

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

MALADIE DE LYME :
**Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention chez l'Homme de cette
pathologie au cœur de l'actualité.**

**Soutenu publiquement le 30 Novembre 2018
Par Marine DILLIES**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur ALIOUAT El Moukthar
Professeur de Parasitologie de l'université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur SINGER Elisabeth
Maître de conférences en Bactériologie de l'université de Lille

Membres extérieurs :

Madame le Docteur Tiphanie RICHART
Pharmacien adjoint, Pharmacie Les Serres à Wasquehal
Madame le Docteur Elodie DHALLUIN
Pharmacien adjoint, Pharmacie Brié à Valenciennes



Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

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	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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

Au Professeur El Moukhtar ALIOUAT,
Professeur de Parasitologie de l'Université de Lille,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, et l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Elisabeth SINGER,
Maître de Conférences en Bactériologie à l'Université de Lille,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer et me guider dans la rédaction de cette thèse. Merci pour votre gentillesse, votre patience et vos encouragements tout au long de ce travail. Vos judicieux conseils ont contribué à alimenter ma réflexion. Soyez assurée de ma considération et de ma respectueuse sympathie.

A Tiphanie,
Docteur en Pharmacie,

Je tiens à te remercier tout d'abord pour tout ce que tu m'as apporté depuis le début de mes études. Tu m'as appris énormément au cours de mes stages, et soutenue jusqu'au bout.

Merci également pour ton amitié, et pour les moments passés ensemble au travail comme en dehors. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Elodie,
Docteur en Pharmacie,

Je te remercie d'être là jusqu'au bout et d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci pour ta présence au quotidien depuis le début de cette aventure, et surtout tout au long des études. Tu as toujours su me remotiver quand j'en avais besoin. Tu comptes énormément pour moi, ton amitié m'est très précieuse. Merci pour tous ces moments passés ensemble.

A mes parents,

Merci pour m'avoir soutenue depuis toujours dans mon cursus, encouragée et aidée. Vous m'avez donné toutes les chances pour réussir. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises. Merci pour tout, je vous aime.

A mon frère Alexandre,

Tu es mon modèle depuis notre enfance, ta détermination et ton engagement dans ton travail a été une source d'inspiration pour moi. Merci pour tout ton amour et ton soutien. Notre complicité est indispensable pour moi.

A Pascal, Isabelle, et Louise,

Merci pour votre soutien sans faille depuis le début de cette aventure. Vos conseils m'ont toujours été d'une aide précieuse. Merci pour votre présence. Vous comptez énormément.

A ma famille,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue jusqu'au bout. Tous ces moments partagés en famille sont très importants pour moi.

A Faustine, Sandra, et Matthieu,

Vous trois qui me connaissez depuis si longtemps, je vous remercie pour votre soutien et votre amour. Merci pour les relectures que vous avez apportés à mon travail. Notre amitié est une force pour moi.

A mes amis,

Merci à mes deux petits groupes de fac qui m'ont apporté beaucoup de moments de joie au cours de ces années. Rien n'aurait été pareil sans vous. Merci également à tous mes amis qui ont toujours été là pour partager de bons moments.

A Monsieur et Madame Bertoux,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer durant les stages. Vos enseignements m'ont été très précieux et m'ont permis de réussir.

A Virginie et Marc,

Merci de m'avoir donné ma chance et d'avoir cru en moi. J'ai énormément de chance de travailler à vos côtés et surtout dans un environnement de travail aussi agréable. Votre amitié m'est précieuse.

A Madame Lecointe,

Merci pour vos enseignement durant mes études. Vous m'avez permis de me perfectionner au comptoir durant mes études. Merci pour votre soutien et votre confiance. Travailler à vos côtés est un réel plaisir.

A Margot et John,

Merci à vous, mes deux collègues et surtout amis de la pharmacie de la Potennerie. Merci pour m'avoir fait autant rire au cours de ces années, et pour m'avoir soutenue jusqu'à la thèse.

SOMMAIRE :

Liste des abréviations	1
Liste des figures	2
Liste des tableaux.....	3
INTRODUCTION	5
PARTIE 1 - LA MALADIE DE LYME	7
A. La bactérie responsable : une bactérie du complexe <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	
1. Classification et historique	7
2. Caractéristiques.....	8
a) Caractéristiques structurales	8
b) Caractéristiques génétiques	9
3. Les mécanismes d'adaptation du germe à son environnement	9
a) Les protéines de surface	9
i. OspA et OspB : persistance au sein de la tique	10
ii. OspC : transmission de la tique au mammifère	10
b) Activation de la voie de régulation RpoN-RpoS pendant le cycle de vie enzootique de <i>Borrelia burgdorferi</i> pour réguler l'expression protéique	11
c) Le système protéique VisE	11
d) Récapitulatif de l'adaptation de <i>Borrelia burgdorferi</i> au cours de son cycle	12
4. Les hôtes et réservoirs	12
B. Le vecteur principal de la bactérie : la tique	13
1. Classification.....	13
2. Caractéristiques morphologiques	13
3. Cycle.....	14
4. Habitat et activités saisonnières	14
5. D'autres vecteurs de la maladie.....	15
C. Transmission de <i>Borrelia burgdorferi</i> à l'hôte et infection chez l'homme.	15
D. Cycle infectieux de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	16
E. Epidémiologie	17
1. Chez l'homme.....	17
a) Niveau européen	17
b) En France	17
c) Risque de Lyme après piqûre de tique : (sur la base de données nationales du Maryland USA).....	18
2. Chez les animaux domestiques et sauvages	18
3. Facteurs environnementaux	19
F. Infection de l'Homme	20
1. Manifestations cliniques.....	20
a) Phase précoce localisée : l'érythème migrant	20
b) Phase précoce disséminée	21
i. Les manifestations cutanées	22
ii. Les manifestations neurologiques	22
iii. Les manifestations rhumatismales.....	23
iv. Les manifestations ophtalmiques.....	23
v. Les manifestations cardiaques.....	23
c) Phase tardive disséminée.....	23
i. Acrodermatite chronique atrophiante de Herxheimer (ACA).....	24
ii. Manifestations neurologiques tardives.....	24
(a) Les encéphalomyélites chroniques.....	24
(b) Les troubles psychiatriques et cognitifs	24
iii. Arthrite de Lyme.....	24
d) Le syndrome post-Lyme ou « maladie de Lyme chronique »	24
e) Les co-infections	27
i. La bartonellose	27
ii. L'anaplasmose.....	27

iii.	La rickettsiose	28
iv.	La babésiose	28
v.	La méningo-encéphalite à tiques	28
2.	Diagnostic	28
a)	Le diagnostic clinique	28
b)	Le diagnostic biologique	29
i.	Démarche bioclinique suite à une morsure de tique	29
ii.	Les outils du diagnostic direct	29
(a)	La culture in vitro	29
(b)	L'amplification génique par PCR (polymerase chain reaction)	30
iii.	Les outils du diagnostic indirect	30
(a)	Technique immunenzymatique de dépistage : ELISA	30
(b)	Technique de confirmation par immuno empreinte : Western Blot	31
iv.	Sensibilité des sérologies et examens complémentaires en fonction des phases	32
3.	Traitements	33
a)	Prise en charge des différentes manifestations de la maladie de Lyme et suivi, d'après le PNDS. (69)	33
i.	Phases localisée précoce, disséminée précoce et disséminée tardive.	33
(a)	Traitements médicamenteux	33
(b)	Suivi et pronostic	34
ii.	Prise en charge d'un syndrome post Lyme	34
b)	Nouvelles perspectives thérapeutiques	35
i.	L'utilisation des peptides antimicrobiens	35
ii.	La phagothérapie	36
iii.	Les huiles essentielles pour traiter la maladie de Lyme	36
iv.	La vaccination	36
G.	Infection d'animaux domestiques et influence	36
PARTIE 2 - L'ACTUALITE	39	
A. La maladie de Lyme dans les médias	39	
B. Un diagnostic délicat...	40	
1.	Le sentiment des personnes se pensant atteintes de maladie de Lyme chronique	40
2.	La remise en doute des tests diagnostiques	41
3.	La plainte collective des patients	41
C. Le plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les premières recommandations de bonne pratique	42	
1.	Présentation du plan national de lutte contre la maladie de Lyme (80)	42
a)	Le contexte et les différents acteurs	42
b)	Les différents axes du plan de lutte contre la maladie de Lyme	42
2.	Les nouvelles recommandations de la HAS : publication du Protocole National de Diagnostic et de Soins, juin 2018.	43
a)	Présentation du PNDS : objectifs et avancées	43
b)	Une contestation quasiment immédiate	43
c)	Premières conclusions...	43
D. Les nouveautés en matière de prévention	44	
1.	Des applications destinées aux citoyens, dans le but d'aider les chercheurs	44
a)	Application signalement TIQUE	44
b)	Le Lyme snap	44
2.	Vers un vaccin contre la maladie de Lyme	45
a)	Les avancées sur le VLA15	45
b)	La recherche sur les vaccins anti-tiques	46
PARTIE 3 - LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE LA MALADIE : CONSEILS A L'OFFICINE	49	
A. Méthodes de prévention chez l'homme	49	
1.	Prévention primaire	49
a)	Prévention collective	49
b)	Prévention individuelle	50
i.	Prévention mécanique	50
ii.	Prévention chimique : évaluation de l'efficacité des répulsifs « anti-tiques » (action n°3 de du plan national de lutte contre la maladie de Lyme)	50
2.	Prévention secondaire :	52

a) Recherche de tique au retour d'activités en plein air et conduite à tenir	52
b) Les auto-tests vendus en pharmacie.....	53
c) L'antibioprophylaxie après morsure de tique	55
B. Pratiques de prévention et connaissance de la borréliose de Lyme dans la population : résultats du baromètre santé 2016	56
C. Questionnaire : état des connaissances de l'équipe officinale sur cette maladie et sa prévention.....	59
1. Problématique.....	59
2. Méthodologie	59
a) Elaboration du questionnaire	59
b) Diffusion du questionnaire	60
c) Traitement des résultats	60
3. Résultats	60
a) Profil des répondants.....	60
b) Prévention au comptoir.....	60
c) Attitude face à une morsure de tique	61
d) Les auto-tests diagnostic.....	63
e) Patients atteints de ML au sein de l'officine et stade de la maladie	63
f) Antibioprophylaxie post-morsure de tique	63
g) Concernant l'actualité	64
4. Discussion	64
a) Biais et limites de l'étude	64
b) Bilan des réponses	65
CONCLUSION	67
Annexes :	69
Annexe 1 : Cartes d'estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de lyme par région, Invs (2012-2015, 2016).....	69
Annexe 2 : Questionnaire du Dr Hopf Seidel pour le diagnostic clinique d'une maladie de Lyme chronique.....	70
Annexe 3 : Composition des WB et critères de positivité d'après les données fournies par les fabricants	74
Annexe 4 : Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés.....	76
Annexe 5 : Liste des actions du Plan	77
Annexe 6 : Maladies vectorielles : les connaître pour se protéger. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques.	78
Annexe 7 : Commentaires concernant l'utilité clinique des autotests vendus en officine comparativement à un examen de Biologie Médicale (d'après le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie).....	78
Annexe 8 : Notice d'auto-tests de la maladie de Lyme	79
Annexe 9 : Résultats de l'étude de pratique professionnelle menée auprès de médecins généralistes et urgentistes en Haute-Savoie en 2017.....	81
Annexe 10 : Questionnaire.....	83
Bibliographie :	87
Demande d'autorisation de soutenance.....	95

Liste des abréviations

Ac : Anticorps
ACA : Acrodermatite Chronique Atrophiante
Ag : Antigène
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
DM : Dispositifs médicaux
DMDIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EM : Erythème migrant
CIRE : Centre d'Intervention en REgion
CNR : Centre National de Recherche
FFMVT : Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
ML : Maladie de Lyme
OSP : Outer Surface Protein
PCR : Polymerase Chain Reaction
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PTLDS : Post Treatment Lyme Disease Syndrome
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPPT : Syndrome Persistant Polymorphe après morsure de Tique
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIsE : Variable Like protein Sequence Expressed

Liste des figures

Figure 1 : Nouvelle classification des spirochètes. D'après Schramm <i>et al</i> , 2013. (4)	7
Figure 2 : Structure des bactéries du genre <i>Borrelia</i> . D'après Rosa <i>et al</i> , 2005.....	8
Figure 3 : Régulation de l'expression protéique de <i>Borrelia burgdorferi</i> au cours de son cycle, D'après Caine <i>et al</i> , 2016. (18).....	12
Figure 4 : Aspects anatomiques des tiques du genre <i>Ixodes</i> (adulte femelle). D'après Schramm <i>et al</i> , 2013. (4)	13
Figure 5 : Cycle de la tique. D'après le CDC.	14
Figure 6 : Transmission de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> à ses hôtes. Figure de base reproduite d'après l'EUCALB.	16
Figure 7 : Lésions d'érythème migrant (d'après le CDC) (40).....	21
Figure 8 : Schéma expérimental pour l'évaluation du traitement antibiotique après infection par les tiques, d'après Embers <i>et al</i> , 2017. (52).....	27
Figure 9 : Tests diagnostics à deux niveaux, d'après le CDC (63)	30
Figure 10 : Exemple d'une bandelette Western Blot des protéines spécifiques dans une recherche de Lyme, test du laboratoire Euroimmun (66)	32
Figure 11 : Résultats de la recherche "Maladie de Lyme" dans les émissions de TV/radio sur l'Inathèque entre 2016 et 2018	39
Figure 12 : Mécanisme d'action du VLA15, d'après Vanlerberghe (<i>le Figaro</i>), juin 2018 (88)	46
Figure 13 : Mode d'action d'un vaccin dirigé contre les protéines salivaires de la tique, d'après Bonnet et Richardson, 2018 (91)	47
Figure 14 : Aperçu des instruments pouvant être utilisés pour guider les flux de visiteurs, d'après Marieta A.H. Braks <i>et al</i> , 2016 (92)	49
Figure 15 : Fréquence d'utilisation des moyens de protection parmi les personnes se déclarant exposées aux morsures de tiques en France métropolitaine, d'après le <i>Baromètre santé 2016</i>	58
Figure 16 : Conseils de prévention en officine.....	61
Figure 17 : Niveau d'inquiétude au comptoir face à une morsure de tique.....	61
Figure 18 : Recommandations techniques en officine pour le retrait précoce d'une tique	62
Figure 19 : Nécessité d'une consultation médicale après morsure de tique.....	62
Figure 20 : Questions relatives aux auto-tests en officine	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Organotropisme des principales espèces pathogènes de <i>B. burgdorferi</i> chez l'homme.....	15
Tableau 2 : Risque de Lyme après morsure de tique, d'après <i>Hofhuis et al, 2017</i> . (29)	18
Tableau 3 : Les quatre catégories prédominantes de la maladie associée à la maladie chronique de Lyme, d'après <i>Feder et al, 2007</i> . (48)	25
Tableau 4 : Définition du syndrome « post Lyme » selon des critères d'inclusion et d'exclusion, d'après <i>Wormser et al, 2006</i> . (50)	25
Tableau 5 : Sensibilité des tests sérologiques, types d'anticorps présents et examens complémentaires, d'après <i>Jaulhac et al. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2018</i> (68)	32
Tableau 6 : Traitements antibiotiques des différentes formes de la maladie de Lyme selon les recommandations du PNDS de la HAS, juin 2018. (70).....	33
Tableau 7 : Analyse anonymisée des produits disposants d'une AMM en France pour un sage répulsif contre les tiques, d'après l'ANSES, mars 2018 (94)	52
Tableau 8: Réponses aux questions sur les morsures de tiques et la connaissance de la maladie de Lyme selon le niveau d'incidence régionale de la borréliose de Lyme en France métropolitaine, d'après <i>le Baromètres santé 2016</i>	57

INTRODUCTION

La maladie de Lyme, connue depuis le 19^{ème} siècle, est depuis plusieurs années au cœur de nombreux débats et controverses du fait de son polymorphisme, des difficultés diagnostiques et de prise en charge des formes tardives.

Qualifiée de « grande imitatrice », ou d' « experte du camouflage », cette pathologie provoquée par la bactérie *Borrelia burgdorferi*, transmise par les tiques, peut entraîner des symptômes très variés et parfois peu spécifiques.

Le seul symptôme pathognomonique de la maladie, permettant son diagnostic certain, est l'érythème migrant ; une lésion dermatologique au niveau du site de morsure qui s'étend progressivement et qui apparaît quelques jours à quelques semaines après la morsure par une tique infectée. La confirmation par test biologique n'est alors pas nécessaire et il faut démarrer immédiatement un traitement par antibiotiques. Malheureusement, ce signe peut être absent, ne laissant alors aucun indice précoce de l'infection.

Une non prise en charge de cette infection peut laisser disséminer la bactérie à divers organes, offrant ainsi un large tableau clinique correspondant aux formes disséminées précoces et tardives, avec des manifestations pouvant être cutanées, neurologiques, articulaires...

Jusqu'à présent, les recommandations françaises de diagnostic et de prise en charge reposaient sur le consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) datant de 2006. Une mise à jour de ces recommandations s'imposait.

En 2016, le ministère de la santé a fait part d'un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques.

Dans cette optique, un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été rédigé par un groupe de travail multidisciplinaire. En juin 2018, la HAS publie ce PNDS sous l'intitulé suivant « recommandations de bonne pratique concernant la borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT) », avec pour objectif d'harmoniser son diagnostic et sa thérapeutique ainsi que d'améliorer sa prévention.

Ces récentes publications, qui représentent une avancée majeure et un premier pas vers une meilleure prise en charge de la ML, ne font pas l'unanimité. Peu de temps après leur parution, la SPILF publie sous forme de communiqué de presse son désaccord, notamment sur la reconnaissance du Syndrome Persistant Polymorphe après morsure de Tique (SPPT).

En effet, cette pathologie qui fait l'objet d'une actualité presque continue depuis quelques années peut être évitée par des mesures de prévention ayant surtout pour cible le vecteur : la tique. Le pharmacien d'officine a donc un rôle important à jouer dans la transmission d'informations de prévention auprès des personnes à risque.

Dans le cadre de cette thèse, une étude a été réalisée auprès des officines situées dans les Hauts-de-France, afin d'avoir un aperçu des actions de prévention menées pour éviter la maladie de Lyme, ainsi que de la prise en charge au comptoir des patients.

PARTIE 1 - LA MALADIE DE LYME

A. La bactérie responsable : une bactérie du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*

1. Classification et historique

La maladie de Lyme (ML) est une maladie infectieuse bactérienne dite « borréliose ». Cette dénomination s'explique par l'appartenance des bactéries mises en cause au genre *Borrelia* de la famille des *Spirochaetaceae* et de l'ordre des *Spirochaetales*. Ce genre tire son nom de Amédée Borrel, médecin et bactériologiste à Strasbourg.

C'est en 1977, aux Etats-Unis dans la ville de Old Lyme au Connecticut, que les premiers cas d'arthrite et de lésions cutanées avaient été décrits. (1)

La bactérie elle-même doit son nom au chercheur américain Wilhelm (Willy) Burgdorfer, qui a réussi à l'isoler en 1981 dans le tube digestif d'une tique. (2) Elle fait partie du complexe d'espèces *Borrelia burgdorferi sensu lato*, qui comprend les agents responsables de la maladie ML : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia bavariensis*, *Borrelia spielmanii*, *Borrelia lusitaniae* et *Borrelia mayonii*. (3)

L'évolution de la classification des bactéries a permis de séparer les *Borrelia* en deux groupes : les agents responsables des fièvres récurrentes (genre *Borrelia*) et ceux responsables de la ML (genre *Borrelia*).

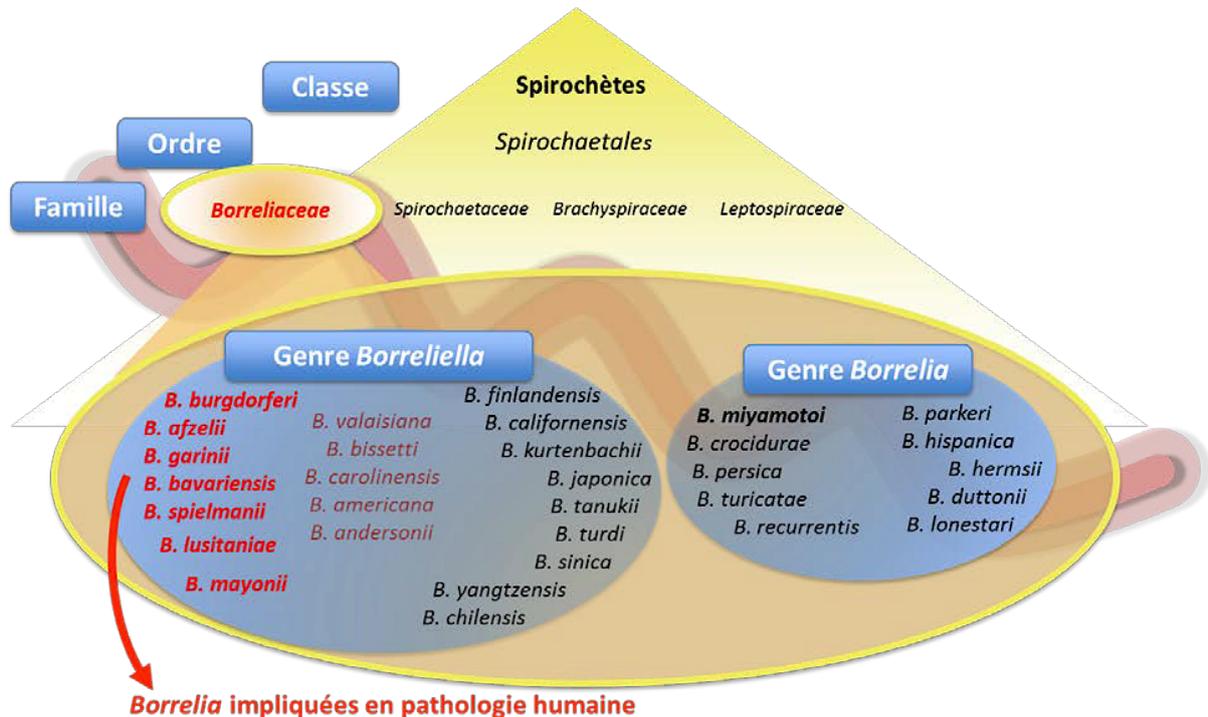


Figure 1 : Nouvelle classification des spirochètes. D'après Schramm et al, 2013. (4)

Plus précisément, la ML est causée principalement par trois agents : (5)

- *Borrelia burgdorferi sensu stricto* : retrouvé aux Etats-Unis et en Europe ;
- *Borrelia afzelii* : retrouvé en Asie et en Europe ;
- *Borrelia garinii* : retrouvé en Asie et en Europe.

