude clinique contrôlée n'a été effectuée. Les cas rapportés sont généralement des cas cliniques isolés en petit nombre. En l'absence d'érythème migrant chronique, le diagnostic de la maladie de Lyme s'appuie sur la sérologie, peu spécifique. Ainsi, il est possible que des manifestations cardiaques aient été attribuées à tort à la maladie de Lyme mais en contrepartie, il est possible que ces manifestations soient sous-estimées. En effet, certains cas de cette atteinte cardiaque n'ont pas été identifiés, faute de symptômes cliniques marquants mais aussi parce que l'atteinte est généralement transitoire et bénigne et régresse spontanément en l'absence de traitement (Lamaison D., 2007).

Par ailleurs, on sait que le pouvoir pathogène de la bactérie peut varier selon la souche, rendant ainsi les formes diverses selon la localisation et le type de bactérie. Les manifestations cardiaques surviennent généralement lors de la phase secondaire de la maladie lors de la dissémination hémotogène de *Borrelia*. Parfois, elles peuvent révéler la maladie (notamment lorsque l'érythème chronique est survenu de manière asymptomatique). Ces atteintes cardiaques apparaissent généralement 21 jours en moyenne après le début de l'infection (4 à 83 jours pour les extrêmes) (Schramm *et al.*, 2013).

Le mécanisme d'action de l'atteinte est encore mal connu, à ce stade de la maladie (phase précoce disséminée). Il n'existe pas encore de réponse immunitaire dirigée

contre *Borrelia* mais une infiltration des macrophages, un épaissement des petits vaisseaux myocardiques. Il peut y avoir nécrose myocytaire et infiltration lymphoplasmocytaire. *Borrelia* peut également être présente dans le cœur à la phase tertiaire.

5.b. Troubles du rythme et de la conduction

Les troubles de la conduction représentent l'essentiel de l'atteinte cardiaque (Lamaison D., 2007). On peut les retrouver associés à une myopéricardite. Curieusement, la majorité de ces cas ont été observés chez des sujets de genre masculin. La manifestation la plus commune de la maladie de Lyme cardiaque est le bloc auriculoventriculaire (Begon E., 2007). Il se situe généralement au niveau du nœud auriculoventriculaire mais toutes les voies de conduction peuvent être atteintes. Ils peuvent être de tous degrés, et peuvent également évoluer rapidement du 1^{er} degré au 3^{ème} degré.

Les autres troubles du rythme tels que les tachycardies ventriculaires, supraventriculaires, tachy-arythmies par fibrillation auriculaire sont beaucoup plus rares (Begon E., 2007). Quelques cas de blocs de branche et blocs intraventriculaires ont également été décrits.

5.c. Myocardite et péricardite

Ces deux manifestations sont souvent retrouvées de manière concomitante. On parle généralement de myopéricardite.

Quelques cas de tamponnade avec détection de spirochètes dans le liquide péricardique ont été décrits (Begon E., 2007).

5.d. Autres atteintes

Toutes les tuniques du cœur peuvent être atteintes. On retrouve ainsi des cas de myocardite aiguë, d'infarctus du myocarde, de valvulopathie, d'anévrisme des artères coronaires, de pancardite. Mais toutes ces manifestations sont discutées.

6) Les manifestations ophtalmiques au cours de la borréliose de Lyme

Le spectre de manifestations cliniques ophtalmiques liées à la maladie de Lyme est

relativement large même si la fréquence d'atteinte est faible. Généralement, ces atteintes surviennent lors de la phase tardive de la maladie. Il est donc difficile d'effectuer un diagnostic et d'envisager une thérapeutique. L'infection directe par le spirochète et des mécanismes d'hypersensibilité peuvent être impliqués. Les études montrent que la bactérie peut envahir l'œil et rester latente à l'intérieur de celui-ci.

Toutes les tuniques de l'œil peuvent être atteintes au cours des différentes phases de la maladie mais aucune de ces atteintes n'est spécifique.

6.a. La surface oculaire

L'atteinte conjonctivale est l'une des plus fréquentes. Elle survient précocement (généralement dans les semaines qui suivent l'infection, mais elle peut passer inaperçue) (Bodaghi B., 2007). Elle a longtemps été considérée comme un symptôme transitoire associé à un syndrome pseudo-grippal et survenant de manière concomitante à l'érythème migrant. Elle se manifeste généralement par une photophobie associée à un œdème péri-orbitaire. Ces formes précoces ne nécessitent généralement aucun traitement.

On peut également retrouver des cas d'épisclérite survenant majoritairement dans la phase tardive.

L'atteinte cornéenne ou kératite survient dans les premiers mois suivant l'infection. Elles peuvent être superficielles ou plus profondes de type interstitiel ou plus étendues avec ulcère cornéen (Bodaghi B., 2007). Cependant il ne faut pas exclure une atteinte immunitaire puisque l'antibiothérapie ne peut enrayer l'évolution de l'atteinte.

6.b. Manifestations neuro-ophtalmiques

Ces atteintes ne doivent pas être méconnues. Elles surviennent généralement au cours de la phase précoce de la maladie. On suppose un passage privilégié de la bactérie au travers de la barrière hémato-encéphalique, induisant une méningite basale. On peut ainsi retrouver une photophobie, un trouble de la vision des couleurs dû à des hallucinations visuelles. L'acuité visuelle peut être atteinte. Plus rarement, peut être observée une rupture de la barrière hématorétinienne interne, responsable d'une neurorétinite. C'est l'œdème papillaire de stase associé à une hypertension intracrânienne qui aura valeur diagnostique.

Les névrites optiques de la maladie de Lyme sont difficiles à identifier par rapport aux

névrites optiques des autres affections démyélinisantes, les symptômes n'étant pas spécifiques à l'une ou l'autre affection.

6.c. Les uvéites

Ce sont des inflammations intra-oculaires. Elles ont pu être identifiées en isolant le spirochète à partir d'une biopsie de l'iris d'un patient atteint. Le spirochète a été mis en évidence dans le vitré de ces patients (Bodaghi B., 2007). Ces manifestations peuvent survenir à tous les stades de la maladie mais plus généralement lors de la phase tardive. Il s'agit d'une atteinte antérieure avec précipités rétrocornéens granulomateux, synéchies iridocristalliniennes, nodules iriens. Il peut exister également une uvéite intermédiaire avec hyalite. De par les études, les auteurs ont conclu que la maladie de Lyme pouvait être une cause d'uvéite étiquetée idiopathique (Bodaghi B., 2007).

6.d. Conclusion

L'étiologie de l'inflammation oculaire reste indéterminée dans la majorité des cas. Ainsi il faut rester prudent avant de porter le diagnostic étiologique. Faute de sensibilité des tests sérologiques, c'est généralement l'antibiothérapie qui est utilisée comme test thérapeutique avant l'emploi des immunosuppresseurs conventionnels ou de nouvelles générations.

La maladie de Lyme est ainsi considérée comme la « grande imitatrice ». Nous avons ainsi pu voir qu'elle pouvait imiter toutes sortes de symptômes en s'attaquant à une multitude d'organes cibles. Ces symptômes peuvent être trouvés de manière isolée mais aussi de façon concomitante, rendant ainsi le diagnostic clinique très compliqué pour les praticiens. Devant ces tableaux cliniques « aigus », la question d'une chronicité de la maladie peut se poser.

7) La maladie de Lyme chronique existe-t-elle ?

Une minorité de patients déclarent des symptômes comme l'asthénie, des myalgies, arthralgies, des troubles mnésiques et de la concentration, persistants après la fin du traitement. Le terme « chronique » peut être parfois utilisé pour décrire la phase

tertiaire de la maladie. Il peut y avoir ainsi confusion avec le terme « post-Lyme » qu'il serait plus judicieux d'utiliser.

Les cas de maladie de Lyme chronique doivent être identifiés pour des personnes ayant contracté une maladie de Lyme authentique (signe clinique en association avec une sérologie positive) et ayant déclaré des symptômes de type asthénie, algies diffuses, troubles cognitifs.

La maladie de Lyme étant une maladie infectieuse, le terme « chronique » fait sous-entendre qu'il subsiste une infection. Or, il n'a jamais été démontré qu'il persistait des *Borrelia* chez les patients dits « chroniques ». En effet, avec les techniques de diagnostic actuelles, il est compliqué de pouvoir effectuer cette mise en évidence de *Borrelia*. La sérologie ne permet pas de mettre en évidence une différence entre l'infection aiguë ou guérie. La PCR n'a pas de sensibilité majeure. La culture de *Borrelia* sur milieu spécifique (BSK : Barbour-Stoenner-Kelly) est difficile et impossible en pratique quotidienne. De plus, la positivité d'un test ne permet pas d'acter et de dater la borréliose (nous reviendrons sur les différentes techniques de diagnostic dans la partie suivante).

Les hypothèses pouvant expliquer les différents symptômes « post-Lyme » sont :

- une persistance de l'infection à *Borrelia* (même si celle-ci n'est pas démontrée) ;
- des mécanismes auto-immuns, avec la mise en évidence d'une parenté antigénique entre certaines protéines immunogènes des spirochètes et des épitopes tissulaires de l'hôte. Le taux d'anticorps anti-neurone serait ainsi plus élevé chez les patients atteints de façon chronique que chez les patients sains. Il n'y a pas eu de modification du profil d'anticorps chez ses patients après l'antibiothérapie ;
- des mécanismes immunologiques dans l'infection à *Borrelia* ayant entraîné un taux d'interféron alpha plus élevé chez les patients « post-Lyme » que chez les patients sains ;
- la fatigue post-infectieuse, quant à elle, faisant partie des évolutions naturelles des maladies infectieuses.

Le terme « chronique » n'est sans doute pas un bon terme puisqu'il sous-tend une infection chronique au même titre que peut l'être un diabète ou une hépatite virale chronique alors qu'aucune preuve d'infection chronique n'a été apportée.

En pratique, il est recommandé de prévenir les patients qu'il peut exister quelques mois après l'infection des symptômes non spécifiques (asthénie, troubles cognitifs, myalgies). Le renforcement des contrôles sérologiques durant cette période n'a pas lieu d'être. Concernant le traitement, la Conférence de Consensus de 2006 indique qu'il n'est pas nécessaire de retraiter systématiquement les patients présentant des manifestations

« *post Lyme disease* », sauf s'il existe un doute quant à l'observance du premier traitement effectué (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Dans ce cas, il conviendrait de discuter une antibiothérapie utilisant une famille différente de celle utilisée lors du premier traitement. Par ailleurs, plusieurs arguments conduisent à ne pas retenir la responsabilité d'une infection active à *Borrelia burgdorferi* dans ce syndrome : un examen neurologique normal, l'absence d'anomalie objective au bilan cognitif et l'absence d'efficacité de la reprise d'un traitement antibiotique.

Le Professeur Perronne me confiait qu'il est ainsi compliqué de prendre en charge ces patients, car il était difficile de trouver la bonne thérapeutique permettant d'améliorer leur état et que ce traitement était difficile à contrôler puisque les résultats biologiques n'étaient pas en adéquation avec les signes cliniques ressentis par les patients.

Nous allons voir dans la partie suivante, les aspects diagnostiques de la borréliose de Lyme. Nous étudierons ainsi les différentes méthodes de diagnostic selon la phase de la maladie, nous verrons également pourquoi la borréliose de Lyme est sujette à polémique sur ce plan.

VI) DIAGNOSTIC DE LA BORRELIOSE DE LYME.

1) Introduction

Le diagnostic de la borréliose de Lyme est fondé sur l'observation de signes cliniques objectifs (principalement cutanés, neurologiques, et articulaires) mais aussi sur des éléments d'anamnèse (recherchant la notion de contact avec le vecteur) associés ou non à des éléments biologiques faisant partie intégrante du diagnostic en fonction de la manifestation.

Le diagnostic biologique repose sur l'utilisation de techniques de recherches directes réservées à des laboratoires spécialisés mais aussi de techniques de recherches indirectes faisant appel à la recherche d'anticorps spécifiques.

Nous décrirons ainsi les différentes techniques de recherche, puis nous verrons les recommandations de diagnostic selon les formes cliniques. Les données décrites sont issues de la 16^{ème} Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007).

2) Les différentes techniques de recherche de l'infection par *Borrelia burgdorferi*

2.a. Les techniques de recherche directe

2.a.i Examen direct

Il est possible de mettre en évidence *Borrelia burgdorferi* à l'état frais ou après fixation et coloration de l'échantillon prélevé mais cela n'est pas réalisé en raison d'une très faible spécificité et sensibilité.