Cependant, nous continuerons à parler de *Borrelia* plutôt que de *Borrelliella*, les références que nous citons ayant encore gardées cette appellation plus ancienne.

C'est en 1983 que l'équipe de Steere *et al.* baptise cette nouvelle pathologie « Maladie de Lyme » dans la revue *New England Journal of Medicine*. (6)

2. Caractéristiques

a) *Caractéristiques structurales*

Les bactéries de la famille des *Spirochètes* sont observables au microscope à fond noir (ou contraste de phase), et s'apparentent aux bactéries à Gram négatif (structure bi-membranée, organisée en trois parties de l'extérieur vers l'intérieur : membrane externe, espace périplasmique, membrane plasmique) bien qu'elles ne prennent pas la coloration.

B. burgdorferi est de grande taille : 4 à 30 μm de long et 0,2 à 0,5 μm de large. Elle possède une morphologie hélicoïdale (5 à 7 spires) et une mobilité caractéristique associant rotation, torsion et compression.

Les bactéries du genre *Borrelia* possèdent une ultrastructure composée par, de l'intérieur vers l'extérieur : (4)

- Un cylindre protoplasmique équivalant au corps cellulaire et contenant le matériel nucléaire, délimité par une fine membrane cytoplasmique ainsi qu'un peptidoglycane ;
- Un espace périplasmique qui contient les endoflagelles (7 à 30), insérés aux extrémités du cylindre protoplasmique et enroulés autour de ce dernier, permettant la mobilité de la bactérie et lui donnant son aspect spiralé ;
- Une membrane externe tri-lamellée renfermant plus d'une centaine de polypeptides et de lipoprotéines (dont les protéines OspA, OspC, VlsE) qui jouent un rôle important dans la pathogénicité et la transmission de la bactérie.

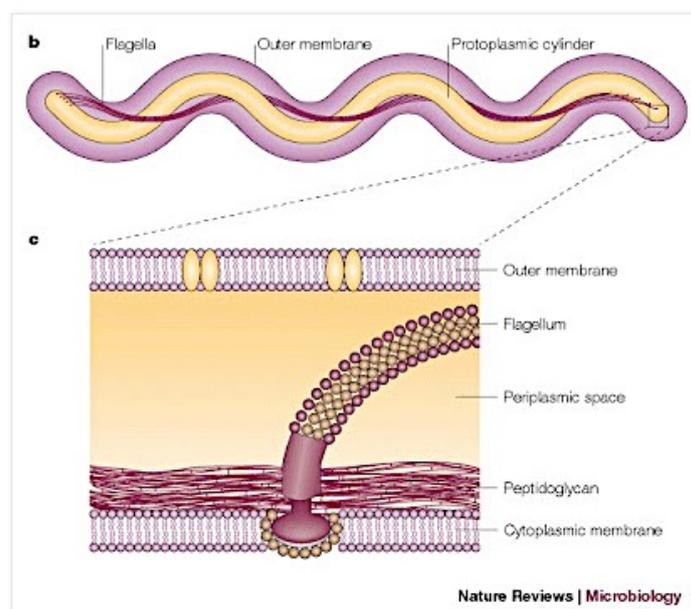


Figure 2 : Structure des bactéries du genre *Borrelia*. D'après Rosa *et al*, 2005.

La bactérie peut également être retrouvée sous une forme kystique ou « corps ronds », sans paroi et enroulée sur elle-même. Cette forme lui permet de rester dormante des mois, voire des années et ainsi de résister à des conditions défavorables (notamment en présence d'antibiotique dans le milieu). (7)

Elle peut également se présenter sous forme de biofilms, c'est à dire des communautés de bactéries recouvertes de fibrine et exopolysaccharides.

b) Caractéristiques génétiques

Borrelia burgdorferi possède un génome de petite taille (environ 1,5 millions de paires de base) segmenté, porté par un chromosome central linéaire de petite taille (environ 900 kilobase) et de nombreux plasmides (linéaires et circulaires, d'une taille de 5 à 56 kilobase), les plasmides représentant environ 50% du génome. (8)

La bactérie possède donc un matériel génétique inhabituel et particulier par rapport à la plupart des bactéries qui ont un chromosome circulaire sans plasmides linéaires.

De plus, elle s'impose au sein du règne bactérien comme l'espèce comptant le plus de plasmides. (9)

Ce génome est séquencé depuis 1997, et lui permet une adaptation à des conditions brusquement changeantes ou hostiles (plus particulièrement lorsqu'elle quitte la tique pour un hôte mammifère). Certains éléments codés par un plasmide sont nécessaires à la virulence et à la viabilité.

En revanche, le génome ne permet que des capacités métaboliques réduites avec très peu de voies de biosynthèse, ce qui rend la culture bactérienne difficile. (5)

Borrelia burgdorferi est capable grâce à son génome de survivre dans son vecteur, la tique, mais également dans d'autres hôtes (notamment mammifères), en changeant son expression génique en réponse à des signaux environnementaux à la fois biochimiques et physiologiques. (10)

3. Les mécanismes d'adaptation du germe à son environnement

La survie de la bactérie dans son vecteur comme dans son hôte fait appel à des mécanismes spécifiques permettant une adaptation rapide au changement d'environnement.

a) Les protéines de surface

Il s'agit de protéines majeures associées à l'enveloppe externe de la bactérie ayant un rôle antigénique et immunogène. Leur expression varie au cours du cycle de développement de la bactérie. Elles semblent jouer un rôle essentiel dans sa survie et sa capacité à infecter l'hôte (dissémination, virulence, tropisme tissulaire et évasion immunitaire).

Certaines d'entre elles sont bien caractérisées.

i. OspA et OspB : persistance au sein de la tique

Le rôle de ces protéines est de participer à l'adhérence du spirochète à l'intestin de la tique. Osp¹ A et B étant codées par le même plasmide, les deux protéines sont co-transcrites à partir d'un seul promoteur et présentent un haut degré de séquence et de similarité.

Le rôle d'OspA / B dans la tique a en outre été démontré par l'examen *in vivo* de ces protéines.

Dans une souche mutante dépourvue d'expression OspA / B, les organismes mutants étaient transmis de souris infectées à des tiques et détectables lors du repas sanguin ; cependant, le mutant OspA / B était incapable de coloniser et de survivre dans l'intestin moyen de la tique. (11)

Dans une autre souche mutante déficiente cette fois-ci uniquement en OspB, les bactéries étaient capables de migrer vers les tiques nourricières, mais avaient une capacité réduite à adhérer à l'intestin des tiques et à survivre dans le vecteur. (12)

Ces données suggèrent que OspA / B jouent un rôle complémentaire et essentiel pour la colonisation de la bactérie et sa survie dans les mésogastres² des tiques. (13)

Un vaccin humain ciblant la protéine OspA est en cours d'élaboration (ce sujet sera abordé dans la partie II Actualité). (14)

ii. OspC : transmission de la tique au mammifère

Borrelia burgdorferi régule l'expression de la protéine de surface OspC en réponse à un repas sanguin au cours duquel la bactérie se transmet du vecteur vers un mammifère. Elle produit donc abondamment l'antigène au début de l'infection. Cependant, comme OspC est une cible immunitaire importante, la bactérie régule à la baisse l'antigène une fois la réponse humorale anti-OspC développée.

Dans les premiers stades de l'infection, les bactéries sont présentes dans la circulation sanguine où elles doivent résister à l'élimination par le système immunitaire inné de l'hôte. Un nouveau rôle pour la protéine de surface externe C (OspC) de *Borrelia burgdorferi* dans les interactions avec le composant du complément C4b et la survie dans la circulation sanguine *in vivo* a été mis en évidence par une étude menée en 2017 aux Etats-Unis par une équipe de chercheurs de différents états.

Les données montrent que l'OspC inhibe les voies du complément classique et entre en compétition avec la protéine C2 du complément pour la liaison C4b. La résistance au complément est importante pour le maintien du cycle de vie de *Borrelia burgdorferi*, permettant la survie de l'agent pathogène dans l'hôte ainsi que dans l'intestin moyen d'une tique lorsque l'expression de l'OspC est induite. (15)

C'est ensuite que la bactérie se dissémine dans les tissus de l'hôte. Une étude réalisée en 2010 en Louisiane aux Etats Unis a pu mettre en évidence le rôle de cette protéine en créant une bactérie *B. mutante* avec un gène OspC comportant une

¹ Osp : outer surface protein

² Région moyenne de l'abdomen, intermédiaire aux régions épigastrique et hypogastrique.

délétion de 5 acides aminés. Cette mutation a entraîné une diminution de capacité de la bactérie à disséminer dans les tissus lointains, après inoculation dans des souris. (16)

Cette protéine de surface joue donc un rôle important dans la survie de la bactérie dans la circulation sanguine en résistant au système immunitaire de l'hôte, et dans sa dissémination lors d'une infection chez le mammifère. Elle est significative d'une infection précoce. (11)

b) Activation de la voie de régulation RpoN-RpoS pendant le cycle de vie enzootique de Borrelia burgdorferi pour réguler l'expression protéique

Le maintien de *Borrelia burgdorferi* dans son cycle de vie complexe tique-mammifère dépend de l'adaptation de l'organisme à ses diverses niches.

Pour cela, la voie réglementaire RpoN-RpoS³ joue un rôle central dans la survie microbienne et la pathogenèse de la ML en régulant l'expression d'un certain nombre de lipoprotéines associées à la virulence en réponse à stimuli. (17)

Par exemple, la bactérie produit OspA à sa surface lorsqu'elle se trouve dans la tique non nourrie. Lors de l'absorption du sang dans le mésogastre de la tique, l'expression de OspA est maintenue jusqu'à transmission de la bactérie dans le mammifère. Une fois dans le mammifère, OspA subit une régulation négative pour laisser place à OspC, qui elle est augmentée pour aider à la survie chez le mammifère. (18)

c) Le système protéique VlsE

L'environnement des agents pathogènes microbiens, y compris les réponses immunitaires adaptatives de l'hôte infecté, changent rapidement et sont létaux pour les lignées de pathogènes qui ne peuvent pas s'adapter en conséquence. *Borrelia burgdorferi* est capable de persister chez les patients pendant de longues périodes et d'établir une infection de longue durée dans les tissus de l'hôte grâce à son adaptation.

Elle utilise des mécanismes pour changer rapidement les épitopes disponibles à la surface chez l'hôte mammifère. (11)

En effet, la bactérie code un système de variation antigénique de type protéine-membrane (Vls)⁴. Cela lui permet d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire adaptatif hôte par recombinaison continue de segments de gènes Vls silencieux codant différentes séquences VlsE dans le site d'expression. (18)

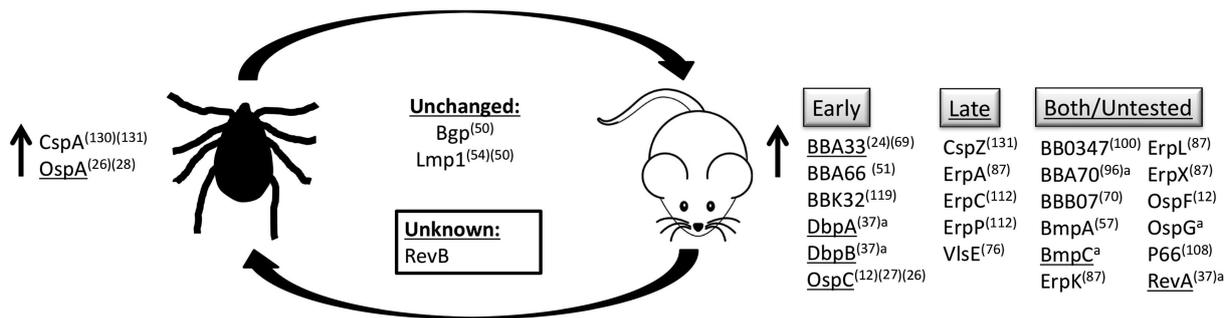
L'expression de protéines VlsE est significative d'une infection tardive, le système immunitaire de l'hôte obligeant la bactérie à produire des protéines à variation antigénique de surface afin de lui échapper.

VlsE possède une région conservée hautement immunogène, utilisée pour le sérodiagnostic.

³ RpoN-RpoS : RNA polymerase, sigma N et S

⁴ VlsE : Variable Like protein Sequence Expressed

d) *Récapitulatif de l'adaptation de Borrelia burgdorferi au cours de son cycle*



BB : diverses protéines antigéniques de *Borrelia* ; *Dbp* : D site of albumin promoter (albumin D-box) binding protein ; *Osp* : outer surface protein ; *Csp* : cold shock protein ; *Erp* : exported repetitive protein ; *Vls* : Variable like protein sequence ; *Bmp* : basic membrane protein (type A : facteur arthritogène) ; *RevA* : adhésine favorisant l'interaction bactérienne avec la fibronectine ; *P* : *Borrelia burgdorferi* porin

Figure 3 : Régulation de l'expression protéique de *Borrelia burgdorferi* au cours de son cycle, D'après Caine et al, 2016. (18)

Ce schéma repris par Caine et al. (2016), permet une classification des différentes protéines de *Borrelia* selon un critère d'expression en fonction du temps. Ces protéines sont régulées à la hausse dans leurs environnements respectifs (dans le vecteur ou l'hôte mammifère), ou alors sont produites à des niveaux similaires dans les deux environnements.

Au cours d'une infection par *Borrelia* chez les mammifères, ces protéines sont, soit exprimées de manière précoce au cours de l'infection (précoce-early), soit exprimées de manière tardive lors d'une infection persistante (tardive-late), soit retrouvées à la fois précocement et tardivement au cours de l'infection ou non expérimentées.

4. Les hôtes et réservoirs

Dans la nature, le réservoir des *Borrelia* est varié mais se limite au règne animal.

En Europe, les petits rongeurs constituent le réservoir le plus important. Les petits mammifères (rongeurs, hérissons), les mammifères de taille moyenne (lièvres, blaireaux), les oiseaux et les grands mammifères (renards) jouent un rôle moindre mais essentiel dans la bio-écologie du vecteur. (19) L'homme est en réalité un hôte accidentel terminal pour la bactérie. (20)

Les *Borrelia* se caractérisent par un mode de vie strictement parasite, c'est à dire qu'on ne les retrouve jamais dans le milieu extérieur.

B. Le vecteur principal de la bactérie : la tique

1. Classification

Les tiques sont des arthropodes appartenant au sous-embranchement des Chélicérates et à la classe des Arachnides. Leur ordre, celui des acariens, regroupe plus de 30 000 espèces et constitue un groupe très hétérogène et adapté à de nombreux milieux. Il existe trois familles de tiques : (21)

- *Nutalliellidae*, représentée par l'espèce *Nutalliella namaqua*, qui demeure très peu connue
- *Argasidae* ou tiques molles ;
- *Ixodidae* ou tiques dures.

La famille impliquée comme vecteur de la bactérie responsable de la ML est celle des *Ixodidae*, qui comprend environ 650 espèces dont seules certaines mordent l'homme. Ils possèdent comme particularité d'être hématophages stricts à toutes les stades de développement.

2. Caractéristiques morphologiques

Les ixodes sont des acariens de grande taille (2-30mm selon le stade), caractérisés par une plaque dure sur la partie dorsale du corps, le scutum, présent à tous les stades. Chez les mâles cette plaque recouvre la totalité, tandis que chez les femelles, seule la partie antérieure en est recouverte, le reste étant un tégument extensible qui se distend lors du repas sanguin.

Contrairement aux insectes qui possèdent un corps segmenté en trois parties (tête, thorax, abdomen), les tiques ont un corps globuleux non segmenté (appelé idiosome, correspondant à la fusion de l'abdomen et du thorax), dont la partie antérieure se détache nettement de la tête (appelée capitulum) chez les tiques du genre *Ixodes*. (4)

Le capitulum se compose lui-même de trois pièces : un hypostome en position ventrale, deux chélicères en position dorsales et des pédipalpes en position latérales.

Les tiques possèdent 4 paires de pattes, toujours à la différence des insectes qui n'en possèdent que 3.

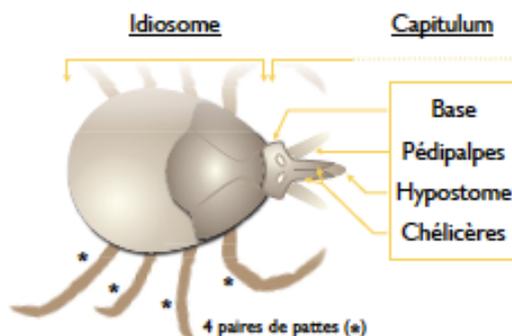


Figure 4 : Aspects anatomiques des tiques du genre *Ixodes* (adulte femelle). D'après Schramm *et al*, 2013. (4)

3. Cycle

Les tiques possèdent un cycle de base simple avec trois stades de développement : larve, nymphe, et adulte. Chaque stade se termine par un unique repas sanguin qui dure plusieurs jours (2-3j pour les larves jusqu'à 7-13j pour les adultes femelles), suivie d'une mue pour les larves et les nymphes, ou d'une ponte pour les adultes femelles. Les mâles adultes, eux, ne se nourrissent pas. (21)

L'accouplement a lieu sur l'hôte ou sur le sol et est régulé par des phéromones sexuelles. La fécondation de la femelle est indispensable pour que celle-ci puisse finir son repas sanguin. Une fois gorgées, les tiques femelles accouplées se laissent tomber de leur hôte et cherchent un endroit ombragé pour effectuer leur ponte qui comprend une très grande quantité d'œufs (environ 20 000 œufs chez les tiques *Ixodes ricinus*). (22)

Le cycle dure généralement deux ans. La période au cours de laquelle l'homme a le plus de chance d'être infecté va de la fin du printemps à la fin de l'été.

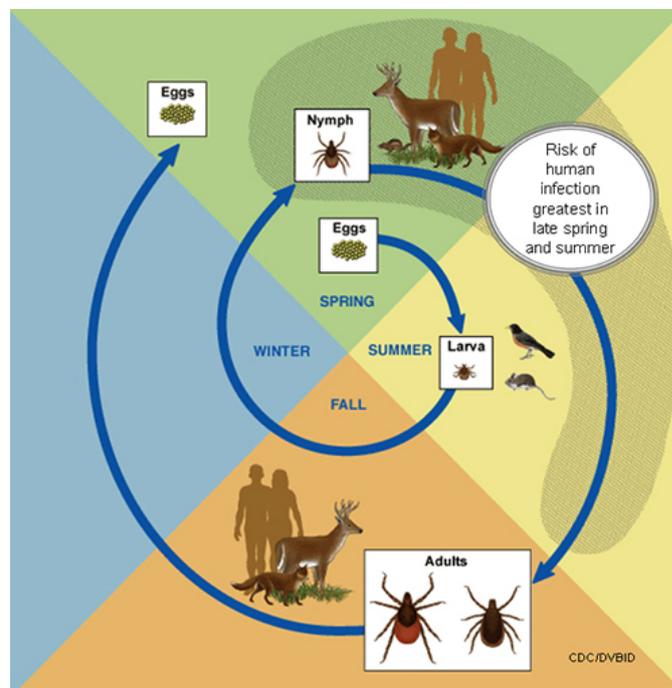


Figure 5 : Cycle de la tique. D'après le CDC.

4. Habitat et activités saisonnières

La densité des tiques est corrélée à divers facteurs : la présence de végétaux, l'hygrométrie, les cycles saisonniers, la diversité des hôtes. Le climat, qui influence la végétation, les températures et l'hygrométrie, est le facteur prépondérant de la présence de tiques. Lorsque les conditions climatiques ne sont pas favorables, elles entrent en diapause, état caractérisé par une chute du métabolisme et du développement retardé.

Les tiques *Ixodes ricinus* sont ainsi actives à des températures situées entre 7 et 25°C. Elles se retrouvent principalement dans les hautes herbes, sur les fougères et dans les buissons.

En France, leur période d'activité s'étend de mai à octobre. (21) L'activité saisonnière des tiques connaît deux pics pour les nymphes et les adultes, début

mars et fin septembre soit au printemps et à l'automne ; tandis que les larves ont une activité tardive jusque fin décembre.

5. D'autres vecteurs de la maladie...

Les tiques ne sont pas les seuls vecteurs de la maladie de Lyme. Les insectes suceurs de sang peuvent aussi transmettre cette maladie. Ces cas sont toutefois extrêmement rares et représentent probablement moins d'1% des personnes atteintes de la maladie de Lyme.

C. Transmission de *Borrelia burgdorferi* à l'hôte et infection chez l'homme.

Borrelia burgdorferi survit et se multiplie dans les tiques dures du genre *Ixodes*, dont seules certaines espèces mordent l'homme.

En fonction de l'agent pathogène, l'organotropisme et la manifestation clinique de la maladie varient. (5)

Espèces	Vecteurs	Localisation	Organotropisme
<i>B. burgdorferi ss</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	USA (Est)	Articulations
	<i>Ixodes pacificus</i>	USA (Ouest)	
<i>B. garinii</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europe	Système nerveux
	<i>Ixodes persulcatus</i>	Asie	
<i>B. afzelii</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europe	Cutané (acrodermatite chronique atrophiante)
	<i>Ixodes persulcatus</i>	Asie	

Tableau 1 : Organotropisme des principales espèces pathogènes de *B. burgdorferi* chez l'homme

L'homme est en général contaminé par la salive des tiques consécutivement à une morsure, pendant leur repas. Les nymphes seraient plus mises en causes que les adultes du fait de leur petite taille (environ 1mm) qui leur permet de passer à travers la vigilance des sujets exposés. (23)

Après avoir enfoncé sa partie buccale dans la peau, la tique secrète un ciment qui lui permet de se fixer solidement. Elle commence alors rapidement son repas sanguin en alternant succion et sécrétion salivaire.

Le repas se divise en une première phase de gorgement lent et progressif puis une deuxième phase de gorgement rapide, qui dure 1 à 3 jours, au cours de laquelle la tique grossit considérablement. (22)

Le gorgement des tiques permet aux bactéries de disposer du temps nécessaire pour effectuer leur migration vers les glandes salivaires afin d'être transmises à l'hôte via la salive des tiques. Une fois entrées dans l'hôte, le système immunitaire inné de celui-ci représente le premier obstacle pour les bactéries.

Cependant, la salive de tique elle-même produit des substances capables d'inhiber le système immunitaire non spécifique en bloquant la cascade de réaction du complément, supprimant ainsi la réponse inflammatoire et immunitaire au niveau du site de morsure. (21)

La bactérie *Borrelia burgdorferi*, peut être accompagnée d'autres virus, bactéries et protozoaires lors de son inoculation par la morsure de tique. Outre la ML, d'autres infections peuvent apparaître : on les appelle « co-infections ».

D. Cycle infectieux de *Borrelia burgdorferi sensu lato*

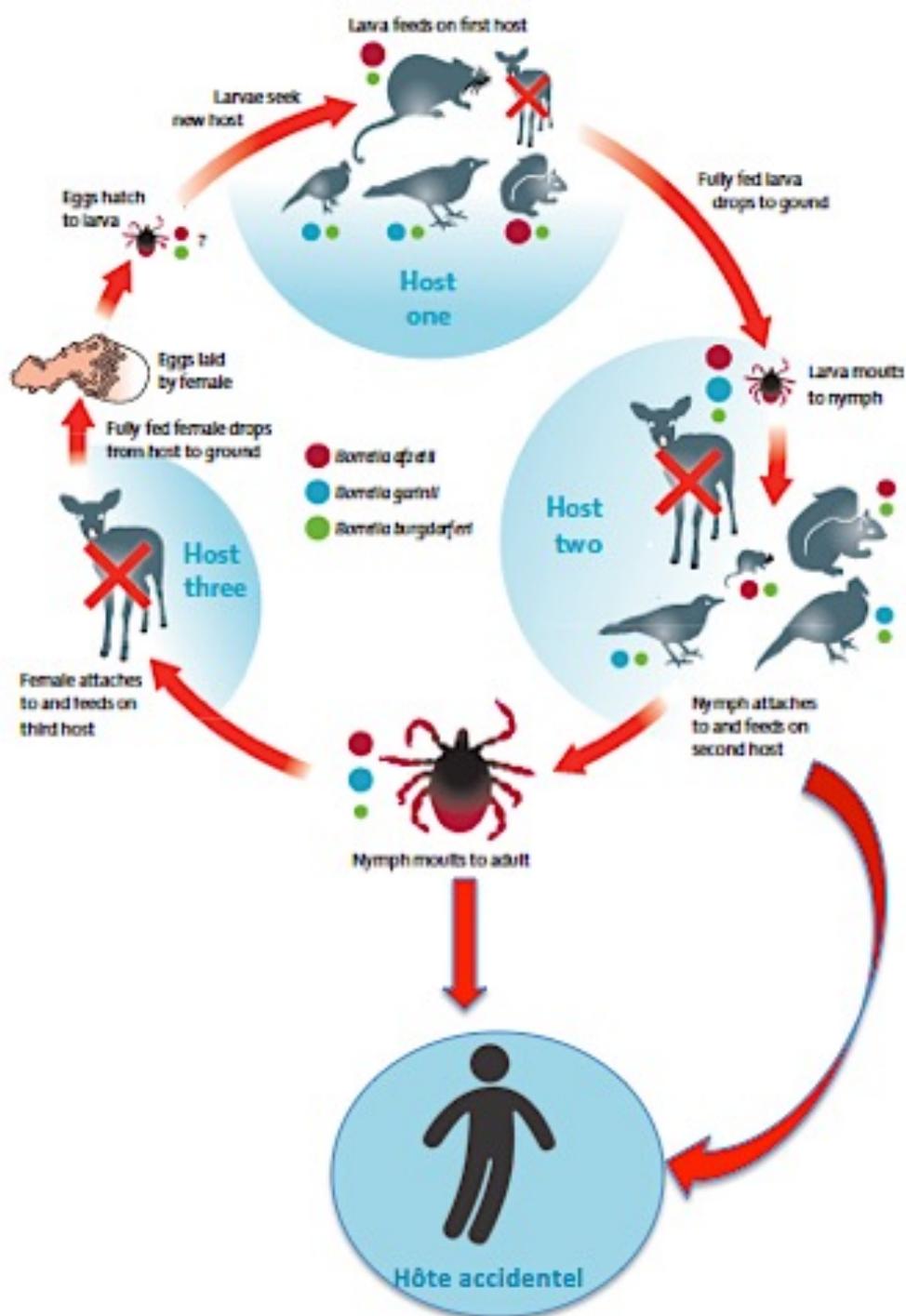


Figure 6 : Transmission de *Borrelia burgdorferi sensu lato* à ses hôtes. Figure de base reproduite d'après l'EUCALB.

La taille des cercles fermés colorés indique l'implication relative des différents réservoirs de vertébrés pour les différentes espèces de génotypes. Une croix rouge indique un hôte sans réservoir.

E. Epidémiologie

1. Chez l'homme

a) *Niveau européen*

La ML constitue la maladie véhiculée par les tiques la plus répandue en Europe.

En l'absence de normes de procédures de surveillances et de notifications, il est difficile de comparer les taux d'incidence dans les pays européens.

Il existe cependant des différences d'incidence de la ML et de ses manifestations cliniques dans les pays européens, qui sont dues d'une part à la distribution hétérogène de *Borrelia burgdorferi* (21), et d'autre part à l'hétérogénéité des systèmes de surveillance. (24)

De plus, la ML ne fait pas l'objet d'une déclaration obligatoire dans tous les pays d'Europe, entre autres, elle ne l'est pas en France. (25)

En Europe on estime entre 65 000 et 85 000 cas par an (données datant de 2014 extraites du rapport du Haut Conseil de la Santé Publique), avec deux pics de diagnostic de l'érythème migrant (EM), signe pathognomonique de la maladie : l'un en juin/juillet dans les pays du nord, l'autre au début de l'automne dans les pays du sud. (21)

b) *En France*

En France, le taux d'incidence annuel est estimé par un système de surveillance « réseau Sentinelles », assuré en continu depuis 2009. Des études précédentes réalisées par ce même réseau ont eu lieu en 1988-89 et 1999-2000, cependant il n'est pas possible d'établir une comparaison à la surveillance réalisée depuis 2009 du fait d'une différence de méthodes de calcul d'estimation employées. (26)

L'estimation établie par ce réseau est basée sur les cas notifiés par des médecins volontaires participants. L'interprétation est donc limitée en raison de la possible non représentativité du nombre de cas officiellement enregistrés.

Ce système est complété par des études ponctuelles régionales (comme l'étude Alsacétique), des études régionales Santé publique France InVS⁵/CIRE⁶ et la surveillance du CNR⁷.

Les dernières cartes d'estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région en France établies par le réseau Sentinelles montrent une augmentation significative du nombre de cas, passant de 51 cas/100 000 à 84 cas/100 000 entre 2015 et 2016. (27) (28)

A partir des cartes établies par l'InVS, les régions les plus concernées en France sont le Limousin, l'Alsace et la région Rhône-Alpes. (Annexe 1).

⁵ Institut National de Veille Sanitaire

⁶ Cellule d'Intervention en REgion

⁷ Centre National de Référence

c) *Risque de Lyme après piqûre de tique : (sur la base de données nationales du Maryland USA)*

Le risque d'une ML après une morsure de tique peut être prédit selon l'engorgement des tiques, la durée d'attachement de la tique estimée par le patient et la détection d'ADN de *Borrelia burgdorferi s.l.* dans la tique. (29)

Degré d'engorgement de la tique	Faible	1,4% (95%CI 0,7%-2,3%)
	Important	5,5% (95%CI 2,8%-9,2%)
Durée d'attachement de la tique	< 12 heures	2,0% (95%CI 1,3%-2,8%)
	> 4 jours	5,2% (95%CI 0,3%-8,9%)
ADN détecté	Positif	6,7% (95%CI 3,6%-13,5%)
	Négatif	1,4% (95%CI 0,7%-2,9%)

Tableau 2 : Risque de Lyme après morsure de tique, d'après Hofhuis et al, 2017. (29)

2. Chez les animaux domestiques et sauvages

Les animaux vertébrés (mammifères, oiseaux, reptiles) occupent une place prépondérante dans la biologie des bactéries transmises par les tiques, en tant que réservoirs de bactéries mais également en participant au cycle reproductif des tiques vectrices. De plus, les animaux domestiques peuvent présenter des tableaux cliniques similaires à ceux décrits chez l'homme et le diagnostic de laboratoire s'établit globalement par les mêmes techniques. (30)

Le rôle des oiseaux et des reptiles en tant que réservoirs de *Borrelia* reste encore sous-estimé, pour des raisons d'échantillonnage.

Les oiseaux migrateurs sont considérés comme disséminateurs de certaines espèces de *Borrelia* via le transport de tiques infectées. (31)

En revanche, les ongulés (cerf, chevreuil, mouton) ne sont plus considérés comme réservoirs, étant rarement compétents pour transmettre *Borrelia*. Néanmoins, ils continuent à jouer un rôle essentiel dans l'épidémiologie de la borréliose de Lyme en permettant le « cofeeding »⁸, qui correspond au passage de *Borrelia* d'une tique infectée à une autre se nourrissant du même animal, même si ce dernier n'est pas un réservoir.

Les carnivores sauvages peuvent assurer le rôle de réservoir de certaines espèces de *Borrelia*. En revanche, les carnivores domestiques ne sont pas considérés comme réservoir, mais plutôt comme véhicule de tiques infectées et sentinelles d'infection pour l'homme. (19)

La borréliose de Lyme est décrite chez la plupart des espèces domestiques. Ce sont le chien, le cheval et les bovins qui ont fait l'objet des descriptions les plus anciennes et les plus fréquentes. (30)

Une étude publiée en 2009 a permis d'évaluer les séroprévalences de certaines maladies vectorielles chez des chiens domestiques en France, dont la borréliose canine. Un peu plus de 900 sérums de chiens provenant de prises de sang réalisées chez des vétérinaires dans tout le pays ont été envoyés dans un laboratoire allemand qui a effectué des tests immunoenzymologiques, mettant en évidence les anticorps dirigés contre diverses bactéries dont *Borrelia burgdorferi*. 10 sérums sur 919 soit 1.09% [0.52 ; 1.99%] des chiens sont revenus positifs à *Borrelia burgdorferi*. (32)

⁸ Co-feeding : Phénomène de co-repas qui autorise l'infection de tiques « naïves » (exemptes d'infection) par d'autres tiques infectées en l'absence de virémie ou de bactériémie.

Cependant, ces données sont probablement sous-estimées du fait du faible échantillonnage par rapport à la possession de chiens domestiques par foyer en France qui s'élève à environ 7,2 millions d'après l'enquête Facco publiée en 2016 et qui reste stable depuis plusieurs années. (33)

Seuls 5% des chiens infectés développeraient la maladie. (34) (30)

3. Facteurs environnementaux

Les maladies humaines dues à des bactéries transmises par les tiques à partir d'un réservoir animal sont en constante augmentation, dû en particulier à deux phénomènes. (30)

Le premier est le déséquilibre induit par des activités humaines au sein de la faune sauvage (chasse, cultures, exploitation des forêts, urbanisation...) au bénéfice le plus souvent des mammifères de grande taille (sanglier, chevreuil, cerf...).

Ces mammifères sauvages constituent l'un des principaux réservoirs de bactéries responsables de zoonoses. Ils sont aussi des cibles pour les tiques permettant ainsi à celles-ci d'assurer leur cycle de développement par des repas sanguins mais aussi de transmettre les bactéries zoonotiques.

Le second phénomène est le développement d'une « société de loisirs », tournée de plus en plus vers les loisirs de plein air (découverte, promenade...), et donc exposant plus souvent l'Homme aux morsures de tiques.

L'infection se produit donc préférentiellement à l'occasion d'activités professionnelles ou de loisir dans les sites de prédilections des tiques : zones boisées et humides, prairies... (5)

Les agriculteurs et les travailleurs forestiers sont particulièrement exposés, mais également les personnes pratiquant la balade en forêt.

A ces deux phénomènes vient s'ajouter l'influence du changement climatique. La densité des tiques à un moment donné dans un endroit donné est l'effet combiné des facteurs climatiques et des conditions environnementales qui se sont produites sur plusieurs années. (35)

La présence de tiques, ainsi que le risque de maladie au cours d'une année donnée, est lié au nombre de jours par saison avec des températures favorables à l'activité des tiques, leur développement et leur survie durant les années précédentes.

Les conditions météorologiques, telles que les températures et les précipitations affectent le microclimat de l'habitat de la tique, ayant des conséquences sur sa survie et sa activité immédiate.

Avec le réchauffement climatique, on assiste à des hivers de plus en plus doux, avec une trêve hivernale raccourcie pour les tiques. La période de vigilance s'étend.

Dans les habitats où la dessiccation est commune, tels que les zones ouvertes, les périodes d'activité seront raccourcies à seulement quelques semaines, par opposition à plusieurs mois dans les zones boisées denses où l'humidité est plus élevée.

A long terme, les effets de variabilité climatique peuvent affecter la végétation et modifier la distribution spatiale et la prévalence de populations des hôtes animaux. (35)

F. Infection de l'Homme

1. Manifestations cliniques

De loin, la manifestation la plus courante de la maladie de Lyme est l'érythème migrant, qui peut apparaître au cours d'une première phase appelée phase précoce localisée.

S'ensuivent : une phase dite précoce disséminée pouvant atteindre divers organes tels que le système nerveux, les articulations, les yeux ; puis une phase tardive.

Cependant, cette représentation de la maladie en plusieurs phases reste trop théorique par rapport aux observations. En effet, les phases peuvent se chevaucher, et le passage par les multiples phases de la ML n'est pas systématique.

Des manifestations tardives peuvent apparaître sans aucun élément précoce au préalable ayant pu permettre le diagnostic d'une ML.

a) *Phase précoce localisée : l'érythème migrant*

Cette phase localisée au niveau du point d'inoculation de la bactérie se traduit par un premier signe clinique qui apparaît dans les 2 à 30 jours suivant la morsure, et qui concerne environ 60 à 80% des cas. C'est donc le signe le plus fréquent et le plus spécifique de la maladie, signe pathognomonique. (36) (37)

Ce symptôme précoce se manifeste sous la forme d'une éruption cutanée qui débute au site d'une morsure de tique et qui s'étend progressivement de manière centrifuge (jusqu'à 30cm). L'EM peut apparaître sur n'importe quelle partie du corps, et débute à partir d'une macule ou d'une papule puis s'étend pour former une rougeur avec ou sans clairière. Le bord qui avance est généralement distinct et intensément coloré. C'est ce bord qui représente le front de migration de la bactérie. (38) (4)

Il peut être chaud au toucher mais est rarement irritant ou douloureux. Parfois il s'éclaircit au fur et à mesure de l'agrandissement, ce qui peut donner une « cible » ou une apparence « œil de bœuf ». (36) Parfois, il peut même passer inaperçu.

La topographie de l'EM est variable en fonction de la localisation de la morsure. Il se développe souvent au niveau des membres inférieurs ou du tronc, mais se retrouve aussi avec une localisation préférentielle pour les régions inguinales et axillaires. (5) Il peut aussi ne pas être localisé autour de la morsure.

Les nymphes étant les plus mises en cause dans les infections boréliennes (environ 70%), la localisation des morsures peut être également expliquée par le fait qu'elles recherchent des peaux tendres afin de pouvoir transpercer avec leur rostre (creux des genoux, épaules, derrière l'oreille...) (39)



Figure 7 : Lésions d'érythème migrant (d'après le CDC) (40)

Même en l'absence de traitement, l'EM est spontanément résolutif mais il peut mettre plusieurs mois avant de disparaître contre seulement quelques jours après instauration d'une antibiothérapie adaptée. (4) L'antibiothérapie permet également de prévenir les complications et de limiter la progression de la maladie vers les formes disséminées.

L'EM peut être accompagné de fatigue, fièvre, frissons, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires, ganglions lymphatiques enflés. Cependant, ces symptômes ne sont pas indicatifs d'une ML en l'absence d'EM. (38)

Le diagnostic de l'EM repose sur l'examen et l'histoire clinique du patient. Les diagnostics différentiels à prendre en compte sont : les réactions de piqûre d'insecte, l'urticaire, l'eczéma de contact, l'érysipèle. (38)

b) Phase précoce disséminée

Concomitante ou plus généralement décalée par rapport à l'EM et en absence d'un traitement adapté, des signes de dissémination du pathogène vers des organes cibles peuvent apparaître. En effet, la bactérie peut aller se loger dans des organes superficiels (peau) ou profonds (SNC et SNP, articulations, cœur, œil). (4)

A ce stade, les manifestations neurologiques et rhumatologiques sont plus fréquentes que les manifestations cardiaques ou ophtalmologiques. (5)

i. Les manifestations cutanées

L'érythème chronique multiple de Lipschultz se caractérise par la présence d'au moins deux lésions cutanées de même aspect que l'EM initial mais à distance de celui-ci. Souvent d'une taille inférieure à la lésion initiale ils ne présentent jamais d'induration centrale due à la morsure de la tique. (4)

Ce symptôme est rare en Europe contrairement aux Etats-Unis. (37)

Le lymphocytome borrélien est une manifestation rare (entre 2 et 7%) mais caractéristique de la phase précoce disséminée de la ML, retrouvée presque exclusivement en Europe. (41) (4)

Cliniquement, le lymphocytome borrélien se présente sous l'aspect d'un nodule solitaire ou d'une plaque ferme de couleur allant du rose au bleu violet, et de taille variable. Localisé de préférence au niveau du lobe de l'oreille chez l'enfant et au niveau de l'aréole mammaire chez l'adulte, il peut également se retrouver sur le visage, le tronc et le scrotum. (37)

ii. Les manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques ou neuroborrélioses de Lyme sont les infections disséminées les plus fréquentes en France et en Europe. (42) Elles se produisent seulement quelques semaines après l'infection (environ 98% des cas de neuroborréliose).

L'atteinte neurologique précoce peut se présenter sous plusieurs formes. Les manifestations dominantes varient chez l'enfant et chez l'adulte. Elles sont parfois le seul signe de la maladie. (5)

Steere a décrit en 1985 une triade symptomatique comprenant névrite crânienne, polyradiculonévrite ou syndrome de Bannwarth, et méningite lymphocytaire. (43)

La névrite crânienne peut toucher tous les nerfs. Cependant, c'est le nerf facial (VII) qui se retrouve le plus souvent atteint (environ 80%), souvent avec une manifestation bilatérale. L'atteinte se manifeste par une parésie faciale, des douleurs auriculaires, une sensibilité au bruit et des troubles du goût. (44)

Le syndrome de Bannwarth ou polyradiculonévrite des nerfs spinaux et / ou crâniens est la manifestation la plus fréquente de neuroborréliose à l'âge adulte.

La symptomatologie se traduit par des douleurs radiculaires nocturnes brûlantes d'intensité violente, insuffisamment sensible aux analgésiques périphériques. Fréquemment, dans une seule jambe, des déficits moteurs et sensoriels peuvent apparaître, de type parésie⁹ et paresthésie¹⁰. (39) (44)

La méningite lymphocytaire est la manifestation la plus fréquente de la neuroborréliose chez l'enfant, mais elle peut aussi se produire à l'âge adulte. Les symptômes sont des maux de tête et des nausées, et parfois des douleurs nucales sans fièvre. En l'absence de raideur méningée, cette symptomatologie discrète ne met que rarement en avant le diagnostic d'une ML. (44) (45)

⁹ Parésie : perte partielle des capacités d'une partie du corps (limitation de mouvement, diminution de la force musculaire)

¹⁰ Paresthésie : sensation de fourmillement à la surface de la peau

iii. Les manifestations rhumatismales

La dissémination de la bactérie dans les muscles et les articulations se manifeste par des arthromyalgies migratrices et fugaces, avec des localisations changeantes. (46)

Le spectre de gravité des manifestations articulaires possibles est large et la clinique est superposable.

Le tableau habituel est caractérisé par une monoarthrite d'apparition brutale touchant préférentiellement le genou. Toutes les grosses articulations peuvent être intéressées (les hanches, épaules et chevilles); mais également les « petites articulations » (mains, les talons, et même la mâchoire).

Les douleurs sont fortes et disparaissent sans traitement spécifique, mais leur durée est variable pouvant aller de quelques jours à quelques semaines. (39)

Un tableau de polyarthrite est rare et il est inhabituel d'observer une symétrie dans les symptômes. (5)

Au niveau musculaire, la symptomatologie se traduit par des douleurs, des spasmes et des crispations musculaires, plus souvent au niveau des jambes, et ce sans effort préalable. Des sensations de « décharges électriques » peuvent également apparaître, ainsi qu'une faiblesse musculaire.

Des douleurs au niveau des tendons et des ligaments peuvent être d'autres symptômes, plus particulièrement des douleurs au niveau du tendon d'Achille, un syndrome du canal carpien, ou des douleurs de la voûte plantaire avec des douleurs de mobilité matinales. (39)

iv. Les manifestations ophtalmiques

L'atteinte oculaire peut concerner toutes les tuniques de l'œil (conjonctive, cornée, corps vitré, rétine) ainsi que le nerf optique.

Le spectre clinique des manifestations oculaires associées à la borréliose de Lyme est particulièrement large, cependant celles-ci sont relativement peu fréquentes. Leur diagnostic demeure donc difficile. (4) Les signes cliniques peuvent être une baisse d'acuité visuelle, une diplopie, des douleurs oculaires et des troubles de l'accommodation.