2.a.ii La culture

Le principe repose sur la mise en culture d'un liquide biologique (liquide céphalorachidien, liquide synovial et plasma) ou d'un prélèvement issu d'une biopsie

(cutanée, synoviale). L'ensemencement s'effectue dans un milieu liquide spécifique (le milieu BSK) ou dans un milieu liquide modifié (BSK II). Il faut effectuer le recueil dans des conditions d'asepsie stricte et l'ensemencement doit être effectué immédiatement après le prélèvement (ce qui implique de disposer du milieu de culture au moment du prélèvement). Le temps de génération des *Borrelia* est d'environ 7 à 20 heures. Ainsi, pour déclarer qu'une culture est positive il faut environ 10 à 20 jours. Le prélèvement doit être analysé jusqu'à 8 semaines après l'ensemencement afin de conclure à une négativité du test.

Malgré la faible valeur prédictive négative, la culture reste considérée comme la technique de référence pour le diagnostic des formes cutanées. Sa sensibilité prend une valeur entre 50 et 80% dans les biopsies d'érythème migrant, 60% dans les ACA. *A contrario* sur le LCR, la sensibilité est médiocre (< à 20 %) (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Concernant les autres prélèvements, les études sont insuffisantes pour pouvoir donner des éléments de sensibilité.

2.a.iii La recherche génomique

Ces techniques sont basées sur l'amplification génique *in vitro* par PCR. Les prélèvements sur lesquels elle se pratique sont les mêmes que pour la culture. Ces techniques se sont fortement développées mais restent réservées à des laboratoires spécialisés. Il n'existe pas de coffret commercial dédié à l'heure actuelle et l'acte n'est pas inscrit à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (Assous M.V., 2007).

La sensibilité des méthodes d'amplification génique est similaire à celle de la culture. Elle est supérieure à 60% pour les biopsies d'érythème migrant. Pour l'arthrite de Lyme, elle avoisine les 60%. Pour les prélèvements de tissus synoviaux, elle est supérieure à celle de la culture. Quant aux analyses de liquide céphalorachidien (LCR), leur sensibilité reste très médiocre.

Les techniques de PCR (réaction en chaîne par polymérase) quantitatives sont de plus en plus utilisées par rapport aux PCR classiques, puisque celles-ci permettent une analyse directe de l'espèce infectante sans culture préalable. En pratique, la culture et l'analyse génomique sont bien souvent couplées afin d'augmenter la sensibilité de la recherche directe.

3) Recherche indirecte

Les techniques de recherche directe sont compliquées à mettre en œuvre. Le diagnostic biologique de borréliose de Lyme repose ainsi sur la recherche des anticorps spécifiques dirigés contre *Borrelia burgdorferi*. L'immunofluorescence était pratiquée en premier lieu pour le sérodiagnostic. Cependant, cette technique a totalement été remplacée par les techniques immuno-enzymatiques (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Les techniques qui permettent la réalisation du diagnostic biologique se déclinent aujourd'hui en deux groupes :

- les techniques de dépistage comme les techniques immuno-enzymatiques dont l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ;
- les techniques de confirmation par immunoempreinte : le Western-blot ou immuno-dot.

3.a. Les technique de dépistage immuno-enzymatiques : ELISA

Ces techniques sont utilisées afin de permettre la mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le liquide biologique analysé, réagissant avec l'antigène de *Borrelia*. Plusieurs générations de tests ont été commercialisées. A la base, l'antigène utilisé était un simple lysat bactérien. Ensuite, différentes méthodes de purification ont permis d'augmenter les performances des tests (que ce soit en termes de sensibilité ou de spécificité). Aujourd'hui, des tests utilisant des antigènes recombinants sont utilisés. Ils ont pour but d'augmenter la sensibilité (notamment dans les phases précoces de la maladie) (Lipsker D., 2007).

On observe habituellement une détection des IgM (immunoglobuline de type M) après 4 à 6 semaines, suivie d'une séroconversion en IgG (immunoglobuline de type G), 2 à 3 semaines après. Il existe deux types de réactifs de dépistage : ceux dosant les anticorps spécifiques totaux (IgG et IgM) et ceux différenciant les deux isotypes. La technique identifiant les deux isotypes permet une meilleure interprétation des résultats sérologiques en fonction des formes cliniques et permet une anticipation à la réalisation d'une technique de confirmation par immuno-empreinte qui permet la recherche des IgM et IgG de manière séparée.

La recherche d'anticorps spécifiques totaux peut être suffisante lorsque le résultat est négatif.

Concernant les atteintes neurologiques, il est nécessaire d'effectuer une ponction lombaire afin de pouvoir réaliser un dosage des anticorps dans le LCR. Les

recommandations de l'EUCALB (European Concerted Action on Lyme Borreliosis) insistent sur la valeur du calcul de la synthèse intra-thécale des anticorps spécifiques. Cet index est donné par le rapport : du taux d'IgG spécifiques dans le sérum et dans le LCR divisé par le taux d'IgG totales et/ou d'albumine (sang ou LCR). Cette technique implique la réalisation simultanée des prélèvements sanguins et de ponction lombaire. Il existe une très grande variabilité entre les quatorze coffrets commerciaux de dépistage. Dans les neuroborrélioses, la sensibilité en matière d'IgG variait de 21 à 98%. Quant à la spécificité, elle variait de 69 à 99% pour les IgG et de 70 à 100% pour les IgM. Les coffrets de dépistages doivent ainsi répondre à des critères de qualité :

- une spécificité de 90% est le minimum exigible conformément aux recommandations de l'EUCALB ;
- une sensibilité doit être établie pour chacune des formes cliniques.

Les données doivent ainsi être précisées et accompagner le résultat sérologique aidant ainsi à l'interprétation du résultat (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007).

3.b. Les techniques de confirmation par immuno-empreinte

L'immuno-empreinte est la technique utilisée pour la confirmation sérologique. Il est indispensable d'insister sur le fait que le Western Blot a pour but de confirmer la spécificité des anticorps détectés par les méthodes de dépistage (Assous M.V., 2007). Un Western blot positif, seul, n'affirme en aucun cas une borréliose de Lyme évolutive. Elle repose sur la séparation des antigènes de *Borrelia burgdorferi sensu lato* en fonction de leur poids moléculaire, ce qui permet d'objectiver la spécificité des anticorps développés par le patient. L'interprétation des résultats est fonction de la nature des bandes ou des protéines reconnues, du nombre et de l'intensité des bandes (Assous M.V., 2007). Elle est liée à la variabilité antigénique, fonction de l'espèce et de la souche utilisées. La disparité de ces critères est en partie le reflet du manque de standardisation de ces tests. Selon l'EUCALB, il faut une spécificité minimale de 95% pour autoriser l'utilisation du réactif sur le marché.

3.c. Détection de l'avidité des anticorps

Ce test repose sur l'augmentation de l'avidité des IgG spécifiques vis-à-vis des antigènes bactériens au fur et à mesure de l'évolution de l'infection. L'avidité des anticorps est utilisée dans plusieurs infections afin de dater leur ancienneté. Il a été démontré que l'avidité des anticorps IgG augmentait au fur et mesure de l'évolution de l'infection à condition qu'elle ait été testée sur un antigène natif (pour pouvoir évaluer l'ensemble du répertoire immunologique potentiel de l'agent infectieux). Le principe technique est relativement simple. Il suffit d'ajouter une étape d'incubation courte en présence d'une solution d'urée à la fin de l'incubation puis de comparer la densité optique (DO) par rapport à un témoin sans urée. La combinaison des différents marqueurs IgG, IgM, et avidité permettrait de distinguer une borréliose récente évolutive (IgM positive et avidité basse) d'une exposition (absence d'IgM et avidité modérée). Ce type de méthode reste actuellement dans le cadre de la recherche appliquée puisqu'aucun coffret commercial n'est disponible (Assous M.V., 2007).

3.d. Autres techniques

D'autres techniques peuvent être utilisées pour la recherche d'anticorps spécifiques (agglutination de particules sensibilisées, immuno-chromatographie). Quand elles ont été évaluées, ces techniques se sont révélées moins performantes que les réactifs pour ELISA.

Des techniques plus complexes ont été développées comme la détection d'immuns complexes, les tests fonctionnels de détection d'anticorps borrelicides, des tests de prolifération ou de transformation lymphocytaire, l'immunophénotypage de certaines populations lymphocytaires comme les lymphocytes CD57+ (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française., 2007). Actuellement toutes ces techniques ne sont pas utilisées pour le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme en raison de l'absence d'études concordantes prouvant leur utilité.

4) Démarche du diagnostic sérologique

On effectue en première intention une recherche des anticorps spécifiques par une technique de dépistage de type ELISA. Si le résultat de cette recherche est négatif, en

accord avec la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, il n'y a pas lieu d'effectuer une confirmation. Dans le cas contraire, si la recherche des anticorps spécifiques par ELISA est positive, ou douteuse, il doit toujours être effectué un test de confirmation par immuno-empreinte (Perronne C., 2014).

Nous allons aborder maintenant l'intérêt des méthodes de diagnostic biologique lors des différentes manifestations de la maladie de Lyme.

5) Intérêt des méthodes de diagnostic biologique selon les phases de la maladie de Lyme.

5.a. Phase primaire : l'érythème migrant

Selon le consensus de 2006, lors d'un érythème migrant typique, il n'est d'aucune indication de proposer une sérologie. L'érythème migrant fait figure de signe pathognomonique et la sensibilité des tests de dépistage est faible (de l'ordre de 50%). S'il peut subsister un doute quant au diagnostic, il peut être utile dans certains cas d'effectuer une biopsie cutanée afin de rechercher le micro-organisme par culture et PCR.

5.b. Phase secondaire

5.b.i Le lymphocytome borrélien (ou lymphocytome cutané bénin)

Dans ce cas-là, le diagnostic sérologique est recommandé. La sensibilité de la sérologie est de l'ordre de 70%. Cependant, le diagnostic nécessite la confrontation des données cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques. Le fait d'avoir une amélioration avec l'antibiothérapie marque un peu plus l'origine infectieuse de cette forme. Cette analyse permet de faire le diagnostic différentiel avec un lymphome cutané. La biopsie peut être réalisée, mettant en évidence les spirochètes par culture et par PCR avec une sensibilité de l'ordre de 67%.

5.b.ii La neuroborréliose précoce

Durant cette phase de la maladie, la sérologie est recommandée. La sensibilité varie de 49 à 100% et celle-ci augmente avec la durée d'évolution de la maladie (Blanc F., 2007).

La recherche spécifique d'anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR permet de valider le diagnostic de neuroborréliose. Par ailleurs, cette recherche permet également le calcul

de l'index de synthèse intrathécale des IgG spécifiques. Si l'index est positif, la spécificité de la technique approche les 100%.

Cependant, dans les formes très précoces de neuroborréliose, la sérologie peut être positive dans le LCR mais négative dans le sérum.

Les techniques de recherches directes (PCR et culture) ne sont pas recommandées pour le diagnostic en raison d'une trop faible sensibilité.

5.b.iii Arthrite de Lyme

La sérologie est recommandée. La sensibilité des tests ELISA varie entre 60 et 100%. Un résultat négatif doit faire évoquer d'autres diagnostics. Dans les formes habituelles, il n'y a pas d'indication à effectuer une recherche de diagnostic direct.

Seuls certains cas d'arthrite résistante ou récidivante après traitement antibiotique, nécessitent une recherche directe sur le liquide articulaire et le tissu synovial (Begon E., 2007).

5.b.iv Atteinte myocardique

La sérologie est aussi recommandée. Dans un contexte d'atteinte cardiaque, l'EUCALB propose comme critère diagnostique des titres élevés d'IgG et/ou IgM, ou une augmentation du titre d'IgG sur deux échantillons prélevés à des intervalles d'environ 3 à 6 semaines.

5.c. Phase tertiaire

5.c.i L'acrodermatite chronique atrophiante

La sérologie est indispensable afin de poser le diagnostic. Habituellement, on observe une positivité des IgG avec une sensibilité proche des 100%. L'histologie cutanée n'est pas spécifique mais indispensable afin de pouvoir éliminer un autre diagnostic (Lipsker D., 2007).

5.c.ii La neuroborréliose tardive

Comme pour les formes dites « classiques » de neuroborréliose, la sérologie sérique et dans le LCR, avec calcul de l'index de la synthèse intrathécale est recommandée.

5.c.iii Les formes oculaires

Il n'existe actuellement aucune donnée disponible permettant de recommander une attitude diagnostique. Généralement, la sérologie dans le sang est positive, mais les diagnostics doivent être effectués au cas par cas par les praticiens.