Des infiltrats cornéens parenchymateux, une uvéite ou une panuvéite sont les atteintes les plus fréquentes. Une paralysie de l'œil ou endophtalmie peut aussi être observée chez le patient, ainsi qu'une conjonctivite, une névrite optique, et une papillite.

v. Les manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques de la borréliose de Lyme sont rares (0,5 à 10%) et principalement en rapport avec des troubles de la conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire plus ou moins sévères. (46)

c) Phase tardive disséminée

Ces manifestations peuvent débuter plusieurs mois à plusieurs années après l'infection par la bactérie.

i. Acrodermatite chronique atrophiante de Herxheimer (ACA)

L'ACA est retrouvée préférentiellement chez l'adulte et plus spécifiquement chez la femme, exceptionnellement chez l'enfant.

Elle débute par une phase inflammatoire, caractérisée par un érythème bleu violacé, associé à un œdème plus ou moins important, prédominant aux extrémités des membres et en regard des surfaces articulaires.

L'ACA évolue vers une phase atrophique irréversible : la peau devient fine et prend un aspect « papier de cigarette » laissant apparaître les veines en transparence. (37)

ii. Manifestations neurologiques tardives

(a) Les encéphalomyélites chroniques

Cliniquement, une démarche spastique-ataxique¹¹, et des troubles de la miction sont au premier plan.

Il est rare d'observer une encéphalite pure avec des symptômes purement corticaux (aphasie, épilepsie). (44)

(b) Les troubles psychiatriques et cognitifs

La borréliose peut amener un large spectre d'anomalies cognitives et psychiatriques : troubles du sommeil, somnolence, manifestations dépressives, troubles de la mémoire, céphalées, fatigue et irritabilité, hallucinations auditives, olfactives et visuelles, troubles de personnalité. (45)

iii. Arthrite de Lyme

Les formes chroniques sont définies par les arthrites d'évolution chronique sans antibiothérapie et les formes articulaires inflammatoires durant plus d'un an, résistant à une antibiothérapie adaptée pendant plus de trois mois. (46)

Les manifestations de l'arthrite de Lyme en Europe comme en Amérique du Nord, comprennent des douleurs récurrentes pouvant être épisodiques interrompues par des intervalles pauvres ou sans symptômes ; ou de longue durée. On observe un épanchement avec un gonflement de l'articulation (synovite¹²), généralement dans une ou plusieurs grandes articulations comprenant le plus souvent le genou (au moins 85% des cas). (38) (47)

d) Le syndrome post-Lyme ou « maladie de Lyme chronique »

Certains patients atteints de ML (moins de 10%) souffrent de symptômes non spécifiques de type douleurs musculo-squelettiques et dysfonctionnements cognitifs malgré un traitement antibiotique adapté, qui sont décrits comme un « syndrome post-Lyme » ou PTLDS (post treatment Lyme disease syndrome).

¹¹ Démarche spastique-ataxique : le membre inférieur en extension décrit un arc de cercle plus ou moins visible à chaque pas, la pointe du pied venant racler le sol ; associé à une perturbation de l'équilibre

¹² Synovite : inflammation de la synoviale (membrane tapissant l'intérieur de la capsule des articulations mobiles)

Initialement reconnu comme maladie de Lyme chronique, le présent médical contredit maintenant cette appellation car cela suggérerait que l'infection par *Borrelia burgdorferi* pourrait devenir persistante malgré un traitement.

Historiquement, les études menées sur la maladie de Lyme chronique ont amené à une classification selon Feder *et al*, en 4 catégories : (48)

Catégorie	Symptomatologie
Catégorie 1	symptômes de cause inconnue regroupant fatigue, sueurs nocturnes, arthralgies, myalgies, troubles du sommeil, dépression, sans preuve d'une infection par <i>Borrelia burgdorferi</i>
Catégorie 2	maladie bien définie autre que la maladie de Lyme, diagnostiquée à tort comme maladie de Lyme
Catégorie 3	symptômes de cause inconnue sans constatation clinique compatible avec une maladie de Lyme mais présence d'anticorps dirigés contre <i>Borrelia</i>
Catégorie 4	syndrome post-lyme

Tableau 3 : Les quatre catégories prédominantes de la maladie associée à la maladie chronique de Lyme, d'après Feder *et al*, 2007. (48)

C'est à la suite de cette classification que la maladie de Lyme chronique a été considérée comme un abus de langage et que l'ensemble des symptômes a été regroupé en syndrome « post Lyme. » (49)

En 2006, Wormser établit une définition du PTLSD basée sur des critères d'inclusion et d'exclusion : (50)

Critères	
Inclusion	Un épisode documenté de début ou de fin de ML répondant à la définition de cas des centres pour le contrôle et la prévention des maladies
	Résolution ou stabilisation des manifestations symptomatiques de la ML après traitement
	Apparition de l'un des symptômes suivants dans les 6mois suivant le diagnostic d'une ML et persistance de symptômes récurrents minimum 6mois après achèvement de l'antibiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - fatigue - douleur musculo squelettique généralisée - difficultés cognitives - troubles du sommeil
Exclusion	Une co-infection active non traitée et bien documentée (ex babésiose)
	Présence d'anomalies objectives à l'examen physique ou à des tests neuropsychologiques pouvant expliquer les plaintes du patient <ul style="list-style-type: none"> - Ex : Arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques
	Diagnostic de fibromyalgie ou de syndrome de fatigue chronique
	Diagnostic d'une maladie sous-jacente pouvant expliquer les symptômes du patient
	Anomalies de laboratoire ou d'imagerie pouvant suggérer un processus non diagnostiqué distinct de la ML

Tableau 4 : Définition du syndrome « post Lyme » selon des critères d'inclusion et d'exclusion, d'après Wormser *et al*, 2006. (50)

En France, c'est le terme de « syndrome persistant polymorphe après morsure de tique » qui est retenu (SPPT).

Les symptômes peuvent apparaître dans les semaines ou mois suivant la morsure de tique. Une triade clinique est quasi constamment retrouvée avec (d'après la Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques FFMVT) (51) :

- Asthénie persistante avec réduction des capacités physiques ;
- Composante algique avec des douleurs musculo-squelettiques ;
- Atteinte cognitive avec des troubles de la concentration, troubles mnésiques, lenteur d'idéation...

A cela peuvent s'ajouter des signes de façon variables, caractéristiques d'un aspect multi-systémique :

- irritabilité, labilité émotionnelle, anxiété exacerbée inexplicée ;
- ataxie, sensations vertigineuses, acouphènes ;
- paresthésies, paralysie faciale, parésie transitoire ;
- fasciculations ;
- lipothymies positionnelles, hypotension, précordialgies fugaces, palpitations, sensation d'oppression thoracique, péricardite ;
- photophobie, hallucinose, flou visuel avec troubles de l'accommodation, diplopie, uvéite ;
- sueurs profuses, sensation de frilosité, fébricule ;
- gêne pharyngée ou pharyngite chronique ;
- vergetures atypiques, ecchymoses spontanées ;
- troubles urinaires fonctionnels avec ECBU normal.

La cause exacte de ce syndrome reste inconnue. L'hypothèse que des patients atteints du syndrome « post Lyme » puissent abriter des réservoirs cachés, notamment des formes quiescentes sous formes de « corps ronds » (kystes) de *Borrelia*, après avoir reçu le traitement est difficile à accepter et à prouver. (49)

Une étude a été menée sur des macaques infectés par *Borrelia burgdorferi* ayant reçu une antibiothérapie recommandée de 28 jours de doxycycline pour déceler la présence résiduelle de la bactérie après traitement 4 à 6 mois plus tard. (52)

Par utilisation de diverses méthodes comme la culture, l'immunofluorescence et la PCR, l'antigène de la bactérie, son ADN et son ARN ont été détectés dans les tissus des animaux traités. De plus, un petit nombre de spirochètes intacts ont été récupérés par un xénodiagnostic¹³ à partir de singes traités (réalisé avec des nymphes non infectées). Ces résultats montrent que *Borrelia burgdorferi* peut résister à un traitement antibiotique chez un hôte primate.

¹³ Xénodiagnostic : Technique de laboratoire qui consiste à faire piquer le sujet soupçonné d'une maladie parasitaire par un insecte sain de l'espèce vectrice, puis à rechercher dans cet insecte la présence du parasite

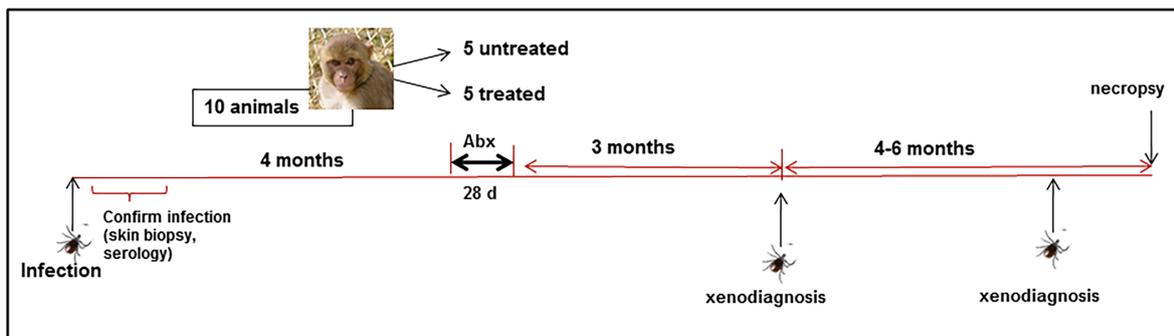


Figure 8 : Schéma expérimental pour l'évaluation du traitement antibiotique après infection par les tiques, d'après Embers et al, 2017. (52)

Bien que la bactérie ne soit pas connue pour posséder des mécanismes de résistance et soit sensible aux antibiotiques standards (doxycycline, ceftriaxone) *in vitro*, elle semble devenir tolérante après la dissémination chez l'hôte primate.

Cette découverte soulève d'importantes questions sur la persistance de la bactérie tolérante aux antibiotiques en fonction de sa forme et sur la possibilité ou non de contribuer aux symptômes après le traitement. (53)

De nouvelles approches pour le traitement de la maladie de Lyme sont nécessaires pour la prévention et le traitement éventuel des symptômes persistants ou récurrents.

Des facteurs favorisant l'apparition de ce syndrome sont suggérés par la littérature : (54)

- sévérité initiale des symptômes > 5
- retard diagnostique
- atteinte neurologique de borréliose de Lyme

De plus, un terrain psychologique préalable favoriserait également la survenue : affects négatifs, tendance au pessimisme et à la focalisation sur la douleur et les symptômes, stress psychologique. (51)

e) Les co-infections

En France, *Ixodes ricinus* peut transmettre à l'Homme d'autres bactéries pathogènes (*Bartonella henselæ*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia helvetica*), parasites (*Babesia sp*) ou virus (virus de l'encéphalite à tiques). (55)

i. La bartonellose

Aussi connue sous le nom de « Maladie des griffes du chat », elle présente de nombreux points communs avec la ML ce qui les rend difficile à distinguer l'une de l'autre et peut parfois conduire à de faux diagnostics et à des traitements inadaptés.

Les symptômes se ressemblent : forte fièvre accompagnée de frissons, éruptions cutanées, arthralgies aiguës... Des troubles neurologiques peuvent aussi être constatés en cas de lésions au cerveau se traduisant par des difficultés intellectuelles et cognitives. (56)

ii. L'anaplasmose

Classée parmi les ehrlichioses, son développement simultané avec la ML peut compliquer le diagnostic lors de l'analyse des symptômes. Les symptômes retrouvés sont des manifestations grippales (fièvre, maux de tête, douleurs musculaires, malaise, frissons) ou digestives (nausées, douleurs abdominales). Très souvent on

observe une thrombocytopénie et/ou une leucopénie, une élévation de la CRP et une perturbation des tests hépatiques. (57) (58)

iii. La rickettsiose

Cette maladie bactérienne se distingue plus de la ML que les deux précédentes.

La symptomatologie est large et se définit par des céphalées, nausées et vomissements, des arthralgies, des myalgies. Des adénopathies s'ensuivent à cause de la dissémination des bactéries dans les tissus et le sang. De nombreux organes, comme le cerveau, les yeux, le cœur, le tube digestif, les reins et la rate sont alors attaqués et les infections se généralisent.

Les signes cliniques de ces maladies se caractérisent au niveau du système cardiaque par des formes d'arythmie, des palpitations, des myocardites et une ischémie. Les cellules nerveuses subissent aussi des lésions sous forme d'encéphalites qui engendrent des troubles neurologiques et cognitifs graves. (58) (59)

iv. La babésiose

Comme les autres co-infections, la babésiose présente des symptômes similaires à la ML tel que le syndrome grippal inaugural et des myalgies.

En revanche elle se distingue par des troubles évocateurs comme l'apparition d'une hémoglobinurie, une jaunisse, une détresse respiratoire.

Dans certains cas plus aggravés, les symptômes de la babésiose peuvent parfois s'accompagner par une insuffisance rénale sévère ou par une apparition brusque d'anémie. (58)

v. La méningo-encéphalite à tiques

De même que pour la ML, des symptômes grippaux et des montées de fièvres peuvent apparaître dans la première phase de la maladie.

C'est dans la phase suivante que les patients souffrent de névralgies, associées à des céphalées aiguës ou maux de tête, des vertiges et des vomissements. Des troubles moteurs s'ensuivent, avec d'intenses douleurs dans les membres pouvant aller jusqu'à la paralysie, à cause de l'atteinte du SNC par diverses formes de méningites. (60)

2. Diagnostic

a) Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique se base sur l'histoire de la maladie avec d'une part la recherche de la morsure d'une tique, et d'autre part la symptomatologie comme décrite précédemment par phases.

Il est primordial de déceler l'EM lors de la phase précoce localisée si celui-ci est visible, car pour les phases suivantes (précoce disséminée et tardive), les bactéries ont déjà disséminé vers différentes régions de l'organisme.

Concernant une « maladie de Lyme chronique », le Dr Petra Hopf Seidel¹⁴, d'origine allemande, a établi un questionnaire permettant de suspecter un « Lyme chronique » en cas de plainte du patient de plus de trois symptômes (Annexe 2).

b) Le diagnostic biologique

i. Démarche bioclinique suite à une morsure de tique

Le diagnostic biologique de la ML repose sur la sérologie, c'est à dire la détection dans le sang ou le LCR d'anticorps dirigés contre des antigènes borréliens par des techniques de dépistage indirectes.

Les techniques directes sont utilisées en confirmation ou pour apporter une aide diagnostique dans certaines formes atypiques mais ne sont pas recommandées en routine. Plus lourdes à mettre en œuvre, elles ne sont disponibles que dans de rares laboratoires spécialisés.

ii. Les outils du diagnostic direct

Il existe actuellement des techniques de diagnostic différentes pour la détection de *Borrelia burgdorferi* en laboratoire : l'examen microscopique, la culture, la PCR, la détection directe de protéines bactérienne, et le xénodiagnostic.

Le diagnostic direct utilisé le plus souvent en confirmation, fait appel à la culture, souvent longue et fastidieuse, et à la PCR.

(a) La culture in vitro

En pratique, la mise en évidence directe par culture de *Borrelia burgdorferi* s'effectue à partir de biopsies ou de liquide biologique (sang, LCR, liquide synovial). Les prélèvements doivent être réalisés précocement avant tout traitement afin d'être riche en spirochètes.

Le prélèvement estensemencé immédiatement en milieu spécifique (BSKII, BSKH) à 32-34°C, auquel est ajouté un antibiotique (rifampicine 30 mg/ml) pour limiter le risque de contamination par la flore commensale du patient.

La culture est observée une fois par semaine en microscopie optique à fond noir ou par immunofluorescence directe.

Le temps de génération de *Borrelia burgdorferi* étant en moyenne de 7-20 heures, le délai de positivité d'une culture est de 10-20 jours.

Avant de conclure à une négativité de la culture, elles sont conservées 8 semaines et observées de façon hebdomadaire.

Cette technique qualitative est performante à partir de biopsies cutanées mais manque de sensibilité avec les autres prélèvements. De ce fait, ses indications principales sont les lésions érythémateuses atypiques. Elle présente peu d'intérêt dans les autres manifestations de la borréliose de Lyme. (61)

¹⁴ Spécialiste allemande en neurologie et psychiatrie, elle est membre de la Deutsche Borreliose Gesellschaft. Auteur de « Malade après une morsure de tique, Connaissance de la maladie et efficacité des traitements » en 2008 et de « La borréliose chronique et persistante » en 2011

(b) L'amplification génique par PCR (polymerase chain reaction)

La PCR met en évidence la présence de *Borrelia burgdorferi in vitro* en recherchant son ADN spécifique.

Elle permet d'amplifier un million de fois un fragment d'ADN particulier en le dupliquant, ce fragment pouvant être prélevé sur différents liquides corporels (LCR, urine, sang) ou tissus infectés.

L'absence de réponse ne permet pas d'exclure une ML, l'ADN des bactéries pouvant être absentes du prélèvement analysé.

La recherche positive permet d'affirmer la présence de *Borrelia burgdorferi* du fait de la grande spécificité de la technique. Un résultat positif est signe d'une infection très récente, voire actuelle.

Une technique préalable de lyse des cellules sanguines permettrait la libération de bactéries intracellulaires dans le sang du patient, augmentant ainsi la disponibilité du spirochète pour les tests. Par conséquent, on obtient une amélioration significative de la sensibilité de détection de la bactérie par PCR. (62)

iii. Les outils du diagnostic indirect

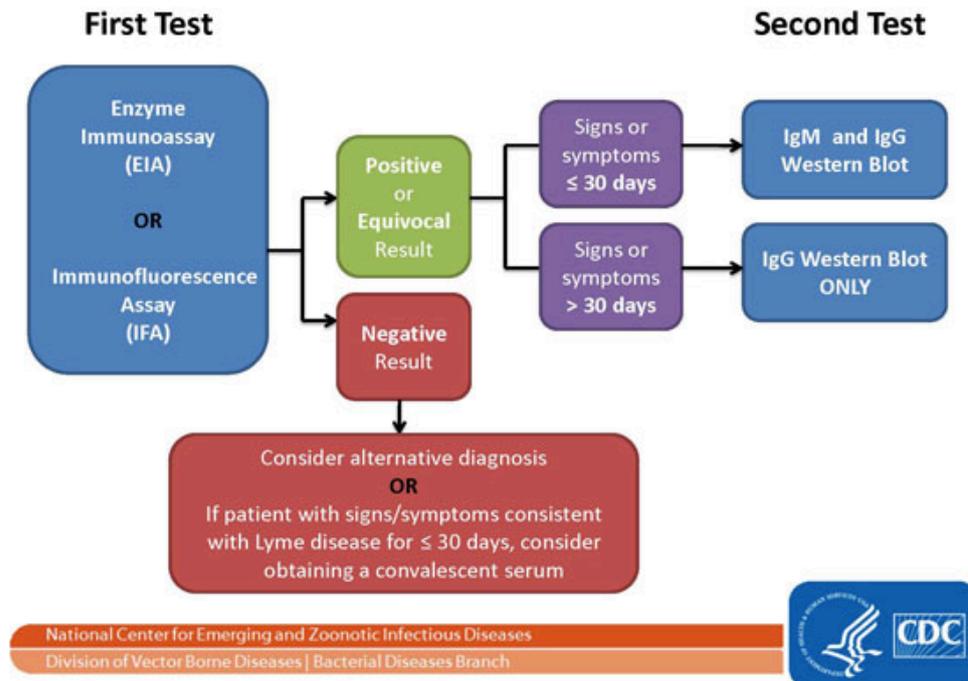


Figure 9 : Tests diagnostics à deux niveaux, d'après le CDC (63)

(a) Technique immunoenzymatique de dépistage : ELISA

L'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) est une technique permettant de mettre en évidence la présence d'anticorps (Ac) dans un liquide biologique, par réaction avec l'antigène (Ag) de *Borrelia*.

Le sérum, supposé contenir les Ac recherchés, est mis en présence des Ag de *Borrelia en quantité excessive*, ce qui amène à la formation de complexes Ag-Ac. Ces complexes sont ensuite détectés par la fixation d'un Ac secondaire anti-immunoglobuline humaine marqué par une enzyme (Ac*).

La détection peut être effectuée sur les anticorps spécifiques totaux (IgG et IgM) ou sur les deux isotypes différenciés.

On observe généralement une synthèse d'IgM maximale vers 6 à 8 semaines qui diminue après 3 mois. La synthèse d'IgG est détectable entre 1 à 3 mois après l'infection et peut persister des années, même après la guérison. (64)

Une technique différenciant les deux isotypes permet une meilleure interprétation des résultats.

C'est l'ensemble de la réaction Ag+Ac+Ac* qui est mis en évidence et quantifié. L'intensité du signal, traduisant la réaction de l'enzyme avec son substrat, est mesurée par spectroscopie. Cette intensité est proportionnelle à la quantité d'Ac présente dans le sérum.

Cette technique de dépistage présente toutefois des limites (65), notamment à cause de faux négatifs :

- si le stade est précoce, les Ac ne sont pas encore formés ;
- si le stade est chronique, les Ac ont chuté ;
- si un traitement antibiotique ou corticoïde a été utilisé récemment, les Ac ont chuté ;
- si les Ag utilisés dans le test ne correspondent pas aux Ac du patient ;
- si la quantité d'Ac est trop faible pour être détectée.

Des faux positifs peuvent également présenter une limite pour cette technique du fait de réactions croisées avec de nombreuses autres pathologies comme par exemple la syphilis ou l'herpès.

L'EUCALB préconise une sensibilité¹⁵ qui doit être maximale ainsi qu'une spécificité¹⁶ > 90% pour ces tests.

Il existe actuellement sur le marché différents types de test Elisa avec trois générations de test utilisant :

- des Ag totaux de lysats bactériens de la souche B31,
- des Ag extraits de lysats bactériens mais purifiés
- des Ag recombinants (p100, p18, OspC) ou des peptides de synthèse (C6, partie invariable de la protéine VlsE).

Selon le test utilisé, la sensibilité peut varier, et étant donné que les trois générations de réactifs sont encore disponibles sur le marché, il existe une hétérogénéité des tests et des résultats.

(b) Technique de confirmation par immuno empreinte : Western Blot

Le Western Blot est une technique employée pour analyser des protéines individuelles spécifiques dans un mélange protéique (par ex., un lysat de cellules).

Le mélange protéique est soumis à une solution contenant des détergents afin de les séparer des autres composants cellulaires, puis elles sont dénaturées. Le mélange est ensuite soumis à une électrophorèse sur gel, afin de trier les protéines selon leurs poids moléculaire.