En résumé, le diagnostic de la maladie de Lyme peut se poser avec certitude lors de la présence d'un érythème migrant (signe pathognomonique de la maladie) ou par isolement de *Borrelia* (plus rarement effectué). Dans les autres cas, le diagnostic peut s'effectuer avec l'association d'éléments évocateurs cliniques, épidémiologiques, et biologiques. Ces éléments permettant de poser ce diagnostic sont le plus souvent :

- des manifestations cutanées, articulaires, neurologiques ou cardiaques,
- une notion d'exposition à une piqûre de tique dans une zone d'endémie,
- un test sérologique positif, tout en éliminant les causes d'une fausse positivité de celui-ci.

Concernant le diagnostic sérologique, il est important de rappeler que lorsque que l'ELISA est négatif, il n'est pas nécessaire d'effectuer un test de confirmation par Western-Blot. Si l'ELISA est positif ou douteux, il est nécessaire d'effectuer un test de confirmation par immuno-empreinte.

6) Le diagnostic différentiel et réactions croisées

6.a. Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la maladie de Lyme est parfois très compliqué en raison de la diversité des manifestations cliniques de celle-ci. Il existe ainsi un certain nombre de diagnostics en excès de la maladie de Lyme mais aussi des retards au diagnostic.

Le principal problème pour le diagnostic différentiel est de distinguer la maladie de Lyme dans sa forme accompagnée d'encéphalopathies, de polyneuropathies et de manifestations articulaires, du syndrome de « fatigue chronique » ou fibromyalgies. Les examens biologiques peuvent aider au diagnostic mais une sérologie positive ne prouve pas une maladie de Lyme. La fibromyalgie ou syndrome de « fatigue chronique » reste l'une des causes de diagnostic par excès de la maladie de Lyme. Elle peut faire suite à une borréliose, ce qui peut faire évoquer un rôle de *Borrelia burgdorferi* dans ce syndrome.

Le lymphocytome cutané bénin peut également parfois se « confondre » avec un

lymphome cutané. C'est généralement l'amélioration sous l'instauration d'une antibiothérapie qui permet d'effectuer la différence.

6.b. Les réactions croisées

On peut distinguer deux grands groupes concernant les différents contextes dans lesquels des réactions croisées ont pu être mises en évidence :

- le groupe de la syphilis et des tréponématoses donne une réaction croisée au sens immunologique du terme à cause d'une communauté antigénique vraie entre les espèces bactériennes ;
- les autres réactions décrites sont plutôt dues à des phénomènes d'interférences techniques et/ou immunologiques.

D'après les études menées, les réactions croisées avec la syphilis étaient « unidirectionnelles », ce qui signifie que le sérum des patients atteints de borréliose de Lyme était toujours négatif avec le test TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay) et le test VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) mais pas toujours avec celui du FTA (fluorescent treponema antibody). Par conséquent, l'attitude la plus efficace en terme de rapidité est celle de contrôler par TPHA tous les sérums positifs pour la sérologie de Lyme (Assous M.V., 2007). C'est la méthode la plus efficace, puisque seuls les anticorps tréponémiques donneront une réponse positive au TPHA et jamais les anticorps anti-*Borrelia*. Cependant, cette attitude n'est pas recommandée par les auteurs internationaux qui sont le plus souvent des spécialistes ne disposant pas de ce test en routine (Assous M.V., 2007).

Il existe un problème fréquemment rencontré avec les IgM concernant les réactions croisées avec le virus EBV (Epstein Barr Virus) et les *Herpesviridae*. Ces réactions sont d'autant plus problématiques qu'elles peuvent entraîner des troubles neurologiques qui rentrent dans le cadre du diagnostic différentiel de la borréliose de Lyme. Pour effectuer la différence, le taux d'IgG (normalement positif dans les formes neurologiques de la borréliose de Lyme et négatif dans le cadre des réactions avec les *Herpesviridae*) peut être utilisé. Si nécessaire, les sérologies virales spécifiques et un Western blot « Lyme » pourront être effectués (Assous M.V., 2007).

7) Interprétation des résultats de sérologie et problèmes

Le problème évoqué par bon nombre d'auteurs est le « bruit de fond » élevé observé pour la borréliose de Lyme. En effet, par IFI (immunofluorescence indirecte), le seuil de signification statistique retenu (1/256 sans absorption au préalable du sérum et 1/64 avec absorption préalable) correspond à la dilution pour laquelle 95 à 97% des témoins sont négatifs. C'est un seuil très élevé par comparaison avec d'autres sérologies bactériennes utilisant la même technique. En terme épidémiologiques, cela signifie que la prévalence des anticorps dans la population « générale » est comprise entre 3 et 5%. (Assous M.V., 2007). Pour les populations les plus à risques (forestiers, randonneurs), ce pourcentage peut atteindre 25 à 30%. La spécificité est une valeur relative et le seuil de significativité fixe représente un seuil moyen.

Par technique ELISA, l'EUCALB recommande de tester au moins 100 témoins négatifs de la population normale d'une même zone géographique et de vérifier qu'au plus 5% de ces témoins sont positifs au seuil choisi.

La spécificité dépend également de l'isotype choisi. La présence d'IgM spécifiques est le plus souvent représentative d'une affection évolutive ou récente alors que la présence d'IgG à des taux faibles est le reflet d'une exposition à la bactérie.

Par ailleurs, la spécificité augmente avec le taux d'anticorps. Si le sérum testé atteint des valeurs doubles ou triples du seuil indiqué, la spécificité, elle aussi, augmente de manière très importante.

Les anticorps que l'on retrouve chez les patients dits « exposés » (professions avec activité forestière, chasseurs, randonneurs) ne sont pas à interpréter comme des réactions croisées. Ces anticorps sont spécifiques et leur origine comporte deux explications. La première explication est le fait que leur origine peut s'expliquer par une infection antérieure inapparente (infraclinique). Cette explication paraît peu probable malgré le fait qu'un érythème migrant puisse passer inaperçu. L'hypothèse la plus probable est l'exposition répétée à des morsures de tiques. Dans ce cas, les bactéries seront reconnues par le système immunitaire de l'hôte comme étrangères et une réponse immunitaire sera donc déclenchée avec recrutement de clones spécifiques. Cependant, il n'y aura pas d'expression « clinique », puisque la souche n'est pas pathogène ou que la quantité de bactéries est insuffisante pour entraîner une infection. Par conséquent, nous serons en présence d'anticorps produits en dehors d'un contexte

infectieux. Le fait de présenter des expositions répétées peuvent entraîner des clones générant des taux d'anticorps très élevés. Cependant, cette réponse anticorps au sens immunologique est « spécifique » mais elle n'est pas le témoin d'une infection évolutive (Assous M.V., 2007).

Le manque d'un étalon standard pour la réalisation d'un diagnostic pose problème (Perronne C., 2014). Le Professeur Perronne me confiait que les Médecins devaient être conscients qu'en présence d'érythème migrant, le diagnostic devait être clinique et que la sérologie était souvent négative. Mais de nombreux praticiens ont encore la fausse idée qu'une sérologie positive est nécessaire pour le diagnostic à un stade précoce.

Nous avons également vu que la maladie de Lyme prenait les formes de maladies dégénératives, inflammatoires mais aussi auto-immunes. La problématique du diagnostic est aussi le fait que 70 à 80% des patients ne présentent que classiquement l'érythème migrant. Par ailleurs cet érythème migrant peut être confondu à tort avec une morsure d'insecte ou une manifestation allergique. La bactérie peut également persister dans l'organisme après des traitements antibiotiques et il n'existe pas de test spécifique de mise en évidence de cette persistance de la bactérie dans l'organisme.

De plus, depuis 2011, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a modifié la définition du critère de diagnostic pour la maladie de Lyme. Selon le CDC, une séropositivité en IgG de l'immunoblot est un critère de diagnostic de la maladie. Cependant la plupart des praticiens utilisent encore le système à deux vitesses en dépit d'une faible sensibilité des tests de type ELISA allant de 34 à 70% (Perronne C., 2014). Il existe donc une contradiction avec ce qui est établi au niveau bibliographique.

La sérologie étant le plus couramment utilisée pour le dépistage, la calibration des tests est un élément crucial au diagnostic.

Lorsque la sérologie de Lyme a été développée, il n'existait pas de méthode fiable disponible pour être utilisée comme comparateur. Le faible rendement de la culture et la difficulté des autres techniques sont un obstacle majeur. Par ailleurs, à la fin des années soixante-dix, lorsque la maladie de Lyme a été découverte, c'était un phénomène rare et régional. Par conséquent, une faible prévalence a été fixée et les experts craignaient que les sérologies produisent trop de faux positifs.

Les patients et les populations « contrôles » sont mal définis et il existe une grande variabilité dans les valeurs positives et négatives d'un essai à l'autre. Même si la culture ou la détection du génome par amplification génique (PCR) peut à l'occasion confirmer le diagnostic clinique, ces méthodes ne sont pas assez sensibles pour être définies

comme pratiques de routine. Par conséquent, on constate que de nombreux patients souffrent des signes et autres symptômes compatibles avec la maladie de Lyme mais dont le test est négatif (Perronne C., 2014).

Les conséquences cliniques peuvent être désastreuses : en effet, la plupart des Médecins ne considèrent pas le diagnostic de la maladie de Lyme sans preuve sérologique au préalable. Pourtant les formes aiguës ou sévères de neuroborrélioses peuvent engendrer des séquelles neurologiques chroniques voir même le décès. Les cliniciens ignorent les difficultés diagnostiques de la maladie de Lyme et retombent souvent sur d'autres diagnostics de maladies : « virales », « idiopathiques », « auto-immunes », « dégénératives », « inflammatoires » ou même « psychosomatiques ».

Il existe également plusieurs facteurs conduisant à la séronégativité dans des cas confirmés de maladie de Lyme : les niveaux de calibrations des tests, la séquestration d'anticorps dans des complexes immuns, une grande variété d'espèces et de sous-espèces de *Borrelia* co-existant dans diverses parties du monde mais aussi des co-infections avec d'autres agents pathogènes pouvant être responsables d'une partie ou de la totalité des symptômes, ou pouvant modifier la réponse immunitaire (Perronne C., 2014). La calibration des tests entraîne de nombreuses disparités entre les régions où le diagnostic est effectué. En effet, un patient X peut être diagnostiqué séropositif ou séronégatif pour la borréliose d'une région à l'autre (nous reviendrons sur ce point dans la partie « Maladie de Lyme et actualités »).

Les espèces suivantes : *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. bisettii*, *B. valaisiana*, *B. americana*, *B. andersonii*, *B. lonestari* et plus récemment *B. kurtenbachii* ont pu être isolées chez des patients atteints de maladie de Lyme (Jaulhac B., Koebel C., De Martino S., 2011). Malgré une telle diversité dans les souches, la plupart des tests disponibles dans le commerce reposent toujours sur l'isolat original, la souche B31 de *Borrelia burgdorferi*. L'illustration des limites de la sérologie est l'exemple écossais : la sensibilité du Western Blot a été améliorée en utilisant les souches locales écossaises de *Borrelia* (Perronne C., 2014). Ainsi de nombreux malades ne seront pas détectés et la maladie de Lyme est toujours considérée comme une maladie rare.

Le Professeur Jaulhac a validé les tests ELISA actuellement utilisés pour diagnostiquer la maladie de Lyme. Selon lui, les tests ELISA détectent les infections disséminées dues à toutes les espèces présentes en Europe. La fiabilité de ce test ne serait pas de 100%. L'étalonnage de ces tests a été effectué pour que seulement 5% de la population soient séropositifs par région (Assous M.V., 2007).

Comme me le confiait le Professeur Perronne, la maladie de Lyme fait aujourd'hui l'objet

d'un débat politique. Par exemple, aux Etats-Unis dans l'état de Virginie, les Médecins sont obligés d'informer leurs patients que les essais courants de laboratoires peuvent être problématiques. Le fait de ne pas disposer d'un outil diagnostique fiable entraîne des difficultés à élaborer des statistiques exactes.

Nous aborderons maintenant les différentes stratégies thérapeutiques permettant de traiter la borréliose de Lyme. Nous verrons également les méthodes de prévention de cette maladie.

VII) PREVENTION, TRAITEMENT DE LA BORRELIOSE DE LYME.

Dans cette partie, nous verrons tout d'abord les différentes méthodes de prévention primaire et secondaire puis nous discuterons des différentes stratégies thérapeutiques selon la phase et les manifestations de la maladie.

1) Les différentes méthodes de prévention

La prévention contre les piqûres de tiques repose sur des mesures vestimentaires et éventuellement sur le recours aux répulsifs.

1.a. Prévention primaire

1.a.i Communication et mesures vestimentaires

Le but de la prévention primaire est d'éviter le contact entre la tique et l'Homme et par conséquent, d'éviter le risque de piqûre. La première stratégie est évidemment l'information du grand public, des sujets exposés et des professionnels de santé. Cette information doit faire état de l'existence d'un risque de transmission de la maladie par des tiques dans des zones d'endémie bien précises, de la description du vecteur et de ses différents stades (larve, nymphe, et adulte), des différents signes révélateurs de la maladie (notamment l'érythème migrant) et d'autres signes généraux nécessitant une consultation médicale (Schramm *et al.*, 2013).

La prévention primaire repose essentiellement sur des mesures vestimentaires simples. Le port de vêtements longs et clairs (afin de mieux repérer les tiques), l'incorporation des bas de pantalons dans les chaussettes ou l'insertion de chemises dans des gants pour les travailleurs forestiers, mais aussi le port de vêtements couvrants au niveau du torse, font partie des mesures simples et efficaces. Le port d'un chapeau, si contact de la tête avec la végétation, est recommandée. Il est possible d'utiliser des guêtres imprégnées de répulsifs ou non (Boulangier N., 2015).

Malgré ces informations diffusées au public, la population ne montre pas une grande

observance quant à ses mesures.

1.a.ii Les répulsifs

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques repoussant les insectes et les arthropodes, les empêchant ainsi de piquer l'Homme ou l'animal. L'arthropode est perturbé dans son repérage de l'hôte. Ainsi, il ne pique pas mais il n'est pas tué par le répulsif (contrairement à l'insecticide) (Boulanger N., 2015). Le choix du répulsif et son efficacité dépendent de plusieurs paramètres : l'âge de la personne, mais aussi les conditions dans lesquelles le produit sera utilisé. Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses ou les lésions cutanées. Il faut également être vigilant en cas d'antécédent d'allergie cutanée.

La fréquence d'utilisation sera dépendante de la concentration en principe actif mais aussi des conditions d'utilisation (zones de transpiration, baignade, chaleur, frottement). Les personnes les plus sensibles concernant ces produits sont les nourrissons et jeunes enfants (moins de 2 ans), les femmes enceintes, mais aussi les personnes allergiques à un composant du produit. Pour que le répulsif soit actif, il doit contenir un pourcentage précis de principe actif et il doit être correctement appliqué. La durée d'efficacité peut varier de façon conséquente en fonction du principe actif mais aussi en fonction des activités du sujet (transpiration, baignade) (Boulanger N., 2015).

Les répulsifs actuels sont des molécules à application externe (cutanée ou vestimentaire). Il existe des répulsifs naturels ou de synthèse. Ces répulsifs ont longtemps été étudiés contre les moustiques mais leur efficacité pour les tiques est moins connue.

Parmi les répulsifs naturels, le PMD (P-menthane-3,8-diol), extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora* semble être efficace sur les tiques. Il est commercialisé en France mais peu d'études ont été effectuées sur sa toxicité potentielle. Il ne peut être utilisé chez l'enfant de moins de 30 mois ou en cas d'antécédents de convulsions. En effet, ces répulsifs naturels sont souvent des huiles essentielles, principalement la citronnelle. Ces huiles essentielles ne sont pas recommandées puisqu'elles sont très volatiles et leur effet répulsif est très limité dans le temps (20 min à 1 heure). De plus, certains composés de ces huiles possèdent des effets irritants (citral, farnesol, trans-2-hexanal) ou des substances carcinogènes (eugénol). D'autres produits d'origine naturelle sont à l'étude mais pas encore commercialisés. C'est le cas du 2-undécanone issu de la tomate, ou encore de l'acide dodécanoïque (dérivé huileux issu de la noix de coco ou de palme).

Ce sont les répulsifs de synthèse qui sont le plus souvent utilisés. Ils rentrent dans le cadre de la protection de piqûres de moustiques depuis de nombreuses années. Le DEET (ou diéthyltoluamide) est le répulsif de référence permettant une protection de 4 à 5 heures. Cette molécule peut être toxique (en effet, 30% de la dose appliquée peuvent être absorbés). Elle peut ainsi être responsable de signes cutanés chez l'enfant (urticaires, dermites de contact) mais aussi de signes neurologiques (convulsion, ataxie, encéphalopathie). Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 30 mois et en cas d'antécédents de convulsions. Par ailleurs, elle peut être également responsable de l'altération de tissus synthétiques (élasthane, vinyl) mais aussi de matières plastiques (lunettes, bracelets, montres) (Schramm *et al.*, 2013).

D'autres molécules plus récentes existent. L'IR 35/35 ou (N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) assure une protection de 4 heures. Il est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois mais est autorisé chez la femme enceinte. Le KBR 3023 (ou picaridine) a une efficacité proche du DEET mais cependant il n'est pas recommandé par l'ANSM (Agence Nationale de Santé et du Médicament) à cause de son profil de tolérance mal connu. *A contrario*, l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé) autorise son application à partir de l'âge de 12 ans (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007).

Les répulsifs de synthèse comprennent également la perméthrine (insecticide de contact utilisable sur les vêtements). Ce produit est généralement utilisé par les militaires du fait de son action de plusieurs semaines. Il est même possible de l'appliquer par immersion. Dans ce cas, l'effet répulsif persiste 6 mois et résiste au lavage et au repassage (Boulangier N., 2015). Du fait de sa toxicité cutanée et environnementale ce produit n'est pas recommandé en pratique quotidienne.

Les recommandations de l'ANSM pour l'utilisation des répulsifs appliqués aux tiques sont exposées dans le tableau ci-après (tableau 1).

Tableau 1 : Les produits répulsifs pouvant être utilisés contre les piqûres de tiques.

AGE	SUBSTANCE ACTIVE	CONCENTRATIONS	PRODUITS COMMERCIAUX
30 mois à 12 ans	Citriodiol IR 35/35 DEET	30 à 50 % 20 à 35 % 20 à 35 %	Mosiguard (spray) Mouskito (spray ou roller) ou Cinq sur cinq Mouskito Travel (stick)
Age > à 12 ans	Citriodiol IR 35/35 DEET	30 à 50 % 20 à 35 % 30 à 50 %	Mosiguard (spray) Mouskito (spray ou roller) ou Cinq sur cinq Insect Ecran peau adulte (gel ou spray)
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roller)

1.b.Prévention secondaire

1.b.i Recherche de la tique

L'inspection systématique de la peau et du cuir chevelu est primordiale après une exposition au risque de piqûre de tique. Il est important d'inspecter également les oreilles, les organes génitaux, les plis du genou, les aisselles et l'ombilic car les tiques recherchent les zones humides du corps (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Il faut insister sur la notion d'inspection « minutieuse » puisque la piqûre de tique est indolore et la nymphe (forme la plus fréquente à se fixer sur l'homme) est la plus difficile à repérer puisqu'elle ne mesure qu'entre 1 et 3 mm. C'est pour cela qu'en zone d'endémie, il est généralement utile d'inspecter de nouveau le lendemain les différents sites car la tique, gorgée de sang, sera plus facilement visible.

1.b.ii Retrait de la tique

Le retrait de la tique doit être effectué le plus rapidement possible. En effet, il existe une relation entre la durée d'attachement de la tique et le risque de sa transmission de *Borrelia*. Le risque de transmission des pathogènes existe à partir de la huitième heure. Cela dépend du vecteur mais aussi du type de bactérie infestant le vecteur. Le risque de transmission en zone d'endémie est de 1 à 4% et de 12 à 32 % si la durée d'attachement est d'au moins 72 heures (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Il est important de retirer la tique de façon mécanique, avec une pincette ou un outil appelé « tire-tique », bien qu'aucune étude n'ait été effectuée pour la comparaison de ces deux méthodes. Cet outil existe en Pharmacie, il existe en petite taille pour les nymphes et en grande taille pour les adultes. Le retrait doit s'effectuer avec une traction perpendiculaire à la peau, avec une rotation dans le sens anti-horaire (Boulangier N., 2015). Il faut éviter d'arracher la tête de la tique. Il est nécessaire de désinfecter le site de la piqûre après retrait de la tique. En effet, l'utilisation d'antiseptique avant le retrait de la tique pourrait induire sa régurgitation. S'il reste des débris de tique dans la peau, il est possible de les arracher avec une aiguille (de la même façon qu'une écharde). Le port de gants n'est pas obligatoire mais la désinfection des doigts est recommandée. Par ailleurs, il est également important de préciser qu'aucune méthode « chimique » de retrait de la tique n'est préconisée. En effet l'utilisation de vaseline, essence, éther ou alcool pourrait induire une régurgitation et par conséquent augmenter le risque de transmission de *Borrelia*. L'utilisation de d'anesthésiques locaux n'est pas recommandée pour les mêmes raisons (Schramm *et al.*, 2013).

Il est ainsi important de rassurer les individus venant d'être piqués. Le risque de transmission de pathogènes n'est pas systématique. Il faut procéder à un retrait mécanique de la tique, puis désinfecter le site de piqûre. Il convient ensuite de surveiller les jours suivant, la zone de piqûre, à la recherche d'une surinfection locale ou d'un érythème migrant.

Nous abordons maintenant les différentes stratégies médicamenteuses selon les différentes phases de la maladie et nous envisagerons les profils pharmacologiques des molécules utilisées.

2) Les stratégies thérapeutiques de la borréliose de Lyme

La présence de *Borrelia burgdorferi* a été démontrée à tous les stades de la maladie. L'antibiothérapie est ainsi nécessaire quelle que soit la présentation clinique de la maladie. Ce traitement entraîne généralement une amélioration, même s'il reste mal codifié du fait du manque de recul concernant la maladie.

In vitro, *B. burgdorferi* est très sensible aux cyclines (doxycycline), à l'amoxicilline, à la ceftriaxone, au céfotaxime, à l'érythromycine (moins efficace *in vivo*). Elle est modérément sensible à la pénicilline G, à l'oxacilline. Elle est résistante aux aminosides, aux quinolones et à la rifampicine. Cette sensibilité a été démontrée malgré une variation des CMI (concentrations minimales inhibitrices) et des CMB (concentrations minimales bactéricides) selon les conditions expérimentales utilisées. L'objectif de l'antibiothérapie est l'éradication complète de la bactérie, quelle que soit sa localisation tissulaire. L'absence d'une antibiothérapie adéquate peut entraîner d'autres phénomènes infectieux plus tardifs souvent associés à des réactions inflammatoires et dysimmunitaires.

2.a. Le traitement de la phase primaire (érythème migrant)

Les différentes études menées ont permis de mettre en évidence l'efficacité de la doxycycline, de l'amoxicilline, du céfuroxime-axétil dans la prise en charge de l'érythème migrant (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Il faut cependant proposer en premier lieu la doxycycline et l'amoxicilline qui sont les antibiotiques les plus anciens, au spectre le plus étroit et ayant la meilleure tolérance. Selon le RCP (résumé caractéristique produit) il convient d'utiliser l'amoxicilline à une dose de 4 g par jour durant 15 à 21 jours. Quant aux études américaines, elles préconisent l'utilisation de l'amoxicilline à 500 mg trois fois par jour sans tenir compte du poids. Devant ces disparités et devant le risque de complications pouvant survenir sans une dose suffisamment élevée, la prise en charge repose sur l'administration d'une dose d'amoxicilline (50 mg/kg/jour en trois prises orales) sur une durée de 14 à 21 jours.

Parmi les cyclines, seule la doxycycline présente une efficacité similaire à celle de l'amoxicilline. Les posologies utilisées sont généralement comprises entre 200 et 300 mg (réparties en 2 à 3 prises). Une prise unique de 200 mg par jour pendant 14 jours est possible compte-tenu de la cinétique de la molécule. La minocycline ne doit être pas être

utilisée du fait de ses effets indésirables potentiellement graves (toxidermies sévères). Enfin, l'utilisation d'azithromycine (500 mg par jour pendant 10 jours) reste possible mais il n'est pas nécessaire de prescrire cette molécule en première intention. Elle reste possible en cas de contre-indication aux cyclines et aux bêta-lactamines.

Il n'existe pas de bénéfice à étendre la durée de l'antibiothérapie au-delà de 21 jours en cas d'érythème migrant unique sans signe extra-cutané.

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible dès la constatation d'un érythème migrant, administré par voie orale et ne dépassant pas 14 jours pour la doxycycline et l'amoxicilline. Si l'on est en présence d'un érythème migrant multiple ou de signes extra-cutanés et/ou généraux, la durée de traitement peut être allongée à 21 jours (Schramm *et al.*, 2013). Le résumé des différentes stratégies thérapeutiques sera présenté ci-après sous forme de tableau (tableau 2).

Après l'instauration de ces différentes antibiothérapies, il peut arriver une aggravation transitoire des symptômes. C'est une réaction bénigne ne justifiant pas l'arrêt du traitement. Cette réaction est appelée la réaction de Jarisch-Herxheimer (Monsel G., Canestri A., Caumes E., 2007).