¹⁵ Sensibilité : probabilité que le test soit positif si la maladie est présente.

¹⁶ Spécificité : probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades.

Les bandes de protéines séparées sont ensuite transférées vers une membrane porteuse, sur laquelle des Ac marqués spécifiques de la protéine d'intérêt sont appliqués.

L'Ac est conjugué à une enzyme, qui en présence de son substrat entraîne une émission de lumière qui favorise la détection.

Cette technique est plus fiable que la technique ELISA car plus spécifique. Elle permet de distinguer un test positif d'un « faux-positif » (test qui apparaît positif en ELISA mais qui ne correspond pas à une infection par *Borrelia*.)

Actuellement, les Ag utilisés sont des Ag recombinants faisant ainsi appel à plusieurs souches de *Borrelia*.

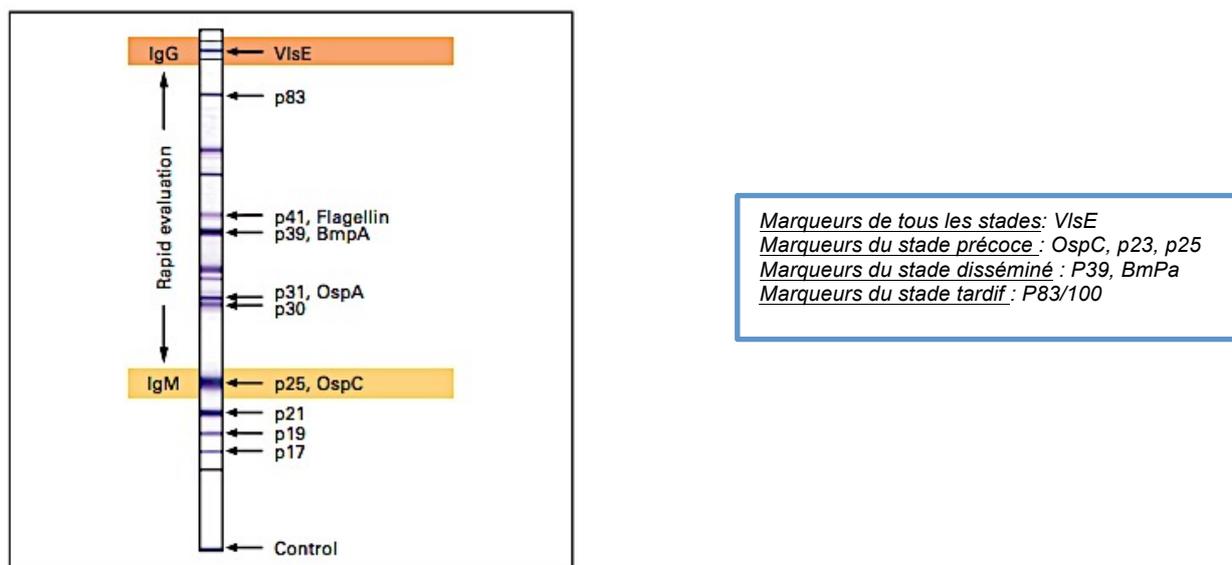


Figure 10 : Exemple d'une bandelette Western Blot des protéines spécifiques dans une recherche de Lyme, test du laboratoire Euroimmun (66)

En 2017, l'ANSM a effectué un contrôle des tests WB disponibles sur le marché pour la borréliose de Lyme, d'après les notices des réactifs de sérologie utilisés. En fonction des tests, les critères d'interprétation du WB diffèrent selon la valeur des bandes protéiques. (Annexe 3) (67)

iv. Sensibilité des sérologies et examens complémentaires en fonction des phases

Phase	Manif. cliniques	Sensibilité	Sérologie	Ac	Examens complémentaires
Localisée	Erythème migrant	+/- 50%	Non	IgM	PCR sur biopsie si forme atypique
Disséminée précoce	Atteintes neurologiques	70-90%	Oui (sang et LCR)	IgM IgG	PCR dans LCR
	Atteintes articulaires	>95%	Oui (sang)	IgG	PCR dans liquide articulaire
Disséminée tardive	Acrodermatite chronique	>95%	Oui	IgG	Biopsie cutanée : PCR et histologie
	Autres atteintes neurologiques ou articulaires : examens identiques à la phase disséminée précoce				

Tableau 5 : Sensibilité des tests sérologiques, types d'anticorps présents et examens complémentaires, d'après Jaulhac et al. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2018 (68)

Les données concernant la sensibilité des tests ont été revalidés par la HAS en 2018 (Annexe 4).

3. Traitements

Chaque manifestation clinique de la ML doit faire l'objet d'une antibiothérapie adaptée. Cependant, une sérologie positive en absence de symptômes caractéristiques ne doit pas être traitée, afin d'éviter une utilisation abusive d'antibiotiques.

Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement.

a) *Prise en charge des différentes manifestations de la maladie de Lyme et suivi, d'après le PNDS. (69)*

i. *Phases localisée précoce, disséminée précoce et disséminée tardive.*

(a) *Traitements médicamenteux*

Phase	Formes	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Localisée précoce	Erythème migrant	Doxycycline 200mg/j 14j Amoxicilline 1g 3x/j 14j	Azithromycine 1g 1 ^{er} j puis 500mg/j 7j
Disséminée précoce	EM multiple ou lymphocytome borrélien	Doxycycline 200mg/j 21j Amoxicilline 1g 3x/j 21j	Azithromycine 1g 1 ^{er} j puis 500mg/j 10j
	Neurologiques aiguës	Ceftriaxone 2g/j parentérale 21j Doxycycline per os 200mg/j 21j	
	Rhumatismales	Doxycycline 200mg/j 28j Amoxicilline 1g 3x/j 28j	Ceftriaxone 2g/j parentérale 28j
	Cardiaques	- <i>Surveillance cardiaque nécessaire en hospitalisation</i> : ceftriaxone 2g/j parentérale avec relais per os dès que possible par doxycycline 200mg/j ou amoxicilline 1g 3x/j durée totale de 21j - <i>En ambulatoire</i> : doxycycline 200mg/j ou amoxicilline 1g 3x/j 21j	
	Ophthalmiques	Pas de protocole consensuel à ce jour Même antibiothérapie qu'en cas de neuroborréliose	
Disséminée tardive	Neuroborréliose tardive	Ceftriaxone parentérale en une injection 2g/j 28j	Doxycycline 200mg/j 28j Pénicilline G IV 24MUI/j 28j
	ACA	Doxycycline 200mg/j 28j	Ceftriaxone 2g/j parentérale 28j
	Arthrite de Lyme	Doxycycline 200mg/j 28j	Ceftriaxone 2g/j parentérale 28j

Tableau 6 : Traitements antibiotiques des différentes formes de la maladie de Lyme selon les recommandations du PNDS de la HAS, juin 2018. (70)

La doxycycline est contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans.
L'azithromycine peut être utilisée chez la femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse.

Pour la prise en charge de l'ACA, le port de chaussettes de contention est indiqué afin d'éviter les conséquences de la stase veineuse.

Concernant les formes neurologiques, des thérapeutiques non médicamenteuses sont à associer en fonction des besoins : rééducation motrice (kinésithérapie), rééducation cognitive, prise en charge de la douleur, soutien psychologique.

Les formes neurologiques tardives de la ML sont une source d'arrêts provisoires ou définitifs du travail, de mise en invalidité, d'arrêts ou d'adaptations scolaires, de nécessité de réaménagement de la vie journalière du patient.

(b) Suivi et pronostic

Pour le traitement de l'EM, il est recommandé de demander au patient de prendre en photo l'EM aux différents stades d'évolution avant et après traitement.

Le pronostic des lésions cutanées, localisées ou disséminées, est généralement très bon après traitement, avec disparition complète des lésions.

Un suivi de l'observance et une réévaluation clinique mensuelle par le médecin généraliste sont recommandés pour les formes disséminées.

Concernant les formes neurologiques, l'évolution est en général favorable sous traitement, mais il peut subsister des séquelles, notamment en cas de paralysie faciale.

Pour les formes articulaires, l'évolution de l'épanchement est lente et il peut mettre entre 3 et 6 mois avant de disparaître sous traitement. Une arthrite réfractaire, c'est à dire ayant résisté à deux cures d'antibiotiques bien conduites, doit nécessiter un diagnostic différentiel et susciter l'avis d'un spécialiste.

Les formes cardiaques évoluent généralement de façon favorable en quelques semaines sans nécessiter de surveillance spécifique.

L'évolution des formes ophtalmiques dépend de la structure anatomique oculaire touchée et de l'intensité de l'atteinte initiale. Des baisses d'acuité visuelles peuvent persister. La surveillance est effectuée par un ophtalmologiste.

ii. Prise en charge d'un syndrome post Lyme

En France, selon la FFMVT, le SPPT est une entité de connaissance récente. Environ 10 à 50% des patients ayant présenté une ML se plaignent de symptômes résiduels, sans anomalies à l'examen clinique, des mois voire des années après l'épisode initial.

Ces plaintes sont d'autant plus importantes que la prise en charge initiale a été réalisée de manière tardive.

Jusqu'à présent, il n'y a pas de traitement causal de SPPT, l'origine du syndrome étant encore mal définie.

En premier lieu, il convient d'établir un bilan étiologique complet pour éliminer les diagnostics différentiels comprenant un bilan infectieux et non infectieux.

Une nouvelle organisation des soins est organisée ; et compte-tenu de la lourdeur du bilan une prise en charge en hôpital de jour ou de semaine est recommandée par la HAS. (51)

A la suite de ce bilan, si aucun diagnostic n'a pu être posé, un traitement antibiotique d'épreuve de 28 jours maximum peut être envisagé (doxycycline 200mg/j pendant 28j ou en cas de contre-indication azithromycine 1g en dose de charge puis 500mg/j pendant 15j).

Sans preuve que les symptômes de SPPT soient le reflet de la persistance de *Borrelia burgdorferi* dans l'organisme, des traitements antibiotiques prolongés ne seraient pas recommandés, toxiques et onéreux pour le patient.

Aucune étude n'a montré que les patients souffrant de SPPT ayant reçu des traitements prolongés d'antibiotiques présentaient une diminution des symptômes à long terme plus significative que les patients traités avec un placebo.

D'après la HAS, la prise en charge du SPPT doit s'effectuer sur différents plans : (51)

- une prise en charge de la souffrance psychique à la suite d'un bilan neuropsychologique ;
- une prise en charge de la douleur s'appuyant sur un traitement symptomatique pouvant associer des antalgiques, des antidépresseurs et certains antiépileptiques utilisés dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte (prégabaline, gabapentine), ainsi que l'utilisation des médecines alternatives (acupuncture) ;
- une prise en charge sociale par évaluation de l'impact familial, social et professionnel.

L'imputabilité de la bactérie dans ces symptômes résiduels étant encore incertaine, la prise en charge de ce syndrome est à l'heure actuelle encore fortement débattue.

Les recommandations seront actualisées au fur et à mesure des avancées des recherches. Des réunions organisées par la HAS tous les 6 mois avec la FFMVT¹⁷, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l'association Lyme sans Frontières afin de faire le point ont permis d'élaborer le PNDS paru en juin 2018. Une actualisation du PNDS est prévue au moins tous les deux ans.

La HAS souhaite créer des centres spécialisés hospitaliers régionaux (pour un souci de proximité), offrant une prise en charge pluriprofessionnelle et multidisciplinaire. Ces centres contribueraient à mettre en place des recherches pour améliorer les connaissances, les méthodes diagnostics et les traitements au long cours du SPPT. (51)

b) Nouvelles perspectives thérapeutiques

i. L'utilisation des peptides antimicrobiens

Une étude a été menée sur la sensibilité *in vitro* de différentes formes morphologiques de *Borrelia burgdorferi* aux antibiotiques utilisés pour traiter la ML en combinaison avec des peptides antimicrobiens, notamment la cécropine P1.

Cette nouvelle approche thérapeutique montre que le peptide antimicrobien perturberait la membrane non seulement de la forme spirochète mobile de la bactérie, permettant un accès plus facile aux antibiotiques, mais agirait également sur la forme « corps ronds » qui n'est pas facilement traitée avec des antibiotiques. (71). Actuellement ces données n'ont pas été mises en évidence *in vivo*.

¹⁷ La FFMVT est constituée d'un collège de médecins et de chercheurs ainsi que d'un collège de trois associations (France Lyme, Lympact et le Relais de Lyme)

ii. La phagothérapie

Les bactériophages sont des virus présents dans l'ensemble des écosystèmes, bactériophages, qui infectent naturellement et spécifiquement les bactéries. Ils sont capables soit de les détruire (phages lytiques) soit d'intégrer une partie de leur ADN dans celui de la bactérie (phages lysogéniques) pour modifier le métabolisme de la bactérie et la rendre plus sensible à divers facteurs de traitement.

Cette spécificité confère un spectre d'action plus réduit que les antibiotiques, mais cela peut être compensé par l'association de plusieurs phages sous forme d'un « cocktail de phages ». (72)

Actuellement, aucun phage n'est capable d'atteindre la bactérie responsable de la ML.

Pendant il pourrait s'agir d'une piste pour élaborer de nouveaux protocoles de traitements notamment pour les patients atteints de SPPT. Les progrès de la biologie moléculaire et de la bio-ingénierie permettant de modifier génétiquement des phages naturels en combinant des caractéristiques d'intérêt pourraient permettre la production de phages actifs contre des bactéries n'ayant pas de phage naturel.

iii. Les huiles essentielles pour traiter la maladie de Lyme

Les huiles essentielles sont des liquides volatils concentrés extraits de plantes, dont certaines possèdent des activités antimicrobiennes. Alors que peu d'études de l'efficacité des huiles essentielles contre *Borrelia burgdorferi* ont été réalisées, de nombreux rapports de patients sur des blogs Internet suggèrent que certaines huiles essentielles peuvent améliorer les symptômes de SPPT.

Une étude a été réalisée sur un panel de 34 huiles essentielles à différentes concentrations, pour évaluer l'activité de ces huiles sur les stades de *Borrelia burgdorferi* en phase stationnaire (corps ronds et biofilms).

Après un traitement de 7 jours, trois huiles essentielles ressortent avec une activité *in vitro* même à faible concentration contre ces formes de la bactérie : l'origan, la cannelle et le clou de girofle. (73)

iv. La vaccination

En 1999, GSK a mis sur le marché un vaccin LYMerix, afin d'éviter aux personnes exposées en zones à risque de contracter une ML. Avec un mode d'administration se faisant en trois temps (primo-vaccination, rappels 1 mois et 12 mois après), son taux de protection était estimé à 80%.

Des effets secondaires mis en avant par les médias, notamment douleurs arthritiques, ainsi que des plaintes de patients ont forcé GSK à retirer ce vaccin du marché. (74)

Actuellement, un seul vaccin visant à prévenir la ML est en développement clinique par la société franco-autrichienne Valneva, le VLA15.

G. Infection d'animaux domestiques et influence

Les animaux domestiques, surtout le chien et les chevaux, peuvent être infectés par *Borrelia* et développer des formes articulaires invalidantes.

Il est important de savoir qu'ils peuvent être porteurs de tiques infectées et ainsi les amener au domicile de leur maître mais les tiques déjà fixées ne passent pas de l'animal à l'homme.

La surveillance des animaux permet d'identifier des zones géographiques à risque de borreliose et l'utilisation de moyens de prévention anti-tique en médecine vétérinaire trouve tout son intérêt.

PARTIE 2 - L'ACTUALITE

A. La maladie de Lyme dans les médias

Internet et les médias ont joué un rôle majeur pour porter à la connaissance des patients et/ou de leurs médecins l'existence et les caractéristiques de la maladie de Lyme.

Une recherche sur l'Inathèque, moteur de recherche de l'Institut National d'Audiovisuel permet de mettre en évidence l'ampleur médiatique autour de la ML en France.

En effet, en effectuant une recherche « Maladie de Lyme » dont la date de diffusion s'étend de 2016 à aujourd'hui, l'Inathèque recense 354 résultats. Sur deux ans, en faisant abstraction des rediffusions, il y a eu au total 323 émissions TV/radios confondues ayant traité de la ML. (75)

Ce résultat conséquent atteste de l'intérêt médiatique pour cette pathologie tant au niveau des polémiques autour des diagnostics et des traitements, que des méthodes de prévention. Les titres retrouvés sont d'ailleurs souvent accrocheurs « Le mystère de la maladie de Lyme » (TV5 Monde), « Maladie de Lyme : mieux dépister et mieux traiter » (La chaîne parlementaire Assemblée Nationale) « La maladie de Lyme : un diagnostic compliqué et un traitement aléatoire » (France Inter).

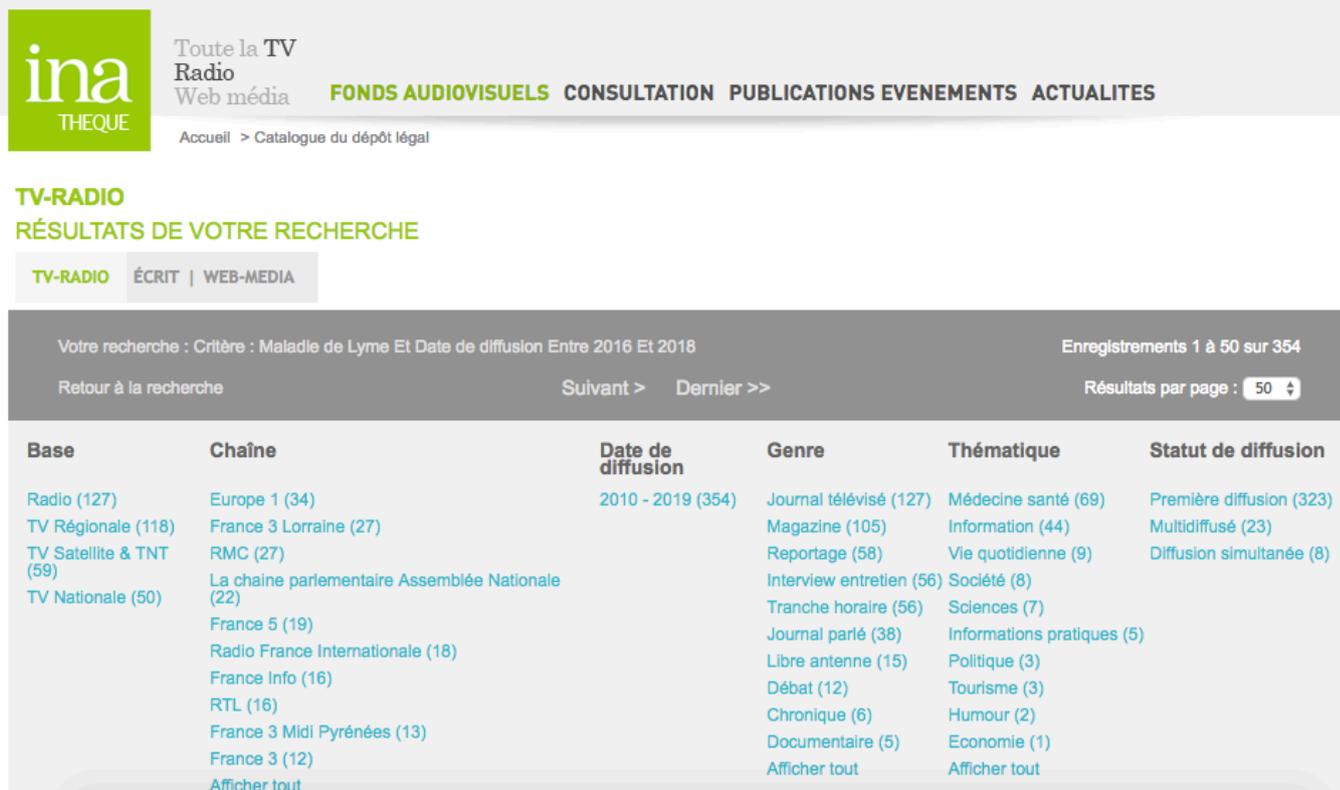


Figure 11 : Résultats de la recherche "Maladie de Lyme" dans les émissions de TV/radio sur l'Inathèque entre 2016 et 2018

En comparaison la même recherche effectuée pour la maladie de Parkinson, donne un résultat de 352. La ML apparaît donc autant dans les médias que la maladie de Parkinson qui a pourtant une prévalence en France en 2015 de 2,5 patients / 1000 habitants (76), contre une prévalence de 51 / 100 000 habitants pour la ML soit 5 fois moins.

La ML touche moins de personnes en France que d'autres pathologies mieux connues du grand public mais occupe cependant une place très importante dans les médias.

Une étude a été réalisée dans le but de mettre en évidence l'émergence de la ML dans les médias français, en tant que « problème public de santé »¹⁸. (77)

La collecte des données s'est portée, à partir des mots clefs « *Borrelia* » et Lyme », sur la presse française et généraliste et les vidéos des grandes chaînes de télé sur la période de 1987 à 2017. L'analyse de ces médias s'est concentrée sur le temps de parole, l'antibiothérapie, et l'avis des médecins.

Il en ressort plusieurs choses, et notamment que le Professeur C. Perronne¹⁹ est plus souvent cité et interrogé dans la presse écrite que d'autres médecins défendant les recommandations officielles. Moins de la moitié des articles (41%) abordent l'antibiothérapie, et la question de l'antibiothérapie prolongée est essentiellement abordée par le biais de témoignages de patients qui concernent environ un tiers des articles (34%).

Au total, 9h33min de reportages ont été consacrés à la ML depuis 1998. L'antibiothérapie y est évoquée dans un peu plus de la moitié des cas (54,6%). Des témoignages de patients sont recueillis dans près de deux tiers des émissions (62,5%). Le Pr. Perronne est interviewé pour la première fois le 27 mai 2014 sur France 3, et apparaît ensuite dans 45% des reportages consacrés à la ML, contre 31% d'apparition pour des médecins défendant les recommandations officielles.

B. Un diagnostic délicat...

1. Le sentiment des personnes se pensant atteintes de maladie de Lyme chronique

Une étude menée en France, publiée en 2017 a fait état du cheminement diagnostique et du vécu des patients se pensant atteints de maladie de Lyme chronique, c'est à dire pour qui le diagnostic n'a pas été confirmé par manque d'éléments cliniques (absence d'EM) ou de sérologie positive.