Il faudra surveiller l'aspect clinique à la fin du traitement. Les lésions cutanées peuvent mettre du temps à disparaître, ce qui ne signifie pas un échec thérapeutique et cela ne nécessite pas une nouvelle antibiothérapie.

2.b. Traitement de la phase secondaire

Les études menées ne permettent pas d'obtenir une « standardisation » de l'antibiothérapie à adopter en cas de phase secondaire. En effet, bon nombre de ces études incluaient indistinctement les différentes formes cliniques des phases secondaires et tertiaires, rendant ainsi difficile l'analyse des résultats. Il n'existe pas de consensus clair (Hansmann Y., 2009). Sans antibiothérapie, l'évolution peut se faire vers une phase tertiaire.

Les premières études ont montré l'efficacité de la pénicilline G dans le traitement des neuroborrélioses. Celui de référence a ainsi été établi pour 2,4 millions d'unités de pénicilline G par semaine par voie intramusculaire pendant 21 jours.

Dans un deuxième temps, l'utilisation de pénicilline par voie intraveineuse pendant 10 jours à raison de 20 millions d'unités peut également être proposée.

D'autres stratégies ont été étudiées, avec des améliorations pour chacune d'elle : utilisation de céphalosporines ou de pénicilline par voie injectable puis un relais *per os*

par une cycline ou une pénicilline pendant 4 semaines ou utilisation de ceftriaxone à raison de 2 g par jour par voie intraveineuse durant 14 jours.

2.b.i En cas d'arthrite de Lyme

Le traitement de l'arthrite de Lyme repose sur une antibiothérapie plus longue. Généralement, elle fait appel à la doxycycline (200 mg par jour en 2 prises durant 30 jours) ou l'amoxicilline et le probénécide à raison de 500 mg de chaque molécule, 4 fois par jour pendant 30 jours. La résolution se fait entre 1 et 3 mois (Christmann D., 2007).

2.b.ii Les neuroborrélioses

Dans les cas de neuroborrélioses confirmées par une sérologie positive dans le sérum ou le LCR, aucune différence n'est notable entre l'utilisation de pénicilline G (12 millions d'unités par voie intraveineuse) et la doxycycline *per os* à raison de 200 mg par jour pendant 14 jours (Hansmann Y., 2007). Dans les paralysies faciales avec méningites, la doxycycline, à raison de 200 à 400 mg par jour pendant 9 à 17 jours, permet une amélioration sans séquelle à 6 mois dans 90 % des cas (Christmann D., 2007).

Par conséquent, la pénicilline s'avère être efficace pour les formes articulaires et les neuroborrélioses qu'elles soient précoces ou tardives. La ceftriaxone s'impose comme le traitement de première intention du fait de sa simplicité et de son efficacité au moins équivalente.

2.b.iii Le lymphocytome borrélien

Le traitement du lymphocytome borrélien fait appel à la même stratégie que celle relevant de l'érythème migrant simple avec la recommandation de traiter pendant 21 jours (Christmann D., 2007).

2.b.iv Les atteintes cardiaques

Le traitement des atteintes cardiaques n'est, en général, pas séparable de celui des autres manifestations secondaires. On préférera ainsi l'utilisation d'un traitement parentéral (ceftriaxone) plutôt qu'un traitement *per os* (doxycycline ou amoxicilline). La durée du traitement est généralement de 14 à 28 jours. L'hospitalisation est recommandée afin de surveiller les patients et ainsi de prévenir le risque de syncope, dyspnée, douleur thoracique.

2.b.v Les atteintes ophtalmiques

Il n'existe pas de consensus précis pour traiter les atteintes ophtalmiques. Si le traitement est nécessaire, il repose généralement sur l'utilisation d'une antibiothérapie et d'anti-inflammatoires (corticoïdes). On utilise généralement la ceftriaxone durant 3 semaines (Christmann D., 2007).

2.c. Le traitement de la phase tertiaire

La phase tertiaire est une phase où le rôle de *Borrelia* s'exerce de façon indirecte. Dans cette phase, se retrouvent des mécanismes immunitaires et inflammatoires non encore bien connus. On y classe des neuroborrélioses tardives, des arthrites chroniques (dont le traitement est généralement identique à celui de la phase secondaire) mais aussi l'acrodermatite chronique atrophiante.

Pour traiter l'acrodermatite chronique atrophiante, il est possible d'utiliser la doxycycline à raison de 200 mg par jour pendant 28 jours en première intention. L'utilisation de ceftriaxone à raison de 2 g par jour par voie parentérale peut être utilisée comme alternative. Les études cliniques ne permettent pas de retenir un schéma thérapeutique précis, tant sur le plan de la molécule que sur le plan de la durée de traitement (Hansmann Y., 2007).

Concernant les formes neurologiques, la forme orale n'est recommandée que dans les formes comportant l'atteinte d'un nerf crânien isolé. Dans les autres formes, la voie parentérale sera privilégiée (Christmann D., 2007).

2.c.i Les autres antibiotiques

En dehors des deux grandes familles utilisées dans les phases secondaires et tertiaires de la maladie de Lyme (cyclines et bêtalactamines), d'autres études ont été menées et ont démontré une efficacité *in vitro* intéressante pour certains macrolides.

La clarithromycine (500 mg, deux fois par jour), l'azithromycine (250 à 500 mg par jour) ou l'érythromycine (500 mg, trois fois par jour) associées à l'hydroxychloroquine (qui n'est pas un antibactérien mais un antipaludéen donné à raison de 200 mg deux fois par jour) ont été administrées dans le cas de borrélioses chroniques aboutissant à une disparition des symptômes pendant une durée prolongée. Une meilleure efficacité était notée avec l'association à l'hydroxychloroquine (Hansmann Y, 2007).

2.c.ii Cas particuliers : femmes enceintes et enfants

Le traitement des femmes enceintes est identique à celui de l'adulte non gravide si ce n'est que les cyclines sont contre-indiquées. Concernant les enfants, le traitement est également identique à celui de l'adulte, en tenant compte des contre-indications (cyclines contre-indiquées avant l'âge de 8 ans) et des adaptations posologiques en fonction du poids et de la localisation de l'infection (ceftriaxone 75 à 100 mg/kg/j sans dépasser 2 g par jour) (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007).

3) Prophylaxie antibiotique

L'antibioprophylaxie systématique après une piqûre de tique n'est pas recommandée. En effet, en zone d'endémie cette antibioprophylaxie peut être discutée au cas par cas dans les situations à haut risque de contamination (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007). Les études menées aux Etats-Unis ont démontré qu'une antibioprophylaxie (ressemblant au traitement de l'érythème migrant) n'a pas montré plus de bénéfice *versus* placebo, avec notamment un rapport coût/bénéfice défavorable. Le bénéfice dépendrait du taux d'infestation des tiques.

Aujourd'hui, la prophylaxie par doxycycline en prise unique (200 mg) ou en traitement court de 3 à 5 jours est efficace pour réduire considérablement le risque de transmission de pathogènes après piqûre de tique. Cependant, cette antibioprophylaxie ne doit pas être recommandée systématiquement. Cette stratégie doit être discutée au cas par cas,

notamment en zone d'endémie pour des sujets soumis à un risque élevé de contamination (notamment pour des individus piqués par plusieurs tiques et dont la durée d'attachement dépasse les 48-72 heures)(Mondel G., Canestri A., Caumes E., 2007). Les cyclines étant contre-indiquées chez les enfants de moins de 8 ans et chez la femme enceinte. Il existe d'autres stratégies concernant ces profils.

Les enfants ne doivent pas être systématiquement traités. La zone de piqûre devra être surveillée dans les jours suivant celle-ci, afin de rechercher un éventuel érythème migrant. Si l'enfant présente de multiples piqûres de tiques, il est possible de discuter une antibioprofylaxie par amoxicilline (50 mg/kg/jour pendant 10 jours).

Chez les femmes enceintes, l'amoxicilline à hauteur de 750 mg à 3 g par jour pendant 10 à 21 jours est souvent proposée en cas de piqûre de tique en zone d'endémie. Le risque de borréliose de Lyme n'est pas nul mais paraît extrêmement faible. Il n'y a pas d'argument formel pour une atteinte infectieuse du fœtus lors d'une borréliose de Lyme gestationnelle (Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, 2007) (ce qui est fortement sujet à polémique actuellement).

Chez les immunodéprimés, bien qu'il n'y ait aucune étude permettant de justifier l'instauration d'une antibioprofylaxie, certains cas de borréliose de Lyme disséminée chez des patients séropositifs pour le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et patients greffés ont amené à proposer une stratégie thérapeutique. Il est ainsi possible (selon le rapport bénéfice/risque individuel) de mettre en place un traitement par amoxicilline à raison de 3 g/j pendant 10 à 21 jours ou par doxycycline (200 mg en monodose). Le choix repose sur la sévérité du déficit immunitaire.

4) Traitement non antibiotique

Le traitement des différentes phases de la maladie de Lyme fait ainsi appel à une antibiothérapie qui repose principalement sur les cyclines, les bêtalactamines ou encore les macrolides. Selon les phases, peuvent être proposés des traitements non antibiotiques. Ils ne sont indiqués que dans certaines situations cliniques particulières. Généralement, c'est lors des arthrites de Lyme que sont utilisés ces traitements. Habituellement, celles-ci disparaissent après une antibiothérapie. Cependant, près de 10% des patients présentent des arthrites persistantes qui peuvent conduire à une érosion des cartilages et des os (Puechal X., 2007). L'injection intra-articulaire de corticoïdes reste la stratégie thérapeutique la plus appropriée pour faire disparaître l'épanchement au niveau du genou. Il convient cependant d'être vigilant quant à la répétition de ces

injections pouvant être délétères. L'administration de ces corticoïdes se pratique après une antibiothérapie, ni avant, ni pendant (Puechal X., 2007). Les recommandations actuelles laissent place à l'injection intra-articulaire de corticoïdes en cas de persistance de l'épanchement après une antibiothérapie, ou deux antibiothérapies *per os* ou une antibiothérapie par voie veineuse. La synoviorthèse consiste à injecter dans l'articulation un produit chimique ou radioactif susceptible de détruire la synovite proliférante et le pannus. Les produits chimiques comme l'acide osmique injecté en solution à 1% ou l'Yttrium 90 peuvent être utilisés. Les isotopes comme l'acide osmique sont injectés avec un dérivé corticoïde retard. L'articulation est ainsi immobilisée durant 3 jours afin d'augmenter l'efficacité du geste et de réduire le risque de migration intra-articulaire. Les synoviorthèses peuvent être utilisées en cas de synovite de maladie de Lyme rebelle à l'antibiothérapie. Cependant, ce traitement reste symptomatique.

Concernant la synovectomie, les données stipulent qu'une synovectomie arthroscopique peut être réalisée pour réduire la durée de l'inflammation articulaire en cas d'arthrite réfractaire à l'antibiothérapie. L'arthrite doit persister 2 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie et la PCR articulaire doit être négative avant de proposer ce geste (Puechal X., 2007).

L'hydroxychloroquine peut faire partie des thérapeutiques auxiliaires. Son rôle immunomodulateur et antimicrobien peut entraîner quelques bénéfices. Les autres traitements de fond utilisés dans les arthrites réactionnelles comme la sulphasalazine et le méthotrexate n'ont pas été évalués (Puechal X., 2007).

La corticothérapie ne doit être pas utilisée malgré aucune étude spécifique. Les données expérimentales sont concordantes pour dire qu'elle est délétère (Puechal X., 2007). Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent être utilisés en tant que traitement symptomatiques en cas d'arthrite persistante.

Nous récapitulons maintenant, dans les tableaux ci-dessous, (tableaux 2 et 3) les différentes stratégies thérapeutiques utilisées selon les différentes phases de la maladie, puis nous verrons l'aspect pharmacologique concernant les molécules utilisées.

Tableau 2 : Recommandations de traitement de la phase primaire de la borréliose de Lyme (traitement *per os*).

	ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE
ADULTE		
1 ^{ère} intention	Amoxicilline Doxycycline	1 g x 3/j pendant 14 à 21 jours 100 mg x 2/j pendant 14 à 21 jours (possibilité de prendre 200 mg / j en une prise unique)
2 ^{ème} intention	Céfuroxime-axétil	500 mg x 2/j pendant 14 à 21 jours
3 ^{ème} intention	Azithromycine	500 mg x 1/j pendant 10 jours
ENFANTS		
1 ^{ère} ligne <8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en trois prises pendant 14 à 21 jours
1 ^{ère} ligne >8ans	Amoxicilline Doxycycline	50 mg/kg/j en trois prises pendant 14 à 21 jours 4 mg/kg/j en deux prises pendant 14 à 21 jours
2 ^{ème} ligne	Céfuroxime-axétil	30 mg/kg/j en deux prises pendant 14 à 21 jours
3 ^{ème} ligne	Azithromycine	20 mg/kg/j en une prise pendant 10 jours
FEMME ENCEINTE ou ALLAITANTE		
1 ^{ère} ligne	Amoxicilline	1 g x 3/j pendant 14 à 21 jours
2 ^{ème} ligne	Céfuroxime-Axétil	500 mg x 2/j pendant 14 à 21 jours
3 ^{ème} ligne	Azithromycine	500 mg x 1/j pendant 10 jours.

Tableau 3 : Recommandations de traitement pour les phases secondaire et tertiaire de la borréliose de Lyme.

PHASES CLINIQUES	STRATEGIES THERAPEUTIQUES	
	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Paralysie faciale isolée (neuroborréliose)	Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 14 à 21 jours (ou) Amoxicilline <i>per os</i> 1 g x 3/j pendant 14 à 21 jours (ou) Ceftriaxone IV/IM 2 g/j pendant 14 à 21 jours	
Autres formes de neuroborrélioses	Ceftriaxone IV/IM 2 g/j pendant 21 à 28 jours	Pénicilline G IV 24 à 28 MUI/j (millions d'unités internationales) pendant 21 à 28 jours Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 21 à 28 jours
Arthrites aiguës	Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 21 à 28 jours	Amoxicilline <i>per os</i> 1 g x 3/j pendant 21 à 28 jours
Arthrites chroniques ou arthrites récidivantes	Doxycycline <i>per os</i> 200 mg/j pendant 30 à 90 jours (ou) Ceftriaxone IM/IV 2 g/j pendant 14 à 21 jours	

5) Aspects pharmacologiques

5.a. Bêtalactamines

5.a.i Pénicilline G

La pénicilline G agit sur les bacilles à Gram positif (presque tous les bacilles à Gram positif sont sensibles à la pénicilline G) mais les bacilles à Gram négatif sont résistants. La pénicilline G est bactéricide. Elle agit également sur les tréponèmes, les leptospires et *Borrelia*. Les pénicillines sont dérivées du noyau pénème. Elles diffusent facilement dans les espaces extracellulaires mais difficilement dans les tissus (œil, prostate, moelle osseuse, placenta et LCR). Les pénicillines sont bactéricides. Elles pénètrent par diffusion passive chez les bactéries à Gram positif. Elles passent au travers de la membrane externe par les porines chez les bactéries à Gram négatif. Elles inhibent de manière compétitive les « protéines liant les pénicillines » (PLP) assurant la synthèse de la paroi bactérienne. Elles en inhibent donc la synthèse. La pénicilline G est détruite par l'acidité gastrique. Il n'est donc pas possible de l'utiliser par voie orale. On retrouve ainsi des formes IV et intramusculaire (IM). Cependant la demi-vie par voie IV est très réduite (quelques minutes). Il est donc important de calculer la dose quotidienne et d'effectuer une perfusion continue afin de lisser les concentrations sur la journée. Sans perfusion, une administration toutes les 3 à 6 heures est nécessaire (d'où l'intérêt d'une forme retard). Les effets indésirables décrits sont : une allergie à la pénicilline (allergie pouvant aller de la simple éruption cutanée à l'œdème de Quincke), des risques de convulsions et de confusions si la dose dépasse 30 millions d'unités, une augmentation des concentrations en cas d'insuffisance rénale, des troubles digestifs (comme pour la plupart des antibiotiques). Les autres effets indésirables sont quelques cas d'anémie et d'insomnie.

La pénicilline G est de moins en moins utilisée. Elle est supplantée par l'amoxicilline car elle offre un profil pharmacocinétique plus avantageux.

5.a.ii Aminopénicilline (pénicilline A)

La pénicilline A est active sur *Borrelia*. C'est le premier antibiotique utilisé à l'hôpital comme en ville. Il possède une très bonne tolérance, une très bonne efficacité et est peu onéreux. Cependant, l'amoxicilline, très utilisée, entraîne 15% d'effets indésirables à type d'allergie. Elle possède une bonne absorption *per os* (70%). Son élimination est urinaire. Elle passe aisément la barrière hémato-encéphalique. L'utilisation concomitante de probénécide permet d'obtenir une forme retard. En effet, le probénécide inhibe l'élimination tubulaire rénale de l'amoxicilline. Les principaux effets indésirables restent l'allergie ainsi que des troubles digestifs. L'utilisation de l'amoxicilline est contre-indiquée avec l'allopurinol et lors de la mononucléose infectieuse à cause du risque de rash cutané important. La posologie de l'amoxicilline devra être adaptée en fonction de la clairance à la créatinine chez le patient insuffisant rénal. Par ailleurs, la posologie utilisée est généralement de 50 mg/kg/jour jusqu'à 200 mg/kg/jour.

Ces pénicillines (pénicilline A et G) peuvent être utilisées durant l'allaitement et la grossesse.

5.a.iii Céphalosporines

Dans la maladie de Lyme, les céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} générations sont utilisées. Elles sont dérivées de l'acide 7 amino-céphalosporanique. Elles possèdent une meilleure stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases des bacilles à Gram négatif. Cependant, « l'activité anti-Gram positif » est moins efficace que pour les pénicillines.

Ces molécules sont stables en milieu acide. Il serait donc possible de les utiliser par voie orale, mais elles possèdent une faible biodisponibilité. Leur diffusion tissulaire est large. La diffusion des céphalosporines de troisième génération (C3G) dans le LCR est bonne. Elles sont éliminées par voie urinaire sous forme active. Seule la ceftriaxone a une élimination mixte. Leur temps de demi-vie est généralement court (1 à 2 heures) sauf pour la ceftriaxone (8 heures). Elles sont utilisables pendant la grossesse et l'allaitement. Les effets indésirables sont des réactions d'hypersensibilité (c'est un effet de classe avec 10% de réactions croisées avec toutes les bêta-lactamines), des troubles digestifs. Il existe quelques rares cas d'hépatotoxicité (pseudo-lithiases) avec la ceftriaxone.

5.b. Cyclines

Parmi les cyclines, la doxycycline est la principale molécule utilisée dans le traitement de la maladie de Lyme. C'est un antibiotique bactériostatique.

Afin de réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage, il est recommandé d'administrer de manière concomitante une quantité suffisante de liquide (100 ml ou un demi-verre) avec le comprimé. Il faut attendre environ 30 min après la prise du médicament, avant de se coucher. Il est possible d'ingérer de la nourriture avec le comprimé sans que cela n'altère l'absorption du médicament. En effet, l'absorption de la doxycycline n'est pas modifiée par l'alimentation. La doxycycline est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement. En raison de son tropisme pour les bourgeons dentaires et les tissus osseux (formation d'un complexe calcique stable dans tout tissu osseux en voie de formation), elle n'est pas utilisable chez l'enfant de moins de 8 ans. Elle est aussi contre-indiquée chez les individus présentant une pathologie liée à une obstruction de l'œsophage. Les effets indésirables rapportés sont des troubles digestifs, notamment une ulcération œsophagienne. Quelques cas de colite pseudo-membraneuse ont été observés. Il peut également survenir une prolifération de micro-organismes fongiques, notamment des levures de type *Candida*. De rares cas de dysfonction hépatique ont été signalés, imputables à l'administration orale et parentérale de doxycycline. Il existe également un fort risque de photosensibilité suite à l'administration de doxycycline. Ce risque est plus élevé chez des personnes suivant un traitement à long terme. Cette photosensibilité entraîne des réactions épidermiques excessives aux rayons solaires. Dès les premiers signes d'érythème, le traitement doit être arrêté. Un allongement du taux de prothrombine a été signalé chez certains patients traité par doxycycline et warfarine. Il est parfois nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant coumarinique.

Concernant les interactions médicamenteuses, il est nécessaire de ne pas associer les cyclines avec les bêta-lactamines. En effet, les antibiotiques bactériostatiques (comme la doxycycline) sont susceptibles d'entraver l'action bactéricide des bêta-lactames.

L'efficacité d'un traitement contraceptif par oestroprogestatifs peut être réduite en association avec la doxycycline. Les anti-acides contenant de l'aluminium, du calcium, du magnésium ou d'autres médicaments contenant ces cations, ainsi que les médicaments contenant du fer sont susceptibles de diminuer l'efficacité du traitement par cycline par complexation. Il est important de décaler la prise de ces médicaments d'au moins 2 heures afin d'éviter toute interaction.

Après absorption, la doxycycline est résorbée de façon quasi complète. Elle n'est pas influencée de manière significative par l'ingestion de nourriture. La liaison de la doxycycline aux protéines sériques est réversible. Elle est bien distribuée dans les tissus mais peu dans le liquide céphalorachidien. Elle est peu métabolisée dans l'organisme. La doxycycline est excrétée par le rein (filtration glomérulaire) et par voie biliaire.

5.c. Macrolides

Les macrolides sont utilisés en cas d'allergie aux pénicillines. Ils sont peu onéreux, peu toxiques et bien connus.

Ce sont des hétérosides constitués d'un macrocycle lactonique (14, 15 ou 16 sommets) substitué par un ou plusieurs sucres, dont l'un est aminé. Ils inhibent la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 50S au niveau du site P du ribosome bactérien. Ils possèdent également un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire. Ils sont caractérisés par un effet « post-antibiotique » et ils potentialisent le pouvoir bactéricide des polynucléaires neutrophiles. Contrairement aux pénicillines, ils sont bactériostatiques. Leur spectre est orienté vers les bactéries à Gram positif et les pathogènes intracellulaires. Ils pénètrent difficilement la membrane des bactéries à Gram négatif.

Concernant la cinétique, l'absorption est variable (même si elle reste meilleure à distance des repas). Ce sont des molécules basiques et lipophiles qui possèdent un volume de distribution élevé, une distribution tissulaire et intracellulaire excellente (sauf dans le LCR). Ils sont métabolisés en métabolites inactifs par le cytochrome 3A4 dont ils sont inhibiteurs. La voie d'excrétion est principalement la voie biliaire, excepté pour la clarithromycine qui est éliminée par voie rénale.

L'azithromycine et la clarithromycine sont des macrolides vrais. L'azithromycine possède une demi-vie longue (environ 40 heures). Par conséquent à l'arrêt du médicament, celui-ci reste encore efficace 3 jours durant. Les macrolides sont utilisés en 3^{ème} intention ou lorsque le patient présente des contre-indications ou allergie aux cyclines et les effets indésirables décrits sont l'hypersensibilité (avec manifestations cutanées allant d'un simple urticaire au syndrome de Stevens-Johnson ou Lyell dans de très rares cas), des troubles digestifs, mais aussi une certaine hépatotoxicité. Il convient ainsi d'être vigilant chez les patients insuffisants hépatiques. Cependant, la plupart des molécules sont inhibitrices enzymatiques. De nombreuses interactions médicamenteuses sont notées (théophylline, dérivés de l'ergot de seigle, statines,

pimozide, bromocriptine, etc). En effet, une potentialisation importante de l'effet de ces molécules peut survenir. Il est indispensable de prendre en compte ces interactions lors de la mise en place du traitement.

VIII) MALADIE DE LYME ET

ACTUALITES

La maladie de Lyme peut ainsi être parfois très compliquée à diagnostiquer. Même si la plupart du temps un érythème migrant apparaît et fait office de manifestation pathognomonique de la maladie, l'infection peut parfois prendre des mois à se révéler. L'extrême diversité des symptômes de la maladie la rend très difficile à appréhender surtout dans ces phases tardives. Cette maladie agite le monde scientifique et politique. Dans cette partie, nous dresserons l'histoire des faits relatés dans les médias portant sur la maladie de Lyme.

En effet, en Alsace deux Pharmaciens, Madame Viviane Schaller et Monsieur Bernard Christophe, en rupture avec les « canons » de la médecine se sont retrouvés devant le tribunal correctionnel de Strasbourg le 24 septembre 2013 pour escroquerie et exercice illégal de la profession de Pharmacien (France P., 2014).