Il apparaît que le long parcours médical, voire l'errance médicale, des personnes interrogées dans cette étude a été marqué par des conflits fréquents avec le corps médical. Souvent, les patients sont confrontés à un sentiment d'abandon et de non-reconnaissance de leurs symptômes. La situation est donc douloureuse autant sur le plan physique que psychologique. (78)

Sur internet on retrouve de nombreux sites dédiés aux personnes ayant ou pensant avoir une ML : « Association Lyme Sans Frontières » « Lyme-int » « Lyme Santé Vérité » « Association France Lyme ». Ces sites diffusent des actualités, conseils, et donnent du soutien aux personnes qui les suivent.

C'est surtout sur les réseaux sociaux que les personnes se rassemblent le plus et peuvent échanger. Par exemple, sur les groupes Facebook, on peut lire le descriptif suivant d'un groupe :

¹⁸ La ML n'est à ce jour pas considérée comme un problème de santé publique, qui se définit comme situation, sanitaire qui se caractérise par une forte morbidité, une forte mortalité, des conséquences sociales et économiques importantes.

¹⁹ Le Pr. Perronne est spécialiste des maladies infectieuses et tropicales. Il est souvent opposé aux recommandations officielles et à une grande partie de la communauté médicale concernant la prise en charge de la ML.

« Groupe pour parler de cette maladie trop peu reconnue en France, les médecins préfèrent mettre les gens « fibromyalgiques » plutôt que de faire les bons examens et de soigner les gens. J'ai créé ce groupe pour aider les gens qui ont été dans mon cas, 10 ans à me battre contre les médecins pour trouver ce que j'ai. »

2. La remise en doute des tests diagnostiques

Les tests de dépistage (ELISA et WB) sont au cœur de la polémique actuelle sur la ML. Cette polémique s'explique car de nombreuses personnes se pensant atteintes de la ML ont des tests négatifs alors qu'ils se plaignent de symptômes qui pourraient correspondre au tableau clinique de la ML, d'où les suspicions sur la fiabilité des tests.

Les limites de la sérologie sont dues à un manque d'harmonisation des trousseaux commercialisés (3 générations sur le marché), présentant des performances variables dans leur sensibilité et spécificité, un manque de précision sur les Ag utilisés, les populations sur lesquelles les tests ont été évalués et les stades de la ML.

Une méta-analyse documentaire, parue en 2016 dans la revue International Journal of General Medicine, a été réalisée pour identifier les études réalisées sur les trousseaux de tests commercialisés et déterminer la sensibilité de ces derniers.

Chaque étude incluse dans l'analyse avait utilisé des échantillons de patients prédéfinis comme positifs pour une ML, soit par un test sérologique positif, ou un dossier clinique montrant une histoire d'éruption cutanée, de culture confirmée ou une combinaison de ceux-ci.

L'analyse de ces études révèle que la sensibilité de ces tests (ELISA et WB) n'excède pas en moyenne les 60% (30,6% min à 86,2% max) avec une spécificité de 96,1%, pour toutes les études et tous les stades de la maladie. (79) Ainsi, 40% des personnes malades ne seraient pas détectées par ces tests.

L'analyse des études de la sensibilité des tests selon la réponse d'Ac recherchée (IgM seul, IgG seul, IgM et IgG combinés) montre que la sensibilité est accrue lorsque les IgM et IgG positifs sont combinés (Pour un WB : IgG seul 67,2% - IgM seul 53,1% - IgG/IgM : 81,3%). La sensibilité est donc plus forte pour les tests recherchant les deux stades de la maladie, précoce ou tardif.

Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas en cohérence avec le tableau de « performances des tests diagnostiques actuellement recommandés » par la HAS en juin 2018, qui assurent une sensibilité des tests supérieure à celle annoncée par la méta-analyse (Annexe 4). De plus la FFMVT s'oppose à la HAS sur la partie du tableau relative aux tests Elisa et WB.

Malgré les récentes publications de la HAS qui apparaissent rassurantes sur la sensibilité des tests, il subsiste encore de nombreux désaccords. En l'état actuel de la science, les études ne permettent pas de conclure sur la fiabilité des tests. Un développement de la recherche est donc indispensable, ainsi qu'une coopération étroite entre tous les acteurs.

3. La plainte collective des patients

Le collectif Lymaction est une cellule de défense menée par deux avocats qui rassemble les malades atteints d'une ML ou s'en pensant atteints.

En octobre 2016, le collectif avait assigné au civil 5 fabricants de tests Elisa de diagnostic de la ML (DiaSorin, BioMérieux, Siemens, Euroimmun et Bio-Rad), en les

accusant d'un manque d'information envers les patients sur la fiabilité de leurs tests de dépistage.

Dans un second temps, la bataille judiciaire prend une nouvelle ampleur avec le dépôt d'une plainte au pénal le 15 février 2018 à Paris contre certaines autorités sanitaires.

Cette plainte vise les deux dernières ministres de la santé (Marisol Touraine et Agnès Buzyn), l'ANSM et le CNR des *Borrelia*. Ils sont accusés de possibles faits de « conflits d'intérêts », « violation des règles d'indépendance en matière d'expertise », « trafic d'influence », « abus de biens sociaux et recel », « corruption » et « mise en danger de la vie d'autrui ».

A la suite de la publication du PNDS en juin 2018 par la HAS, le Lymaction a annoncé qu'il le contesterait judiciairement.

A ce jour, aucune décision de justice n'a été rendue pour aucune des deux affaires.

C. Le plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les premières recommandations de bonne pratique

1. Présentation du plan national de lutte contre la maladie de Lyme (80)

a) Le contexte et les différents acteurs

L'élaboration du plan résulte d'échanges ouverts entre sociétés savantes, autorités sanitaires, agences régionales de santé, associations de patients, et professionnels (de santé, des forêts...).

Le plan vise à développer les connaissances sur les maladies transmissibles à tiques et à mettre en œuvre des mesures immédiates et concrètes en matière de prévention, diagnostic et soins.

b) Les différents axes du plan de lutte contre la maladie de Lyme

Il y a 5 axes stratégiques dans le Plan Lyme :

- 1/ Améliorer la Surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques dans une démarche One Health
- 2/ Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques
- 3/ Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades
- 4/ Améliorer les tests diagnostiques disponibles
- 5/ Mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques

Chacun de ces axes stratégiques regroupe différentes actions (Annexe 5). Dans le cadre de l'axe stratégique n°3 a été élaboré un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS).

2. Les nouvelles recommandations de la HAS : publication du Protocole National de Diagnostic et de Soins, juin 2018.

a) *Présentation du PNDS : objectifs et avancées*

La publication du PNDS en juin 2018 piloté par la HAS (et co-piloté par la SPILF) élaboré par des travaux de groupe entre la SPILF, la FFMVT et l'association Lyme Sans Frontières, représente une avancée positive et relance la dynamique de recherches sur la ML. C'est un premier pas vers une meilleure prise en charge de la ML.

L'objectif du PNDS est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant la ML et de répondre à la souffrance des patients qui se sentent victimes de déni ou de rejet, et d'éviter l'errance diagnostique et thérapeutique ainsi que les dérives qui peuvent en résulter en élaborant des recommandations de bonne pratique. (69)

Les avancées de ce texte portent principalement sur la reconnaissance d'un SPPT, et la possibilité d'un traitement d'épreuve de 28 jours par doxycycline, si le bilan diagnostique différentiel complet est négatif. Ce traitement pourrait être prescrit par tout généraliste si le diagnostic clinique le justifie, et quel que soit le statut sérologique avec ou sans souvenir d'une morsure de tique. A l'issue de ce traitement, qu'une amélioration soit constatée ou non, le patient en lien avec son généraliste entrera dans un parcours de soins faisant intervenir un des centres spécialisés Lyme et MVT, régional voire national.

Il s'agit d'une prise en considération des difficultés diagnostiques, thérapeutiques et de cette errance médicale, source de douleur physique et morale pour les patients.

La notion de prise en charge pour une affection de longue (ALD) durée hors liste et selon le tableau clinique est également évoquée.

b) *Une contestation quasiment immédiate*

C'est le chapitre 4 faisant référence au SPPT qui fait débat au sein des sociétés savantes, qui ne valident pas ce chapitre des recommandations. Et en demande littéralement la suppression

Ce chapitre est contesté par la SPILF (qui a pourtant contribué à sa rédaction) et d'autres sociétés savantes dans deux communiqués de presse parus en juin et juillet 2018. Les contestataires mettent en avant des risques majeurs pour les patients du fait de la reconnaissance du SPPT sans preuve scientifique, avec des risques : (81) (82)

- « de majoration de l'errance diagnostique chez des patients présentant des symptômes médicalement inexplicables
- de prise en charge inadaptée et possiblement délétère de ces patients
- liés au mésusage des antibiotiques pour les patients et la santé communautaire »

c) *Premières conclusions...*

Etant donné le manque de preuves scientifiques et les divergences entre les deux courants de pensée qui opposent FFMVT et SPILF, les recommandations actuelles sont de faible niveau de preuve.

Le PNDS sera actualisé tous les deux ans en prenant en compte les données de la science, de la recherche et d'une évaluation de l'activité des différents partenariats ville – hôpital.

La SPILF souhaiterait également qu'il soit tenu compte des recommandations internationales, notamment des sociétés savantes allemande, anglaise et américaine.

D. Les nouveautés en matière de prévention

1. Des applications destinées aux citoyens, dans le but d'aider les chercheurs

a) Application signalement TIQUE

Pour aider les chercheurs, un outil pratique et interactif a été créé par le Ministère des Solidarités et de la Santé, l'Institut National de la Recherche Agronomique et leurs partenaires : l'application signalement TIQUE. (83)

Cette démarche s'inscrit dans l'axe stratégique numéro 1 du Plan Lyme, pour améliorer la connaissance de l'aire de distribution des tiques, de la prévalence du pathogène, et des facteurs permettant de prédire la densité de tiques.

Chaque personne ayant été victime d'une morsure de tique est invitée à se signaler en précisant le lieu géographique de l'attaque, dans le but de recueillir des données d'exposition aux morsures de tiques (environnement, période de l'année, activité à risque).

Le citoyen va dans différents environnements où le chercheur ne va pas forcément pouvoir aller, ce qui donne une massification de l'information, indispensable lors d'études d'écologie.

Des kits de collecte contenant une pince à tique et un tube de stockage sont régulièrement distribués au public arpentant forêts et prairies.

S'ils le peuvent les utilisateurs de l'application envoient leur tique dans un laboratoire de l'INRA. C'est la création d'une « tiquothèque » : les tiques collectées sont stockées à Champenoux, en Meurthe-et-Moselle.

A réception, l'analyse permet d'identifier la tique : son stade, son espèce, les agents pathogènes présents. Toutes ces données permettront à terme d'estimer les risques d'être infecté après une morsure de tique en fonction des régions et des saisons. (84)

Ces informations permettent d'établir une cartographie des morsures, qui peut être consultée en temps réel, depuis un smartphone ou un ordinateur.

De plus, elles permettent aux utilisateurs de se constituer un carnet de morsure pouvant être consulté à tout moment et pouvant être utile au médecin en cas de problème de santé, étant donné que des symptômes peuvent apparaître longtemps après la morsure. Des rappels automatiques pour surveiller les symptômes sont envoyés régulièrement via l'application. (85)

b) Le Lyme snap

Une étude pilote prospective a été réalisée pour évaluer la faisabilité de la télé-déclaration des EM en zone rurale, zone plus concernée par la présence de tiques que les zones urbaines. (86)

Au préalable, une campagne d'information pour les habitants et les professionnels de santé a été réalisée dans une zone rurale d'environ 40 000

habitants. Afin d'être inclus dans cette étude, une photo de suspicion d'EM devait être envoyée par mail ou MMS entre avril 2017 et avril 2018, puis il fallait répondre à un questionnaire. Les données étaient ensuite analysées par deux médecins qui jugeaient de la probabilité d'EM.

Cette étude a montré que bien que la télé-déclaration soit un outil permettant d'éliminer le diagnostic d'EM dans environ la moitié des cas, elle se heurte à des difficultés liées à la faible utilisation des nouvelles technologies en zones rurales.

La photo était jointe dans 30% des cas par un tiers, pour une moyenne d'âge de 55 ans concernant les participants.

Il s'agit donc d'un bon outil à développer pour la suite, mais qui nécessitera une éducation des citoyens, en passant par des campagnes d'informations, voire des formations à la transmission des informations.

2. Vers un vaccin contre la maladie de Lyme

a) *Les avancées sur le VLA15*

C'est la société de biotechnologies franco-autrichienne Valneva qui travaille actuellement sur le futur vaccin contre la ML : le VLA15.

Généralement, un vaccin active le système immunitaire de l'organisme pour qu'il soit capable de se défendre lorsqu'il rencontre un agent pathogène. Ici, le mécanisme d'action est quelque peu différent.

Une tique porteuse de *Borrelia* ne transmet pas tout de suite l'infection après morsure. Les bactéries déjà présentes dans le système digestif de la tique se multiplient dans le sang que l'animal prélève à son hôte, et c'est uniquement lorsque la tique régurgite qu'elle est susceptible de transmettre l'infection.

Le vaccin cible la protéine OspA qui est exprimée lorsque les spirochètes sont situés dans l'intestin moyen des tiques non nourries. La protéine est régulée à la baisse pendant l'alimentation des tiques, permettant la migration des bactéries vers les glandes salivaires et jusqu'à l'hôte.

Avec le vaccin, les anticorps sont transportés par le sang dans l'intestin de la tique et empêchent la prolifération des bactéries, et donc l'infection. (87)

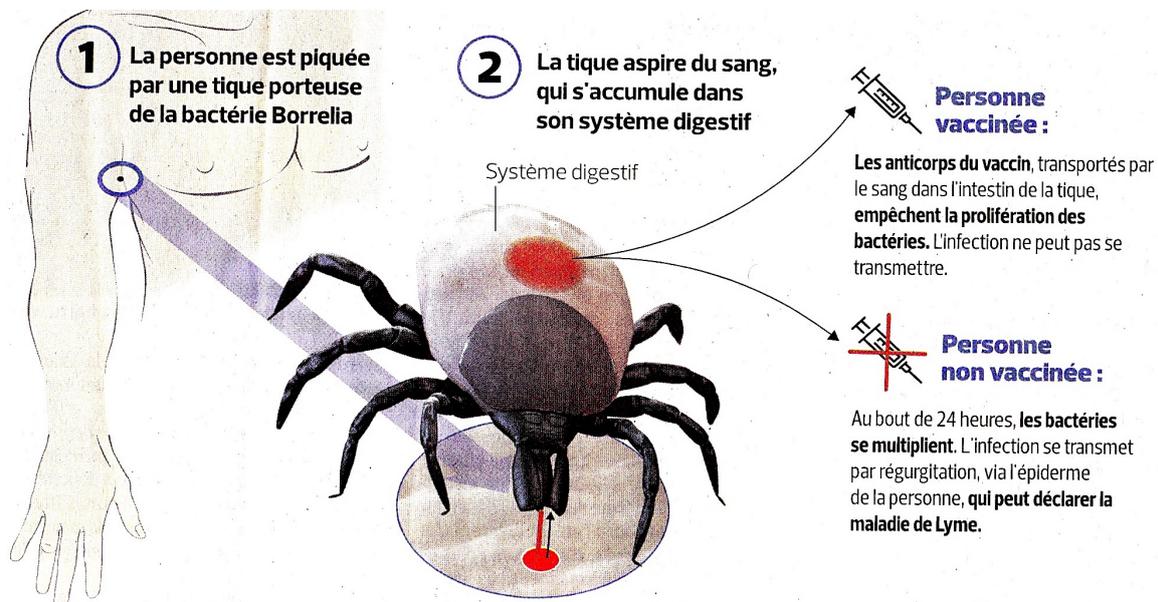


Figure 12 : Mécanisme d'action du VLA15, d'après Vanlerberghe (le Figaro), juin 2018 (88)

Ce vaccin multivalent cible la protéine OspA de la *Borrelia*, et en particulier les six sérotypes de la borréliose de Lyme les plus courants dans le monde. Le taux de séroconversion pour le groupe ayant reçu la plus forte dose du vaccin avec adjuvant, dose pressentie pour la suite du développement clinique du vaccin, se situait entre 71,4% et 96,4% pour l'ensemble des sérotypes de l'OspA.

Le schéma de vaccination n'est pas encore arrêté à ce stade, mais les volontaires de l'étude ont été vaccinés selon un schéma à trois doses, administrées à un mois d'intervalle. Pour les six sérotypes de l'OspA, les niveaux d'IgG mesurés dans l'étude étaient plus élevés après trois immunisations (J84) qu'après deux (J56). (89)

Les études de phase 1 ayant démontré un profil d'innocuité et de tolérance favorable et une immunogénicité²⁰ encourageante, la société a reçu aux Etats Unis en juillet 2017 de la part de la Food and Drug Administration (FDA) un « fast-track », procédure d'autorisation accélérée. (90)

Son indication devrait être une immunisation prophylactique contre la ML chez les personnes de plus de 2 ans, considérées comme à risque c'est à dire vivant en zones endémiques, pratiquant des activités plein air, ou des personnes ayant déjà été touchées par la maladie (une infection par *Borrelia* ne confère pas l'immunité contre toutes les souches pathogènes pour l'homme).

b) La recherche sur les vaccins anti-tiques

L'alternative de vaccins qui visent le vecteur et pas le micro-organisme représente une thérapeutique prometteuse.

Des vaccins visant des molécules de tiques peuvent réduire la transmission d'agents pathogènes. Il peut s'agir de molécules impliquées dans leur viabilité ce qui entraîne directement une diminution de la population de vecteur, ou de molécules impliquées dans leur gorgement ou leur capacité à transmettre les micro-organismes ce qui aboutit au blocage de ces processus. (91)

La conception de ce type de vaccins est encore limitée par l'identification d'Ag cibles, notamment pour *Ixodes ricinus* dont le génome n'est pas séquencé.

²⁰ Immunogénicité : capacité qu'a un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique

Vis à vis des espèces se gorgeant sur un très large spectre d'hôtes comme *Ixodes ricinus*, les Ag salivaires représentent de très bons candidats vaccinaux pour mettre en place des stratégies bloquant très rapidement le gorgement, avant la transmission des agents pathogènes via la salive.

Un certain nombre de protéines de la salive de tique ont été identifiées comme immunogènes chez l'hôte vertébré. Cibler ces Ag permettrait de perturber le repas sanguin, et empêcher la transmission des agents pathogènes.

L'identification des Ag ne pourra se faire qu'en approfondissant nos connaissances sur les interactions tiques-hôtes et tiques-agents pathogènes.

Les Ag cibles devront être communs à plusieurs espèces de tiques impliquées dans la transmission de plusieurs agents pathogènes.

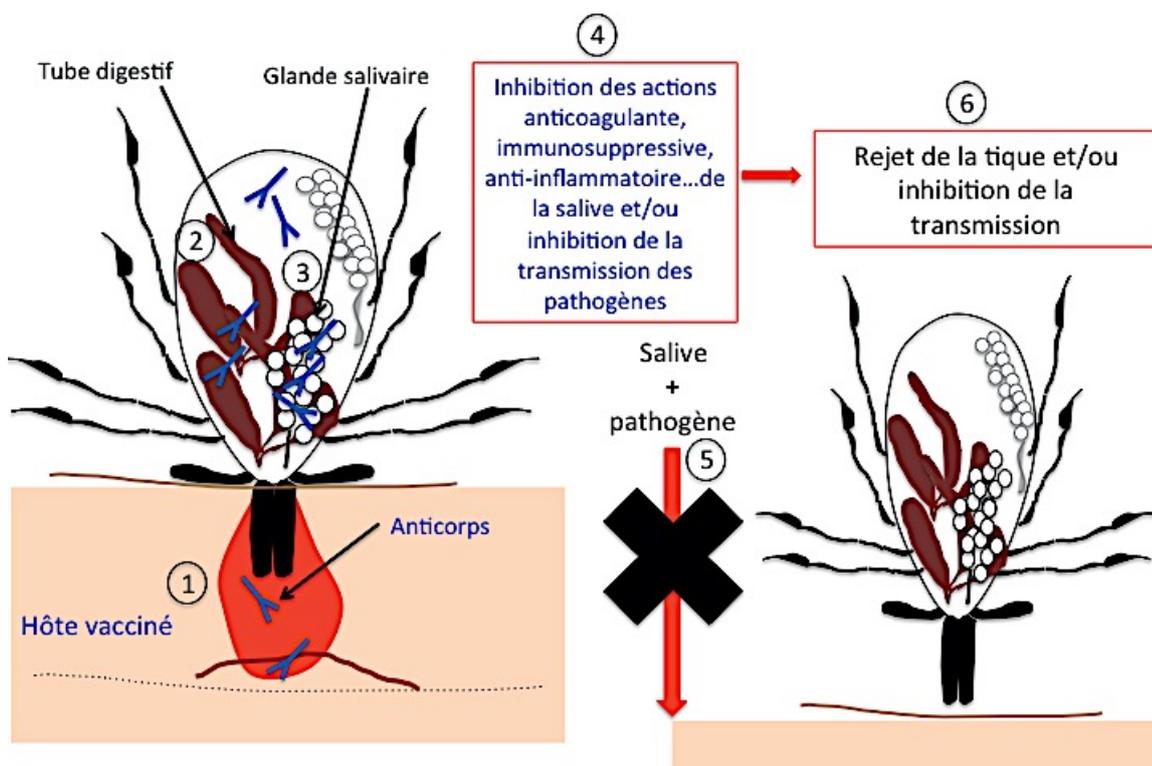


Figure 13 : Mode d'action d'un vaccin dirigé contre les protéines salivaires de la tique, d'après Bonnet et Richardson, 2018 (91)

Étapes :

- 1 : lorsque la tique se gorge sur un animal vacciné, elle va ingérer, en même temps que son repas sanguin, les anticorps générés par la vaccination ;
- 2 : ces anticorps vont alors envahir le tube digestif de la tique ;
- 3 : les anticorps vont ensuite envahir l'ensemble du corps de la tique y compris les glandes salivaires ;
- 4 : dans les glandes salivaires, en fonction de leur cible, les anticorps vont alors inhiber des fonctions anticoagulantes, immunosuppressives, anti-inflammatoires ou la multiplication et/ou la transmission des agents pathogènes avec un impact soit au niveau des glandes salivaires, soit lors de l'injection chez l'hôte vertébré ;
- 5 : en conséquence, l'action de la salive ou la transmission de l'agent pathogène seront inhibés ;
- 6 : empêchée de se nourrir, la tique sera rejetée par son hôte et/ou il n'y aura pas de transmission de micro-organismes à ce dernier.

PARTIE 3 - LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE LA MALADIE : CONSEILS A L'OFFICINE

A. Méthodes de prévention chez l'homme

1. Prévention primaire

La surveillance de la borréliose de Lyme permet d'améliorer les connaissances sur les secteurs géographiques et les populations les plus à risques et donc d'orienter les actions de prévention.

La prévention de la ML, qui est essentiellement individuelle, a pour objectifs la reconnaissance précoce des signes de la maladie et la mise en œuvre de moyens de protection contre les morsures de tiques.

a) *Prévention collective*

Elle passe par le contrôle des zones de prolifération des tiques. Difficile à mettre en œuvre en nature, elle peut néanmoins être réduite dans les jardins privés et les parcs urbains par une tonte et un débroussaillage régulier. Effectués régulièrement, cela permet d'éclaircir et d'assécher l'environnement, créant ainsi des conditions défavorables au développement des tiques qui ont besoin d'humidité pour survivre.

Au niveau des forêts, des mesures peuvent être mises en œuvre afin de diriger les flux de visiteurs dans les forêts pour que les zones à forte densité de tiques infectées par *Borrelia* soient moins souvent visitées. (92)

Ces instruments peuvent être classés selon deux axes : l'un caractérisant la nature de l'instrument (physique par opposition à social) et l'autre caractérisant la liberté de choix de l'itinéraire perçue par les visiteurs.

Perception du choix :	du Grande liberté	→	Faible liberté
Instrument physique	Points d'attraction	Orientation : variation de la qualité de la chaussée	Marquage : routes balisées
Instrument social	Education		Règlement juridique d'accès au sentier

Figure 14 : Aperçu des instruments pouvant être utilisés pour guider les flux de visiteurs, d'après Marieta A.H. Braks et al, 2016 (92)

En général, les visiteurs préfèrent les instruments avec une grande liberté de choix. Les points d'attraction, tels que les parkings et les tours d'observation d'oiseaux, sont des exemples d'instruments physiques offrant une grande liberté de choix, tandis que les itinéraires délimités que les visiteurs doivent suivre sont des exemples d'instruments physiques avec une faible liberté de choix. Il existe un intermédiaire sur l'axe physique de la liberté de choix, traduit par la présence de sentiers bien entretenus par rapport aux sentiers de qualité beaucoup plus faible.

Une mesure sociale qui génère une grande liberté de choix est la fourniture d'informations publiques sur le risque de borréliose de Lyme, par exemple via des panneaux d'information et un site Web.

La réglementation juridique de l'accès aux sentiers est un exemple d'instrument social à faible perception de liberté de choix.

Dans la pratique, cependant, une combinaison d'instruments est généralement la plus appropriée pour orienter les flux de visiteurs

b) Prévention individuelle

i. Prévention mécanique

La prévention individuelle suppose une bonne information du public, mais également des professionnels de santé, pour qui le diagnostic n'est pas toujours aisé. De nombreuses brochures sont à disposition des professionnels de santé sur le site de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES).

Sur le site inpes.santepubliquefrance.fr, une brochure d'information destinée au public reprend les mesures préventives contre les tiques (Annexe 6) (93).

La meilleure prévention consiste à se protéger des morsures de tiques par une conduite d'évitement toute l'année, et en particulier du printemps à l'automne, durant la période de prolifération des tiques.

Avant une balade en nature, il faut prévoir des vêtements longs et couvrants, serrés au cou, aux poignets et aux chevilles, permettent de limiter l'accrochage des tiques sur la peau. Il est préférable de les choisir de couleur clair si possible pour faciliter la détection des tiques. Il est recommandé de rentrer le bas du pantalon dans les chaussettes ou de fermer par un élastique. Le port d'un chapeau est également recommandé, car la détection des tiques dans le cuir chevelu est difficile.

L'utilisation de répulsifs contre les tiques peut s'ajouter à ces mesures mécaniques.

Pendant la promenade, il faut préférer emprunter les sentiers et éviter le contact avec les herbes hautes.

ii. Prévention chimique : évaluation de l'efficacité des répulsifs « anti-tiques » (action n°3 de du plan national de lutte contre la maladie de Lyme)

Les répulsifs peuvent être appliqués directement sur la peau ou sur les vêtements mais sont déconseillés chez les enfants de moins de 30mois (avis HCSP). Les produits de synthèse à base de DEET ou IR35/35, ainsi que l'acide laurique sont les plus utilisés. Dans un tweet du 16 mai 2018, L'ANSES recommande de privilégier les produits répulsifs anti-tiques disposant d'une AMM, ce qui garantit une protection efficace contre les tiques et l'absence d'effets nocifs pour la santé humaine et l'environnement. Cela est indiqué sur l'étiquette, l'emballage et/ou la notice du produit et garantit, dans les conditions d'emploi préconisées une protection efficace contre les tiques et l'absence d'effets nocifs pour la santé humaine et l'environnement.

Bien que l'efficacité de ces produits soit bien connue contre les moustiques, elle reste encore à évaluer vis-à-vis des tiques, et c'est le but de l'action n°3 décrite dans le plan national de lutte contre la maladie de Lyme : « Tester l'efficacité des répulsifs contre les tiques et préciser les modalités de leur utilisation ». (80)

L'évaluation tient compte des substances actives présentes dans les biocides répulsifs (type de produit 19 TP19 relatif aux produits utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles)²¹, qui doivent être inscrites sur la liste de l'Union Européenne des substances actives approuvée. Les produits dont la totalité des substances sont approuvées doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). (94)

Dans le cadre de l'action n°3 du plan national de lutte contre la maladie de Lyme, l'Anses a établi deux listes :

- une liste des substances actives en cours d'évaluation ou approuvées pour lesquelles une efficacité contre les tiques est attendue
- une liste des produits répulsifs en France revendiquant un usage « répulsif contre les tiques »

A l'heure actuelle, toutes les substances n'ont pas pu être évaluées, et certains produits ne sont pas encore soumis à une AMM selon le règlement biocide. Lors de cette période de transition, chaque Etat membre de l'Union Européenne est libre d'appliquer ses dispositions nationales : en France, les produits biocides sans AMM sont libres de mise sur le marché après déclaration à l'inventaire français des produits biocides.

Le site « grand public » de Simmbad dresse un inventaire des produits biocides présents sur le marché français. Il répertorie ainsi tous les produits biocides qui ont été déclarés à l'inventaire, qu'ils disposent d'une AMM ou non.

Pour obtenir une AMM, les essais d'efficacité doivent suivre une méthode décrite dans le guide d'efficacité relatif au TP19. Un essai de laboratoire réalisé avec 10 volontaires a pour but de tester le produit selon ce schéma :

- Le produit est appliqué sur l'avant-bras
- 1h après, 5 tiques indemnes de maladies sont déposées sur le dos de la main et leurs déplacements sont étudiés pendant 5 minutes
- Ce test est répété toutes les heures, jusqu'à la fin de la durée de protection revendiquée par le demandeur d'AMM, ou jusqu'à inefficacité du produit (moins de 90% des tiques repoussées²²)

Le produit est considéré efficace si 90% des tiques sont repoussées dans le temps de protection revendiqué. Cette méthode permet de définir une dose de produit efficace par surface de peau exposée, et un temps de protection.

Ces données sont disponibles pour les substances actives DEET, l'IR3535, et l'acide laurique, qui ont fait l'objet d'une évaluation de leur efficacité contre les tiques.

A ce jour, en France seuls les produits contenant exclusivement du DEET comme substance active ont fait l'objet d'une évaluation achevée leur procurant une AMM avec un usage « anti-tiques » et l'évaluation de produits à base d'IR3535 est en cours de finalisation

Les co-formulants peuvent avoir une influence sur l'efficacité du produit et notamment sur la durée de protection.

²¹ D'après le règlement biocides du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides

²² Une tique est considérée repoussée si elle ne franchit pas la limite entre zone non traitée et zone traitée, ou si elle se laisse tomber après contact avec la zone traitée.

Produits	Substance active	Teneur (%)	Dose d'application en produit	Dose d'application en substance active	Durée de protection (heure)
A	DEET	7	1,55 mg/cm ²	0,11 mg/cm ²	3
B	DEET	29,1	1,67 µL/cm ²	0,5 mg/cm ²	3
C	DEET	38,8	1,67 µL/cm ²	0,67 mg/cm ²	4
D	DEET	48,5	1,67 µL/cm ²	0,84 mg/cm ²	5
E	DEET	48,5	1,67 µL/cm ²	0,84 mg/cm ²	5
F	DEET	50	0,4 mg/cm ²	0,20 mg/cm ²	7
G	DEET	25	0,6 mg/cm ²	0,10 mg/cm ²	4
H	DEET	30	1,67 mg/cm ²	0,50 mg/cm ²	6

Tableau 7 : Analyse anonymisée des produits disposants d'une AMM en France pour un sage répulsif contre les tiques, d'après l'ANSES, mars 2018 (94)

Dans le cas du DEET par exemple, pour des doses d'application très proches, la durée de protection peut varier énormément.

Les animaux domestiques doivent également être traités de façon préventive. Le choix du produit se fait sur recommandations du vétérinaire ou du pharmacien. Il existe de nombreuses formes d'antiparasitaires disponibles pour prévenir les animaux domestiques d'une infestation combinant souvent puces et tiques : les spray et les spot-on sont les plus utilisés de nos jours, de par leur facilité d'administration.

2. Prévention secondaire :

a) Recherche de tique au retour d'activités en plein air et conduite à tenir

Au retour d'activités en plein air, une recherche méticuleuse et systématique des tiques est recommandée, pour plusieurs raisons :

- leur morsure est indolore car les tiques relarguent dans leur salive des substances anesthésiantes et anti inflammatoires
- en cas d'attachement prolongé, le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi* est accru
- la mesure est simple et peu coûteuse

Les tiques ayant des zones cibles, il faut insister sur l'examen de l'arrière des oreilles, des plis de l'arrière du genou, du cou, des aisselles, de la région génitale, et du cuir chevelu. Une attention particulière est requise car ce sont le plus souvent les nymphes, mesurant de 1 à 3mm qui sont en cause.

Un second examen le lendemain peut être utile, car la tique gorgée de sang peut être plus facile à voir.

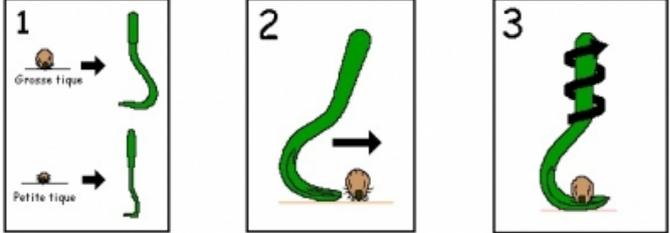
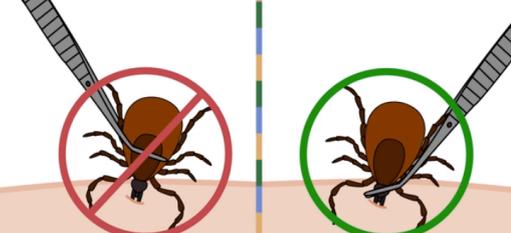
En cas de morsure, la tique est à retirer le plus rapidement possible, avec de préférence l'utilisation d'un tire-tique, ou à défaut d'une pince fine.

L'utilisation d'alcool ou de produit agressif est à déconseiller, car cela amènerait la tique à régurgiter et augmenterait les risques de contamination.

Une désinfection de la zone doit être réalisée soit par lavage à l'eau savonneuse, soit par utilisation d'un antiseptique, après retrait pour éviter le risque de régurgitation de la tique.

Le retrait s'effectue en saisissant la tête de la tique, au plus près possible de ses pièces buccales.

Les 2 méthodes de retrait sont les suivantes :

A l'aide d'un tire-tique (technique de référence)	A l'aide d'une pince à épiler fine
	
<p>Cette technique combine une préhension sans compression et un retrait par rotation. Il convient de choisir la taille du tire-tique (deux tailles : nymphe ou adulte) en fonction de celle de la tique à retirer.</p>	<p>Cette technique est plus délicate à réaliser et présente des risques si la tique est trop petite ou si l'opérateur n'est pas assez adroit pour la saisir par les pièces buccales et non par le corps.</p>

Une surveillance de la zone de morsure doit être effectuée les semaines qui suivent, pour détecter l'apparition éventuelle d'un EM, devant amener à consulter un médecin.

b) Les auto-tests vendus en pharmacie

A la disposition des patients, les auto-tests permettent d'orienter un diagnostic grâce à un système d'utilisation simple et l'obtention précoce des résultats.

Il s'agit de Dispositifs médicaux (DM) ou Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) dont la réglementation de la vente est uniquement fondée sur le marquage « CE ».²³

Les DMDIV s'opposent aux examens de biologie médicale qui sont réalisés en laboratoire, sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien biologiste et accrédités selon la norme ISO 15189.

Les auto-tests de type DMDIV les plus utilisés en France sont les tests de grossesse, et les tests d'auto-surveillance thérapeutiques (glucomètres, INR : remboursés en France par l'Assurance Maladie). Ces tests ont déjà été validés sur le plan clinique et leur utilité a été prouvée.

Récemment, des laboratoires ont décidé de proposer au public une gamme de tests, retrouvés en pharmacie d'officine, sans prescription médicale. On retrouve donc des auto-tests pour le dépistage : du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), d'une hypothyroïdie, d'une hypercholestérolémie, d'une infection à *Helicobacter Pylori*, du tétanos, du cancer de la prostate, de la maladie de Lyme, d'infection urinaire, du cancer colorectal.

Le rapport émis par l'Académie Nationale de Pharmacie en décembre 2017 concernant le rôle du pharmacien d'officine vis à vis des auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) a évalué la pertinence des auto-tests disponibles en officine. (95) (Annexe 7)

²³ Marquage « CE » : auto-certification avec intervention d'un organisme notifié assurant la conformité du produit aux exigences essentielles, notamment de santé et de sécurité, définies dans la ou les textes réglementaires concernés. Il ne confère forcément pas une garantie de qualité.

Certains auto-tests comme notamment ceux permettant le dépistage du VIH (dont la mise à disposition a été appuyée par le Conseil national du Sida) trouvent leur intérêt. Ils permettent à des personnes isolées géographiquement, réticentes à l'utilisation du dépistage classique (ELISA), qui ne se font pas dépister ou qui ont des pratiques à risque de se faire dépister.

D'autres tests ont un intérêt limité comme l'utilisation des auto-tests d'hypercholestérolémie ou de l'hypothyroïdie, qui ne tiennent pas compte du contexte du patient (âge, sexe, antécédents familiaux, prise de médicaments).

Concernant les auto-tests de la ML, ils détectent les anticorps des IgM spécifiques de *Borrelia* (dont la concentration est maximale vers 6 à 8 semaines après la morsure).

L'Académie Nationale de Pharmacie estime défavorable la balance du rapport bénéfique/risque du libre accès de ces tests en officine, compte-tenu d'un risque de mauvaise interprétation des résultats. En effet l'addition des données cliniques et biologiques peut ne pas s'avérer cohérente, entraînant un risque de résultats faux négatifs ou positifs.

De plus les réactifs de sérologie utilisés posent des problèmes « *liés aux critères d'évaluation qui ont été utilisés lors de leur développement, à l'hétérogénéité de leurs performances, à la qualité et à la transparence des informations fournies dans les notices ainsi qu'au manque de comparaisons inter-réactifs réalisées par des experts indépendants.* »

Concernant les notices, celles-ci indiquent « *devoir réaliser le test deux à six semaines suivant la piqûre d'une tique* », correspondant à la phase précoce localisée, ce qui est en contradiction avec les recommandations qui précisent qu'aucune sérologie n'est nécessaire à cette phase. En revanche, les paragraphes « *Que faut-il faire si le résultat est négatif ?* » et « *Quelle est la fiabilité de l'autotest Lyme ?* » comportent des informations nécessaires, utiles et justes. (Annexe 8)

La réglementation européenne concernant la mise sur le marché des dispositifs marqués « CE » est amenée à être modifiée (2020 pour les DM, 2022 pour les DMDIV) par la mise en place d'un système plus contraignant et plus transparent. Une évaluation de la performance des auto-tests disponibles en pharmacie d'officine sera réalisée.

Le « Rapport sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en France : auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique » paru en février 2018, établi par divers syndicats de professionnels de santé²⁴ dénonce la dangerosité de certains tests « *certaines pourraient mettre en danger le patient et avoir un impact négatif en termes de santé publique* ».

Au sujet des auto-tests de la ML en particulier : « *Cette pathologie est particulièrement délicate à détecter et les conséquences d'une erreur de diagnostic peut être dramatique. Ces auto-tests dont personne ne connaît la teneur ni les cibles antigéniques, sont moins performants que les tests ELISA de 4ème génération. Leur mise à disposition auprès de la population, à l'heure où il existe une polémique nationale de santé publique sur cette pathologie et son dépistage est catastrophique* ». (96)

²⁴ Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires (FNSPBHU), Syndicat national des médecins biologistes de CHU (SNMB-CHU), Syndicat national des biologistes des hôpitaux (SNBH), Syndicat des jeunes biologistes médicaux (SJB), (FNSIP-BM) Fédération nationale des syndicats d'internes en pharmacie et biologie médicale (FNSIP-BM), Syndicat des laboratoires de biologie clinique (SLBC)

c) *L'antibioprophylaxie après morsure de tique*

Jusqu'à présent les recommandations étaient basées sur le consensus de la SPILF de 2006, qui stipulait qu'en France, l'antibioprophylaxie morsure de tique n'était pas systématique. (97)

Ces recommandations précisait qu'en revanche, l'antibioprophylaxie pouvait être discutée au cas par cas si la situation était à haut risque de contamination : morsures multiples, long délai d'attachement, fort taux d'infestation connu. Dans ce cas, deux schémas d'antibioprophylaxie étaient proposés :

- Doxycycline monodose 200mg
- Amoxicilline per os 3g/j pendant 10 à 14 jours

Une seule étude aux États-Unis a montré un certain bénéfice d'un traitement par Doxycycline 200mg monodose prescrite dans les 72 heures après morsure en zone de forte endémie, pour prévenir la survenue d'une ML (les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes étaient exclus de l'étude). (98)

Cette étude a été réalisée en double aveugle contre placebo, et a montré une supériorité du traitement quant à l'apparition ou non d'un EM, de 0,4% vs 3,2%. Cependant l'étude n'a effectué le suivi d'apparition d'un EM que dans les 6 semaines après traitement, elle ne permet pas de savoir si la prophylaxie a permis d'éviter l'apparition de formes disséminées. De plus, cette étude est réalisée dans un contexte épidémiologique différent de celui en France avec un vecteur différent et une espèce de *Borrelia* différente (*Ixodes scapularis* et *Borrelia burgdorferi sensu stricto*).

A ce jour, il n'existe aucune étude de prophylaxie systémique réalisée dans un contexte similaire au terrain épidémiologique français (*Ixodes ricinus* et *Borrelia afzelli* ou *garinii*). Aucune données en France ne peuvent appuyer la prophylaxie systématique par antibiotique à la suite d'une morsure de tique dans le but d'éviter une ML.

Une enquête de pratique auprès des médecins a été réalisée en France en Haute-Savoie en 2017 afin d'établir un état des lieux des pratiques de prise en charge après morsure de tique et plus particulièrement le recours à l'antibioprophylaxie. (99)

Sur environ 300 médecins généralistes ou urgentistes interrogés, presque 60% se déclaraient prescripteurs réguliers de prophylaxie, associant cette prescription à une utilisation fréquente des outils d'aide à la prescription, et au sentiment de rassurer le patient en donnant un traitement. (Annexe 9)

La prescription d'une prophylaxie post-morsure se retrouve assez fréquemment alors que son bénéfice par rapport à la surveillance de la survenue d'un EM n'est pas démontré.

Un manque de clarté au niveau des recommandations françaises qui dataient de 2006, pouvant expliquer ces pratiques, nécessitait une mise à jour.

Dans ce PNDP qui vient remplacer le consensus de 2006, c'est l'abstention thérapeutique avec une surveillance rapprochée qui est maintenant recommandée. (69)

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité de la prophylaxie avec un risque non négligeable d'effets indésirables (allergie, sélection de germes résistants).

En effet, seule une partie des tiques est infectée par *Borrelia*, et la transmission de la bactérie à partir d'une tique infectée n'est pas systématique notamment si le retrait de la tique est effectué de manière précoce.

Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant la femme enceinte, l'enfant de moins de 8 ans et l'immunodéprimé. En revanche, un avis spécialisé peut être demandé (infectiologue, gynécologue-obstétricien, pédiatre).

Ces recommandations sont maintenant reprises par l'outil d'aide à la prescription d'antibiotique AntibioClic²⁵, qui jusqu'à présent s'appuyait sur les recommandations de la SPILF. (100)

B. Pratiques de prévention et connaissance de la borréliose de Lyme dans la population : résultats du baromètre santé 2016

En 2016, une enquête spécifique sur les pratiques de prévention et la connaissance de la ML auprès de la population, a été intégrée au Baromètre santé.

Il s'agit d'une enquête aléatoire réalisée par téléphone entre les mois de janvier et août 2016 auprès de plus d'environ 15 000 personnes âgées de 15 à 75 ans résidant en France métropolitaine. (101)

Dans le cadre du Plan Lyme lancé par le ministère de la santé, l'axe stratégique 2 « Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques » sont prévues des actions de sensibilisation et d'information auprès du grand public.