Il y a plus de quatre ans, la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) a porté plainte contre le Laboratoire Schaller. Selon elle, Madame Viviane Schaller aurait « gonflé » les recettes de son laboratoire de Biologie Médicale et aurait creusé le « trou » de la sécurité sociale à hauteur de 218 000 euros. Elle aurait notamment pratiqué pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme, les deux tests de détection de manière systématique (Horvat B., 2014), les tests de type ELISA et Western-Blot au lieu de suivre le protocole vu précédemment stipulant de n'effectuer le second test qu'en cas d'un résultat positif ou douteux du premier. Cependant, pour Madame Viviane Schaller, 69 ans, le test ELISA des Laboratoires Biomérieux (groupe Sanofi) ne serait pas fiable (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). Selon elle, se baser sur un résultat négatif d'ELISA pour éviter de soigner la borréliose de Lyme serait risqué, d'autant plus que la mise en place d'un traitement de manière rapide est recommandée sous peine de complications. La tentative de dialogue est rapidement arrêtée entre Madame Viviane Schaller, la CPAM et l'Agence Régionale de Santé (ARS) qui décide de fermer le Laboratoire en février de 2012 pour « non respect des bonnes pratiques de santé » (France P., 2014). Le Pharmacien Biologiste ne peut s'opposer à cette loi et doit fermer et revendre son Laboratoire.

En effet, en 2006, Madame Viviane Schaller déclare mettre en œuvre des recherches

pour expliquer pourquoi l'on observe des patients présentant cliniquement des symptômes de la maladie de Lyme mais étant négatifs sur le plan sérologique. En 2007, après la 16^{ème} Conférence de Consensus en Thérapie Anti-Infectieuse, Madame Viviane Schaller décide de modifier les protocoles de test puisqu'elle estime que les méthodes diagnostiques proposées présentent une faille (France P., 2014). En résumé, elle réalise systématiquement les deux tests ELISA et Western Blot et les fait rembourser par la Sécurité Sociale. Afin de rendre systématiquement un test de confirmation, Madame Viviane Schaller aurait abaissé le seuil de positivité du test ELISA pour le rendre positif ou douteux (avec un taux supérieur de 87% à la moyenne des autres Laboratoires de Biologie Médicale selon l'accusation) (France P., 2014). D'après le Professeur Jaulhac, le pourcentage de tests Western Blot positifs alors que l'ELISA est négatif est proche de 0. Il n'y a donc aucune raison d'effectuer ces 2 tests de manière systématique selon lui (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). Cependant, le Professeur Jaulhac a ensuite admis avoir des conflits d'intérêt pour ce qui concerne la validation du test du Laboratoire Biomérieux (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). Les patients convaincus d'avoir contracté la borréliose de Lyme, mais déclarés séronégatifs partout en France, se sont ainsi rendus dans le laboratoire privé de Madame Viviane Schaller. En 2012, Madame Viviane Schaller s'est retrouvée à réaliser un tiers des sérologies de France. Le Laboratoire a effectué le diagnostic de 12 à 15 000 patients par an dont une partie aurait été recommandée par Monsieur Bernard Christophe, Docteur en Pharmacie mais non inscrit à l'Ordre des Pharmaciens et prescrivant le Tic Tox depuis une quinzaine d'années. En 2010, la CPAM découvre l'irrégularité et décide de porter plainte en estimant à 192 000 euros les préjudices subis. En 2011, Madame Viviane Schaller explique avoir pris contact avec le Centre National de Référence à Strasbourg pour le convaincre de changer le protocole. Madame Viviane Schaller indique également que les Laboratoire Biomérieux ont ajouté deux souches au test ELISA : l'une de *Borrelia afzelii*, et l'autre *Borrelia garinii*, en plus de la souche de *Borrelia burgdorferi* mais elle estime que l'ajout de ces souches ne rend toujours pas le test fiable (France P., 2014). L'Agence Régionale de Santé (ARS) prit la décision de fermer ce Laboratoire en 2012. Celui-ci fut ensuite racheté et ouvert sous le nom de Laboratoire du Parc. Madame Viviane Schaller y travaillait comme associée minoritaire. La première audience a lieu le 18 septembre 2012. Un complément d'information a lieu le 15 mai 2013. Ce complément d'information est repoussé successivement 2 fois pour aboutir au 24 septembre 2014.

Lors de son procès, Madame Viviane Schaller espérait être libérée des charges d'escroquerie, elle espérait aussi que la fiabilité du test ELISA soit mise en doute et ainsi

toute la procédure de détection de la borréliose de Lyme (France P., 2014).

Monsieur Bernard Christophe, quant à lui, est également accusé d'avoir adressé des patients auprès de Madame Viviane Schaller, ce qui fait de lui un complice sous le chef d'accusation d'escroquerie.

Monsieur Bernard Christophe est à l'origine du Tic Tox, un traitement à usage externe à base d'huiles essentielles à appliquer sur une piqûre de tique. A la base, ce traitement était destiné à des animaux. Cependant, au fur et à mesure du temps, certains se sont rendus compte qu'un usage interne (absorption d'un certain nombre de gouttes diluées) apportait un effet bénéfique. Le Tic Tox voit son utilisation s'étendre à des personnes risquant un contact avec des tiques (chasseurs, garde-forestiers). L'ANSM de son côté, assimile le Tic Tox à un médicament (France P., 2004). Bernard Christophe était donc devenu « hors la loi » commercialisant ainsi son produit sans aucune étude préalable. Il faut ainsi déterminer si le Tic Tox a été commercialisé en tant que médicament (un médicament par présentation, s'opposant au médicament par fonction), le faisant ainsi passer sous le coup de la loi et pouvant ainsi être retiré du marché. Par ailleurs, aucune plainte ni intoxication n'a été déposée contre ce complexe d'huiles essentielles (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). Ainsi, pour la défense de Monsieur Bernard Christophe, l'ANSM n'aurait pas eu à interdire sa consommation, d'autant plus qu'en Allemagne, il est possible de se le procurer. Selon le « Droit communautaire », ce qui est vendu en Allemagne doit l'être en France, avançait l'avocate du Pharmacien (Grand d'Esnon P., 2014).

Le 13 novembre 2014, le verdict tombe, Madame Viviane Schaller est condamnée à 9 mois d'emprisonnement avec sursis et devra verser 280 820 euros à la CPAM au titre de dommages et intérêts et 4 000 euros pour les frais de justice. Bernard Christophe est condamné à neuf mois de prison pour exercice illégal de la Profession de Pharmacien. Il devra verser 10 000 euros à l'Ordre National des Pharmaciens au titre des dommages et intérêts et 3 000 euros pour les frais de justice (France P., 2014).

Les condamnés ont fait appel. Le prochain procès est prévu en novembre 2015.

Par ailleurs, pour Monsieur Bernard Christophe, l'hypothèse sur laquelle est fondée la prise en charge de la borréliose de Lyme préconisée par la Conférence de Consensus en Thérapie Anti-Infectieuse serait totalement erronée.

Beaucoup d'hypothèses sont lancées autour de cette maladie, notamment la transmission par voie sanguine, sexuelle, transplacentaire, allaitement mais aussi la transmission de la maladie par l'alimentation (par les laitages ou viandes à type de gibiers insuffisamment cuits) (Ducoeurjoly P., 2012). Cependant ces hypothèses n'ont

jamais été confirmées dans les études médicales effectuées à ce sujet.

Le débat fait rage également dans le Collège des Infectiologues. Le Professeur Kieffer déclare que la maladie de Lyme est une maladie psychologique et psychiatrique entraînant des douleurs que les malades ressentiraient (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). Il explique ainsi que la maladie de Lyme est connue et se traite facilement, qu'une fois l'antibiothérapie effectuée correctement, il n'est pas utile de devoir la réitérer. Il soulève également le problème de l'observance des patients. Le Professeur Perronne ne semble pas partager cette vision des choses. Pour lui, en effet, la plupart des individus atteints de la maladie se traitent bien et les patients guérissent mais il reste une part des individus atteints de séquelles à type de douleur et dont le traitement reste très compliqué (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). Un débat est soulevé à distance entre les différents praticiens, confirmant le climat délétère autour de cette maladie. Les problèmes surviennent avec la chronicité. Les praticiens tentés de traiter la maladie de Lyme « chronique » reçoivent un signalement de la part des organismes de santé (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). En effet, ils mettent en place des traitements longs et coûteux pour la Sécurité Sociale et ces traitements ne sont pas en adéquation avec le consensus de 2006. Ces Praticiens essaient de démontrer que ce consensus est obsolète. Un bon nombre de patients en phase chronique se trouvent démunis voire accusés de « simulation ».

Le Professeur Perronne affirmerait également que les traitements préconisés par consensus pourraient être insuffisants dans certains cas. Il dirait également que lorsque des projets de financements de recherche sur le « Lyme » sont déposés, ils sont systématiquement refusés (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015). L'industrie pharmaceutique serait accusée par certains de vendre les médicaments correspondants aux maladies que peuvent imiter la borréliose de Lyme et ces Laboratoires s'enrichiraient. Pour le Professeur Perronne, les industriels seraient réticents à investir dans le traitement de cette maladie car le monde médical est en désaccord sur le sujet. De plus, le retour rapide sur investissement ne serait pas rapidement assuré pour l'industriel (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015).

Au niveau mondial, et notamment aux Etats Unis, les Médecins sont protégés s'ils traitent la maladie de Lyme « chronique ». La maladie de Lyme aux Etats-Unis est considérée comme un problème de santé publique et économique. Ainsi, certains états ont fait voter une loi pour la prise en charge de la maladie et le financement de la recherche. Des personnalités comme Ben Stiller, Alec Godwin ou encore Avril Lavigne sont atteints de la maladie de Lyme. Leur notoriété et leurs témoignages ont notamment

sensibilisé les autorités des Etats-Unis concernant leurs différents symptômes. En France, la situation reste stagnante. Une commission a récemment statué sur le sujet, dont le rapport ne serait pas encore rendu publique. Les recommandations issues de la Conférence de Consensus de 2006 pourraient être remises en cause, mais pour le moment la maladie est toujours considérée comme rare (Nicolas B., Nicolas B., Perrin C., 2015).

CONCLUSION

Deux conceptions de la maladie de Lyme s'affrontent. D'un côté, elle peut être définie par des symptômes précis et détectables avec certitude par sérologie. Alors, elle peut se traiter efficacement en deux à quatre semaines d'antibiothérapie. Le « syndrome post-Lyme » ne serait pas relié à un reste d'infection mais serait une manifestation des douleurs quotidiennes ou serait lié à des troubles psychologiques.

De l'autre côté, cette maladie pourrait être beaucoup plus complexe.

Mais les analyses ne sont plus fiables du fait de l'abondance des causes. Par conséquent, la clinique reste l'élément principal pour le diagnostic. Cette maladie nécessiterait des traitements longs et intensifs jusqu'à disparition totale de tous les symptômes. Quant au syndrome « post-Lyme », il serait une réelle infection devenue chronique et soignable avec des traitements de longue durée. Cependant, les soignants acquis à cette version des choses, souvent qualifiés d'« anti-scientifiques », de « charlatans », peuvent être notamment soumis à des interdictions d'exercice, des poursuites en justice.

Différentes polémiques se font jour du fait des différentes affirmations allant à l'encontre des conceptions et principes établis en Médecine depuis plusieurs siècles.

La maladie de Lyme est une zoonose multiforme révélant que les espèces vivantes interagissent de façon complexe et variable. Maladie dite « naturelle », elle montre les limites d'une Médecine standardisée, statistique, moins tournée vers les sciences naturelles que les sciences exactes. La majorité de la population possède une image de la maladie de Lyme basée sur les études cliniques, d'une infection simple à détecter, à guérir et généralement bénigne. D'autres scientifiques, proposent une image cachée d'une maladie systémique, capricieuse, individuelle, une maladie à traiter au cas par cas. Cette vision est généralement partagée par les patients souvent rejetés par le système traditionnel. Ces Médecins sont souvent incompris par leurs collègues.

Dans un monde où l'environnement et les modes de vie ont changé, ce sont deux visions de la Médecine qui s'affrontent. A ce jour, la « guerre du Lyme » est bien réelle.

Existera-t-il un compromis entre ces deux théories ?

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Assous M.V. 2007. Méthodes du diagnostic biologique au cours des différentes manifestations de la borréliose de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:487-495
- 2) Begon E. 2007. Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:422-433
- 3) Behera AK, Thorpe CM, Kidder JM, *et al.*, 2004. *Borrelia burgdorferi* induced expression of matrix metalloproteinases from human chondrocytes requires mitogen activated protein kinase and janus kinase signal transducer and activator of transcription signaling pathways. *Infect Immun.* 72:2864-2871
- 4) Blanc F. 2007. Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:437-445
- 5) Bodaghi. B. 2007. Manifestations oculaires de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:518-522
- 6) Boulanger N, Lipsker D. 2015. Protection contre les piqûres de tiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 142:245-251
- 7) Christmann D. 2007. Borréliose de Lyme : quel est le suivi nécessaire après le traitement. *Med Mal Inf.* 37 : 357-359
- 8) Coburn J, Leong J, Chaconas G. 2013. Illuminating the roles of the *Borrelia burgdorferi* adhesins. *Trends Microbiol.* 21:372-379
- 9) Gern L. 2009. Life Cycle of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and transmission to human. *In: Currents problems in dermatology.* Lipskers D, Jaulhac B, editors. Edition Karger, Strasbourg, France. 37:18-31

- 10) Gray J.S, Dautel H, Kahl O *et al.*, 2009. Effects of climate change on ticks and tick borne diseases in Europe. *J Infect Dis.* 2009:1-12
- 11) Guerau-de-Arellano M, Huber BT. 2005. Chemokines and Toll-like receptors in Lyme disease pathogenesis. *Trend Mol Med.*11:114-120
- 12) Hansmann Y. 2007. Le traitement des phases secondaires et tertiaires de la borréliose de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:479-486
- 13) Hansmann Y. 2009. Treatment and prevention of Lyme disease. *In: Currents problems in dermatology.* Lipsker D, Jaulhac B, editors. Edition Karger, Strasbourg, France. 37:11-29
- 14) Howius JW, Levi M, Fikrig E. 2008. Salivating for knowledge: potential pharmacological agents in tick saliva. *PLoS Med.* 5:1-8
- 15) Hubálek Z. 2009. Epidemiology of Lyme borreliosis. *In: Currents problems in dermatology.* Lipsker D, Jaulhac B, editors. Edition Karger, Strasbourg, France. 37:31-50
- 16) Jaulhac B, Koebel C, De Martino S. 2011. Le point sur le diagnostic de la maladie de Lyme. *Revue Francophone des Laboratoires.* 429 bis : 42-43
- 17) Kempf F, De Meeûs Thierry, Vaumourin E *et al.*, 2011. Host races in *Ixodes ricinus*, the European vector of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol.* 11:2043-2048
- 18) Klempner MS, Noring R, Epstein MP, *et al.*, 1995. Binding of human plasminogen and urokinase type plasminogen activator to the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis.* 171:1258-1265
- 19) Klompen JSH, William C, Black I *et al.*, 2005. Systematics and biogeography of hard ticks, a total evidence approach. *Cladistics.* 16:79-102
- 20) Krause PJ, Narasimhan, Wormser Gp *et al.*, 2013. Human *Borrelia miyamotoi* infection in United States. *N Engl J Med.* 368:291-293

- 21) Lamaison D. 2007. Atteinte cardiaque dans la maladie de Lyme. *Med mal Inf.* 37:511-516
- 22) Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, *et al.*, 1995. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol.* 35:113-117
- 23) Letrilliart L. 2004. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect.* 133:935-942
- 24) Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, *et al.*, 2002. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med.* 195:415-422
- 25) Lima CM, Zeidner NS, Beard CB, *et al.*, 2005. Differential infectivity of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* derived from *Ixodes Scapularis* salivary glands and midgut. *J Med Entomol.* 9:978-986
- 26) Lipsker D, Jaulhac B. 2009. Lyme borreliosis: biological and clinical manifestations aspects. *Curr Prob Dermatol.* 37:51-110
- 27) Lipsker D. 2007. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Inf.* 37: 540-547
- 28) Marchal C, Schramm F, Kern A, *et al.* 2011. Antialarmin effect of tick saliva during the transmission of Lyme disease. *Infect Immunol.* 79:774-785
- 29) Miklossy J, Kasas S, Zurn A-D *et al.*, 2008. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflamm.* 5:1-40
- 30) Mohseni Zadeh M. 2007. Traitement et suivi des phases secondaire et tertiaire de la borréliose de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:368-380
- 31) Monsel G, Canestri A, Caumes E., 2007. Antibiothérapie de la phase primaire de la borréliose de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:463-472

- 32)Mülleger RR, Glatz M. 2008. Skin manifestations of Lyme borreliosis : diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 9:355-368
- 33)Paul U, Yang X, Chen M, *et al.*, 2004. Osp C facilitates *Borrelia burgdorferi* invasion of *Ixodes Scapularis* salivary glands. *J Clin Invest.* 113:220-230
- 34)Paul U, Li X, Wang T, *et al.*, 2004. TROSPA, an *Ixodes scapularis* receptor for *Borrelia burgdorferi*. *Cell.* 119:457-468
- 35)Perronne C. 2014. Lyme and associated tick-borne diseases : global challenges in the context of a public health threat. *Front Cell Microbiol.* 4:1-6
- 36)Puéchal X. 2007. Les traitements non antibiotiques de la borréliose de Lyme. *Med Mal Inf.* 37:473-478
- 37)Ramamoorthi N, Anguita J, Hovius JW, *et al.*, 2002. Salp15, an *Ixodes scapularis* salivary protein, inhibits CD4 T cell activation. *Immunity.* 16 :849-859
- 38)Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, *et al.*, 2005. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Infect Dis Clinics North Am.* 22:217-234
- 39)Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, *et al.*, 2005. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature* : 436:573-577
- 40)Schramm F, Grillon A, De Martino S, *et al.*, 2013. La borréliose de Lyme. *Revue Francophone des Laboratoires.* 457 : 37-48
- 41)Schwan TG, Piesman J, 2000. Temporal changes in outer surface protein A and C of the Lyme disease-associated spirochete, *Borrelia Burgdorferi*, during the chain of infection in ticks and mice. *J Clin Microbiol.* 38:382-388
- 42)Schutzer S, Fraser-Liggett C, Casjens RS *et al.* 2011. Whole genome sequences of thirteen isolates of *Borrelia burgdorferi*. *J. Bacteriol.* 193:1018-102

- 43) Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). 2007. 16e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Borréliose de Lyme : Démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Version longue. Med Mal Inf. 37:153-174
- 44) Stewart PE, Byram R, Grimm D, *et al.*, 2005. The plasmids of *Borrelia Burgdorferi* : essential genetics elements of a pathogen. J. Bacteriol. 185:3202-3209
- 45) Strle F, Stanek G. 2009. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *In: Currents problems in dermatology.* Lipsker D, Jaulhac B, editors. Edition Karger, Strasbourg, France. 37: 51-110
- 46) Takayama K, Rothenberg RJ, Barbour AG. 1987. Absence of lipopolysaccharide in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun. 55:2311-2313
- 47) Vandenesch A, Turbelin C, Jaulhac B, *et al.*, 2014. Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. Euro Surveill. 19:1-8
- 48) Whitmire WM, Garon, 1993. Specific and non specific responses of murine B cells to membrane blebs of *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun. 61:1460-1467

REFERENCES ELECTRONIQUES

- 1) Centre National des *Borrelia*. Rapport annuel d'activités, année 2010. <https://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004j-0ei/ra-cnr-borrelia-2010.pdf>. Publié le 01/01/2012. Mis à jour le 15/03/2015. Consulté le 26/08/2015

- 2) Fontenille D., Jourdain F., Leger E., *et al.* Note relative à la distribution d'*Ixodes ricinus* en France ainsi qu'aux principaux facteurs susceptibles d'impacter la distribution et l'abondance de l'espèce en France métropolitaine. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/2013_distribution_ixodes_ricinus.pdf. Publié le 30/04/2013. Mis à jour le 30/04/2013. Consulté le 25/02/2015

- 3) Institut national de veille sanitaire. INSEE. Borréliose de Lyme. <http://www.invs.sante.fr/Dossiersthematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>. Publié le 16/09/2013. Mis à jour le 17/09/2013. Consulté le 23/02/2015

- 4) Lindgren E, Jaeson TG. 2006. Lyme Borreliosis in Europe: influence of climate and climate change. *Epidemiology, ecology and adaptation measures*. World Health Organization. 31-35. Publié en 2006. Mis à jour en 2006. Consulté le 25/06/2015

- 5) Ministère des Affaires Sociales de la Santé et des Droits des Femmes. La maladie de Lyme : <http://www.sante.gouv.fr/maladie-de-lyme.html>. Publié le 4/12/2014. Mis à jour le 04/12/2014. Consulté le 23/02/2015

- 6) Nicolas B(Bernard)., Nicolas B(Benjamin)., Perrin C. Spécial Investigations. Lyme : l'épidémie invisible. <http://www.canalplus.fr/c-infos-documentaires/pid3357-c-special-investigation.html?vid=1151316>. Publié le 27/10/2014. Mis à jour le 27/10/2014. Consulté le 29/06/2015

- 7) Grand D'Esnon P. <http://rue89.nouvelobs.com/2011/04/24/en-france-la-maladie-de-lyme-souffre-de-deni-medical-201013>. Publié le 24/04/2011. Mis à jour le 26/04/2011 à 09h49. Consulté le 29/06/2015
- 8) France P. www.rue89strasbourg.com/index.php/2014/09/24/societe/proces-traitement-maladie-lyme-lumieres-deni/. Publié le 24/09/2014. Mis à jour le 24/09/2014. Consulté le 29/06/2015
- 9) France P. <http://www.rue89strasbourg.com/index.php/2014/09/23/societe/strasbourg-le-proces-du-traitement-de-la-maladie-de-lyme/>. Publié le 23/09/2014. Mis à jour le 24/09/2014. Consulté le 29/06/2015
- 10) France P. <http://www.rue89strasbourg.com/index.php/2014/11/13/breve/traitement-de-la-maladie-de-lyme-viviane-schaller-bernard-christophe-condamnes/>. Publié le 13/11/2014. Mis à jour le 13/11/2014. Consulté le 29/06/2015
- 11) Horvat B. <http://www.20minutes.fr/france/1480130-20141113-polemique-maladie-lyme-prison-sursis-deux-lanceurs-alerte>. Publié le 13/11/2014. Mis à jour le 13/11/2014. Consulté le 18/08/2015
- 12) Ducoeurjoly P. <http://www.ouvertures.net/pr-christian-perronne-l%C2%B4interdiction-du-tic-tox-intervient-dans-un-contexte-polemique/>. Publié le 02/03/2012. Mis à jour le 02/03/2012. Consulté le 20/07/2015



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LEVONG Fabien

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 24 09 2015 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : BEHRA Prénom : Josette

Favorable sous réserve des corrections à apporter
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 3 août 2015
Signature: J. Behra

Avis du Président de Jury

Nom : B.E.H.R.A. Prénom : Josette

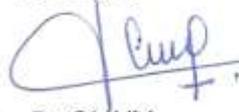
Favorable sous réserve des conclusions à apporter
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 3 août 2015
Signature: J. Behra

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable
 Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : LELONG

Prénom : Fabien

Titre de la Thèse : Le point sur la maladie de Lyme en 2014-2015

Thèse : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie –Université de Lille 2 – 2015

Mots-clés : maladie de Lyme, spirochètes, *Borrelia*, érythème migrant, *Ixodes*

Résumé :

La maladie de Lyme (du nom du lieu où la maladie a été identifiée aux USA) est une infection bactérienne due à *Borrelia burgdorferi*. L'homme est l'hôte accidentel d'une infection survenant chez les animaux réservoirs (rongeurs, oiseaux, lézards) et transmise par les tiques (*Ixodes*). L'incidence de la maladie en France est de 42 cas pour 100 000 habitants. Les manifestations cliniques se déroulent en trois stades. Le stade primaire survient de trois jours à un mois après la morsure de tique infectante, généralement notée par le patient et est caractérisée par l'érythème migrant, lésion cutanée typique et de localisation variable au cours du temps. Le stade secondaire est marqué par une dissémination hématogène vers le système nerveux (paralysie faciale, encéphalite...), les articulations, la peau, le cœur ou l'œil; le stade tertiaire, chronique, est marqué par des manifestations articulaires, neurologiques ou cutanées. Le diagnostic repose sur le tableau clinique au stade primaire, ou sur la mise en évidence de *Borrelia burgdorferi* par culture, par PCR (amplification en chaîne par polymérase), ou encore sur l'ascension du taux des anticorps après la phase primaire. Le traitement antibiotique (amoxicilline, cycline) est d'autant plus actif qu'il est administré précocement. La prévention repose sur la lutte contre les tiques et la protection individuelle contre la morsure des tiques lors de séjours en zone particulièrement à risque. La maladie de Lyme est au cœur d'un débat scientifique et politique du fait de deux versions de la Médecine qui s'opposent. Dans cette Thèse, Nous nous proposons d'effectuer un bilan sur la maladie de Lyme aujourd'hui.

Membres du Jury :

Président : Madame le Docteur Josette Behra, Maître de Conférences en Bactériologie de l'Université de Lille 2

Assesseur : Madame le Docteur Elisabeth Singer, Maître de Conférences en Bactériologie de l'Université de Lille 2

Membre Extérieur : Madame le Docteur Anne-Cécile Hochart, Praticien Hospitalier, Biologiste Médicale au Centre Hospitalier d'Armentières