L'enquête du Baromètre santé a permis de faire un premier état des lieux auprès de la population générale. Le questionnaire comportait 7 questions, qui portaient sur 2 thèmes :

- La perception de l'exposition et le comportement vis à vis des morsures de tiques
- La connaissance sur la ML

Les données ont été analysées en prenant en compte les taux d'incidence régionale de la ML, répartis en 3 classes :

- forte incidence : > 100 cas / 100 000 habitants (Limousin, Alsace, Rhône-Alpes, Franche-Comté)
- moyenne incidence: 50 à 100 cas / 100 000 habitants (Champagne-Ardenne, Midi-Pyrénées, Auvergne, Poitou-Charentes)
- faible incidence : < 50 cas / 100 000 habitants (autres régions dont les Hauts-De-France)

De plus, le baromètre a tenu compte de variables supplémentaires incluant : le sexe, l'âge, le niveau de diplôme, la catégorie socio-professionnelle et la région de résidence.

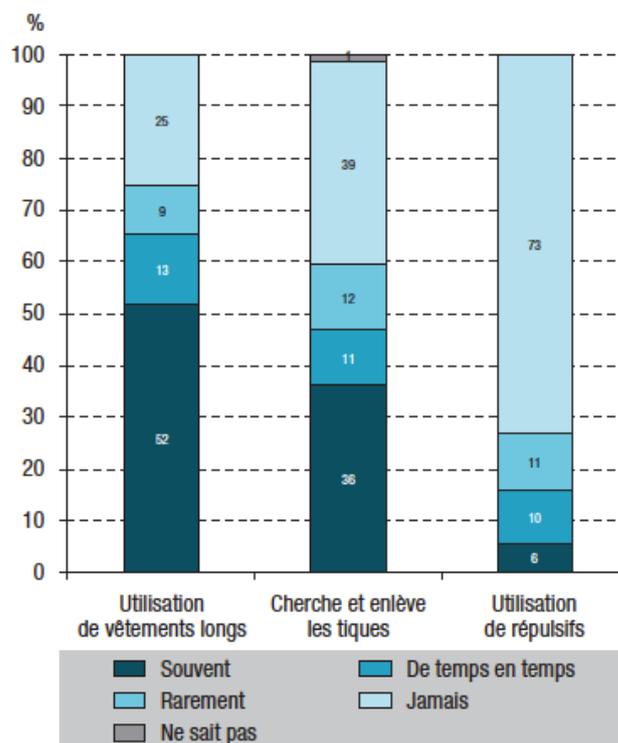
²⁵ élaboré par un comité d'experts constitués de cliniciens et d'enseignants à la faculté de Paris Diderot (généralistes et infectiologue).

	Total	Région d'incidence élevée N=2 424	Région d'incidence moyenne N=1 883	Région d'incidence faible N=10 909	p value
Vous êtes-vous déjà fait piquer par une tique? (N=15 216)					
Oui (N=4 146)	25,4%	33,6%	33,6%	22,3%	p<0,001
Il y a moins de 12 mois (N=671)	4,1%	5,2%	6,2%	3,4%	p<0,001
Il y a plus de 12 mois (N=3 475)	21,3%	28,2%	27,4%	18,7%	p<0,001
Si piqûre de tique dans les 12 mois, avez-vous consulté ? (N=671)					
Oui (N=130)	20,0%	19,6%	16,8%	21,1%	0,670
Non (N=541)	80,0%	80,4%	83,3%	79,0%	0,670
Vous sentez-vous exposé aux piqûres de tiques ? (N=15 216)					
Très exposé (N=658)	4,0%	6,5%	5,9%	3,1%	<0,001
Plutôt exposé (N=3 166)	18,3%	22,6%	24,7%	16,3%	<0,001
Plutôt pas exposé (N=5 013)	30,4%	31,2%	29,4%	30,4%	0,598
Pas du tout exposé (N=6 313)	46,7%	39,3%	39,9%	49,4%	<0,001
Ne sait pas	0,7%	0,4%	0,1%	0,9%	<0,001
Parmi ceux se déclarant exposés (N=3 824)					
À quelle fréquence utilisez-vous les moyens de protection suivants pour vous protéger contre les piqûres de tiques?					
Utilisation de répulsifs (N=594)*	16,0%	14,9%	14,2%	16,9%	0,274
Port de vêtements longs (N=2 536)*	65,6%	66,9%	67,3%	64,7%	0,445
Chercher et enlever les tiques (N=1 833)*	47,6%	55,5%	54,1%	43,3%	<0,001
Considérez-vous être bien informé sur la maladie de Lyme? (N=15 216)					
Oui, tout à fait (N=1 716)	9,5%	13,8%	11,6%	8,3%	<0,001
Oui, plutôt (N=3 315)	18,9%	26,7%	21,6%	16,8%	<0,001
Non, plutôt pas (N=4 043)	24,1%	26,1%	26,8%	23,3%	0,004
Non, pas du tout (N=1 784)	11,6%	10,3%	12,0%	11,9%	0,229
Ne sait pas (N=11)	0,1%	0,3%	0,1%	0,1%	0,303
Jamais entendu parler (N= 4 347)	35,6%	23,30%	27,9%	39,6%	<0,001
Si a déjà entendu parler de la maladie de Lyme (N=10 869)					
Quel est selon vous le premier symptôme de la maladie de Lyme? (n=10 869)					
Plaques rouges sur la peau (N=7 260)	65,6%	72,5%	65,5%	63,7%	<0,001
Autres (N=3 609)	34,4%	27,5%	34,5%	36,3%	<0,001
Quelle est selon vous la gravité de la maladie de Lyme? (n=10 869)					
Très grave (N=5 403)	48,2%	48,2%	48,0%	47,0%	0,669
Assez grave (N=5 038)	48,9%	47,9%	47,8%	48,1%	0,970
Peu grave (N=243)	2,7%	2,2%	2,3%	2,8%	0,438
Pas grave du tout (N=18)	0,2%	0,1%	0,3%	0,2%	0,582
Ne sait pas (N=167)	1,8%	1,6%	1,6%	1,8%	0,833

Tableau 8: Réponses aux questions sur les morsures de tiques et la connaissance de la maladie de Lyme selon le niveau d'incidence régionale de la borréliose de Lyme en France métropolitaine, d'après le *Baromètres santé 2016*

Un quart de la population interrogée déclare avoir déjà subi une morsure de tique, avec une proportion plus importante dans les régions de forte et moyenne incidence. Parmi eux, 20% ont consulté.

Un peu moins de la moitié de la population ne se sent pas exposée aux morsures de tiques dans leur cadre de vie habituel. Les personnes se sentant le plus



exposées sont celles vivant dans les régions de forte et moyenne incidence ; et en particulier les personnes vivant en milieu rural ou exerçant une profession agricole.

Figure 15 : Fréquence d'utilisation des moyens de protection parmi les personnes se déclarant exposées aux morsures de tiques en France métropolitaine, d'après le Baromètre santé 2016

Parmi les personnes se sentant exposées aux morsures de tiques, la mesure de prévention la plus utilisée est le port de vêtements longs. L'utilisation de répulsifs est très peu répandue. Ce sont les personnes ayant déjà été victimes d'une morsure de tique, ou se sentant les plus informées, chez qui ces pratiques sont les plus fréquentes.

Concernant le niveau d'information sur la ML, plus d'un tiers de la population déclare ne jamais en avoir entendu parler, avec une plus forte proportion dans les régions à faible incidence. Parmi la population ayant déjà entendu parler de la ML, également un tiers de la population déclare ne pas se sentir informé.

Au sujet des symptômes, deux tiers de la population ayant déjà entendu parler de la ML déclarent que le premier symptôme est une « plaque rougeâtre sur la peau ». Les personnes se sentant le mieux informées se différencient : socialement par des diplômes et des revenus plus élevés ; par l'historique d'une morsure de tique ; par la résidence dans une région d'incidence forte.

Quant à la perception de la gravité de la maladie, elle apparaît comme très grave pour près de la moitié de la population interrogée.

Ces premiers résultats montrent une hétérogénéité de l'information sur le territoire, et mettent en évidence que le fait de se sentir informé favorise l'utilisation de moyens de protections contre les tiques.

En revanche peu de techniques de prévention sont mises en œuvre par la population, probablement due à un manque d'informations et de campagnes de prévention. C'est le port de vêtements longs qui est le plus couramment mis en

œuvre, alors que l'inspection au retour de balade est primordiale pour permettre le retrait précoce de la tique et éviter la transmission des agents infectieux.

Enfin, le fait de percevoir la ML comme une maladie grave n'est pas nécessairement associé à une meilleure utilisation des moyens de protection anti-tiques.

C. Questionnaire : état des connaissances de l'équipe officinale sur cette maladie et sa prévention

1. Problématique

La ML est une maladie qui peut être prévenue en partie grâce à des actions de prévention auprès de la population. Le pharmacien, du fait de sa proximité et sa disponibilité, est le professionnel de santé le mieux placé pour informer la population et lui permettre de se protéger.

En effet l'étude réalisée en 2016 par le Baromètre Santé a mis en évidence un manque d'information de la population sur la ML et sa prévention.

2. Méthodologie

Dans le cadre de ma thèse, j'ai réalisé une étude basée sur un questionnaire a été réalisée auprès des équipes officinales exerçant dans les Hauts-de-France afin d'évaluer les connaissances sur la prévention de la ML et la prise en charge au comptoir de patients ayant reçu une morsure de tique.

Mon étude à plus petite échelle vient compléter l'étude du Baromètre Santé, afin d'observer si les équipes officinales sont assez formées pour réaliser des actions de prévention régulière au comptoir.

a) Elaboration du questionnaire

Le questionnaire (Annexe 10) a été élaboré au mois de mai 2018 et comportait 21 questions :

- 4 permettant de définir le profil des répondants ;
- 3 sur la prévention réalisée au comptoir ;
- 3 sur l'appréhension vis à vis d'une morsure de tique et la conduite à tenir ;
- 5 sur les tests d'auto-diagnostic disponibles en officine ;
- 1 sur la connaissance dans la clientèle d'un ou plusieurs patients atteints de la ML
- 2 sur l'antibioprophylaxie
- 3 sur l'actualité

Avant sa diffusion, le questionnaire a été validé avec le Docteur Elisabeth SINGER, Maître de conférences en bactériologie de l'Université de Lille.

Le questionnaire a ensuite été retranscrit sur l'outil Google Forms pour permettre de le diffuser facilement en ligne via un lien et d'en récupérer les réponses automatiquement.

Sa diffusion était accompagnée de l'introduction suivante : « *Ce questionnaire a été créé dans le but de faire un état des lieux des connaissances des équipes officinales de la région Hauts-de-France sur la maladie de Lyme et notamment*

concernant sa prévention et sa prise en charge au comptoir. Bien qu'il s'agisse d'une maladie peu répandue dans notre région, c'est une pathologie au cœur de l'actualité pour laquelle le pharmacien d'officine doit être au courant des actions préventives pouvant être mises en œuvre pour l'éviter. Ce questionnaire est anonyme et son analyse fera l'objet d'une partie de ma thèse de doctorat en pharmacie. Merci de votre participation. »

b) Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été mis en ligne du sur une période de trois mois du 14 juin au 20 septembre 2018.

Il a été diffusé sur le réseau social Facebook dans différents groupes dont certains étaient non spécifiques à la région Hauts-de-France rassemblant pharmaciens, préparateurs, et étudiants.

Il a également été diffusé par mail à l'aide d'une liste de pharmacies issues d'un groupement exerçant dans le département du Nord.

c) Traitement des résultats

Les données brutes ont été automatiquement traitées par le programme d'enquête Google Forms, ce qui a permis un gain de temps concernant l'analyse des réponses. Certaines données ont cependant été extraites dans un document Excel afin de les présenter sous forme de graphiques.

3. Résultats

a) Profil des répondants

Le questionnaire a obtenu 87 réponses au total, en sélectionnant d'emblée les personnes exerçant dans la région Haut-de-France.

En fonction de leurs statuts au sein de l'officine, les répondants sont 52,9% pharmacien assistant, 21,8% étudiant en pharmacie, 12,6% pharmacien titulaire, 11,5% préparateur en pharmacie et 1,1% apprenti préparateur.

La majorité des répondants ont obtenu leur diplôme (ou vont l'obtenir pour les étudiants ayant participé) après 2013 (76,7%).

Concernant le département d'exercice des répondants, 75,9% se trouvent dans le département Nord, 19,5% dans le Pas de Calais, 2,3% dans l'Aisne et 2,3% dans la Somme.

Ils exercent principalement en zone urbaine (77%).

b) Prévention au comptoir

Parmi les répondants 87,4% ont estimé faire de la prévention primaire régulière au comptoir concernant les morsures de tiques, contre 12,6% qui n'en font pas ou peu régulièrement.

Les habitudes de préventions des participants ont été évaluées selon 4 conseils à donner :

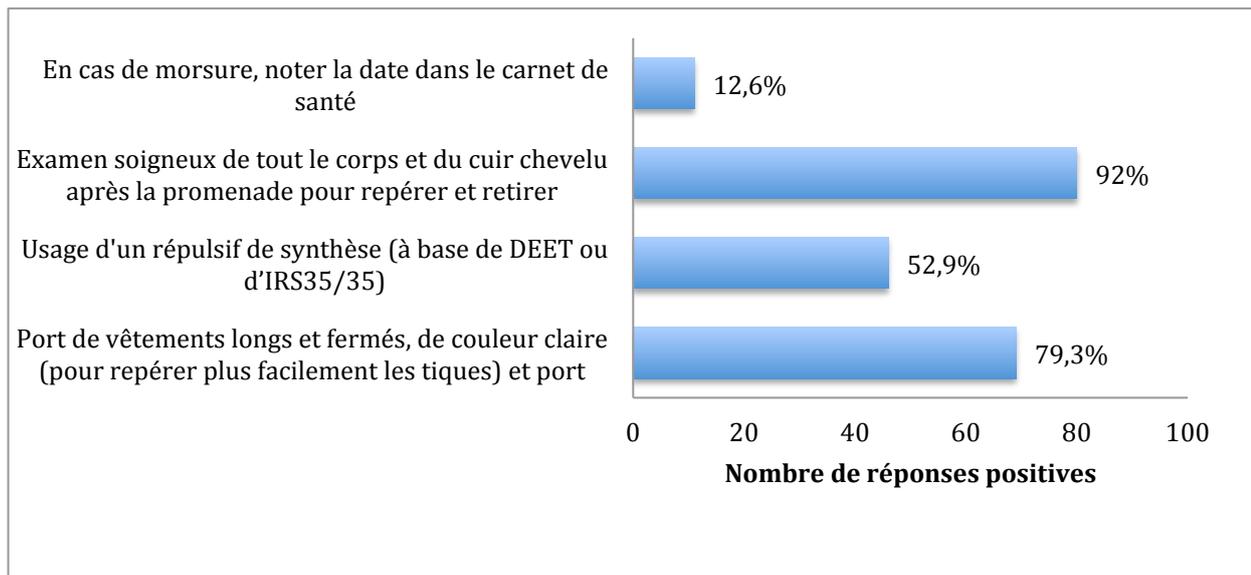


Figure 16 : Conseils de prévention en officine

Globalement, les pharmaciens recommandent bien le port de vêtements longs et fermés et l'examen soigneux de tout le corps au retour de promenade. En revanche, l'utilisation de répulsifs est moins proposée. Le conseil de noter dans le carnet de santé une éventuelle morsure de tique est rarement prodigué.

Seulement 13,8% des participants déclarent utiliser des supports (brochures Cespharm ou Inpes, affiches...) sur lesquels s'appuyer pour effectuer cette prévention.

c) *Attitude face à une morsure de tique*

Le niveau d'inquiétude au comptoir face à un patient se présentant avec une morsure de tique a été évalué sur une échelle allant de 0 (pas inquiet du tout) à 10 (très inquiet).

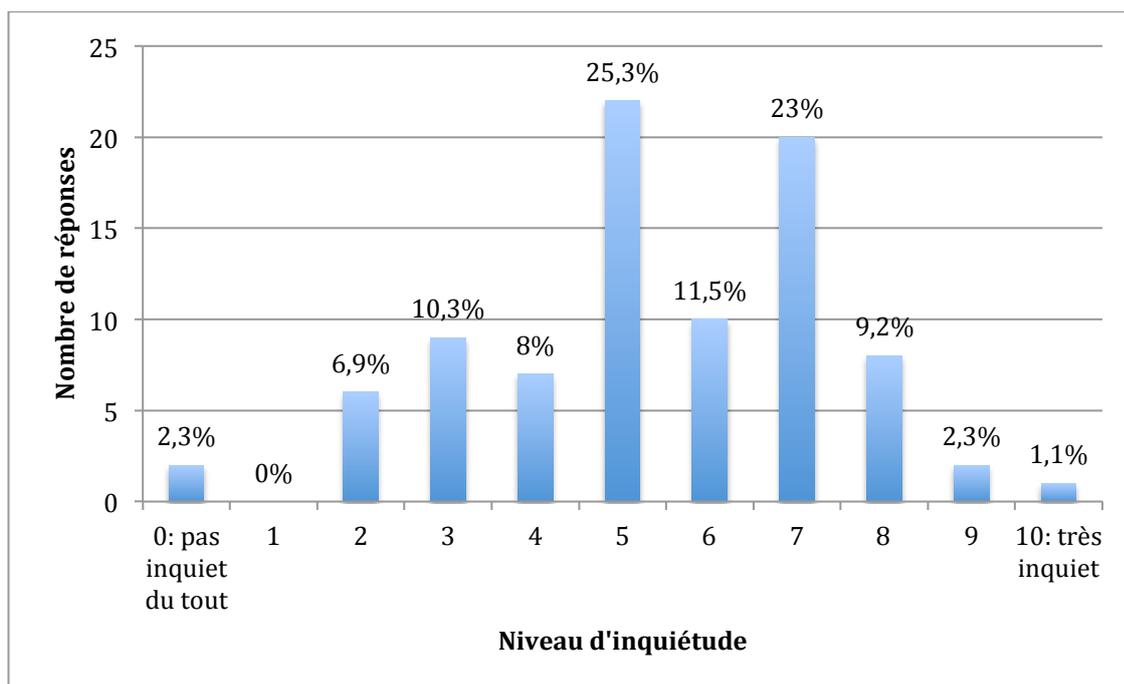


Figure 17 : Niveau d'inquiétude au comptoir face à une morsure de tique

Face à un patient se présentant avec une morsure de tique à l'officine, plus de 70% des participants ont tendance à être plutôt inquiets (>4 en niveau d'inquiétude).

Concernant le retrait précoce de la tique, il a été demandé aux répondants de choisir entre différents produits dans une liste pour réaliser ce geste technique.

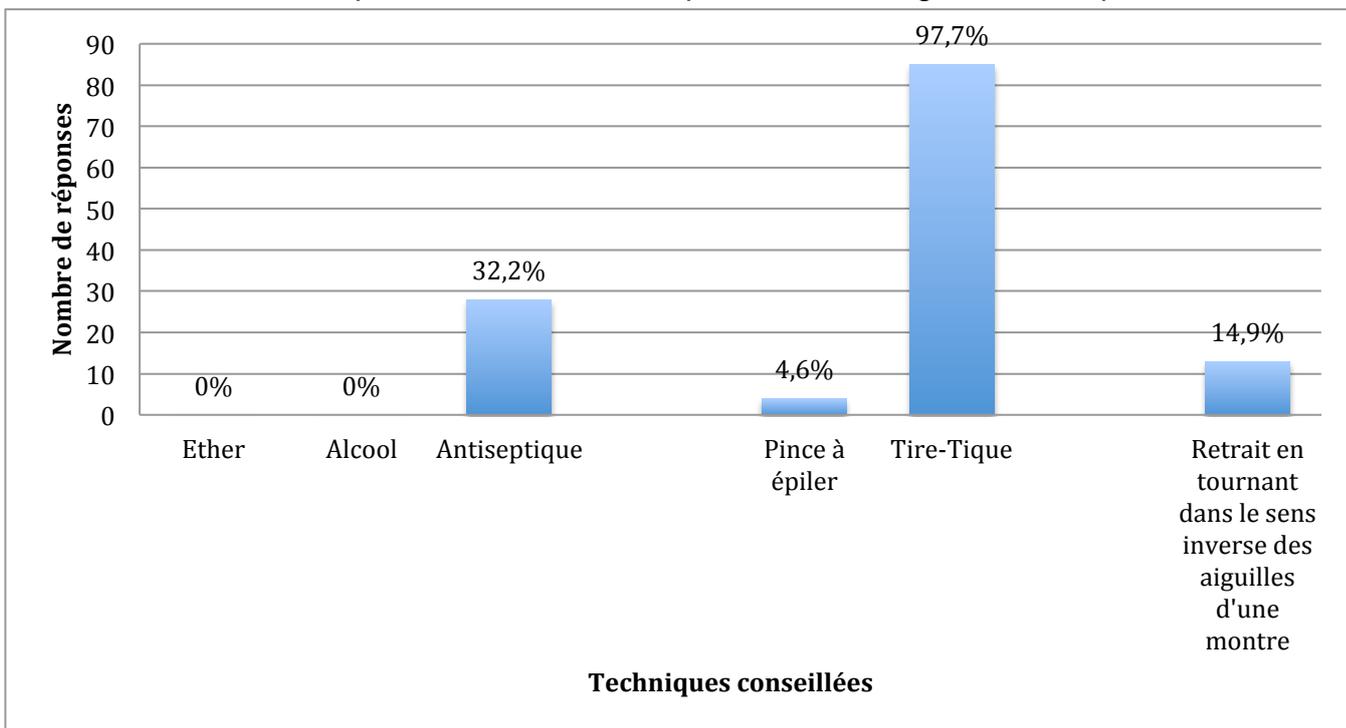


Figure 18 : Recommandations techniques en officine pour le retrait précoce d'une tique

Aucune personne interrogée ne recommande l'application d'éther ou d'alcool en désinfection, et 32,2% préconisent l'utilisation d'un antiseptique.

Presque la totalité des participants à l'étude, soit 97,7%, recommandent l'utilisation du tire-tique et 14,9% complètent leur technique par un retrait rotatif en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

La nécessité d'une consultation médicale a été évaluée selon 4 affirmations, s'intéressant à la durée d'attachement (retrait précoce ou tardif), l'apparition d'un érythème migrant, ou au caractère systématique de la consultation.

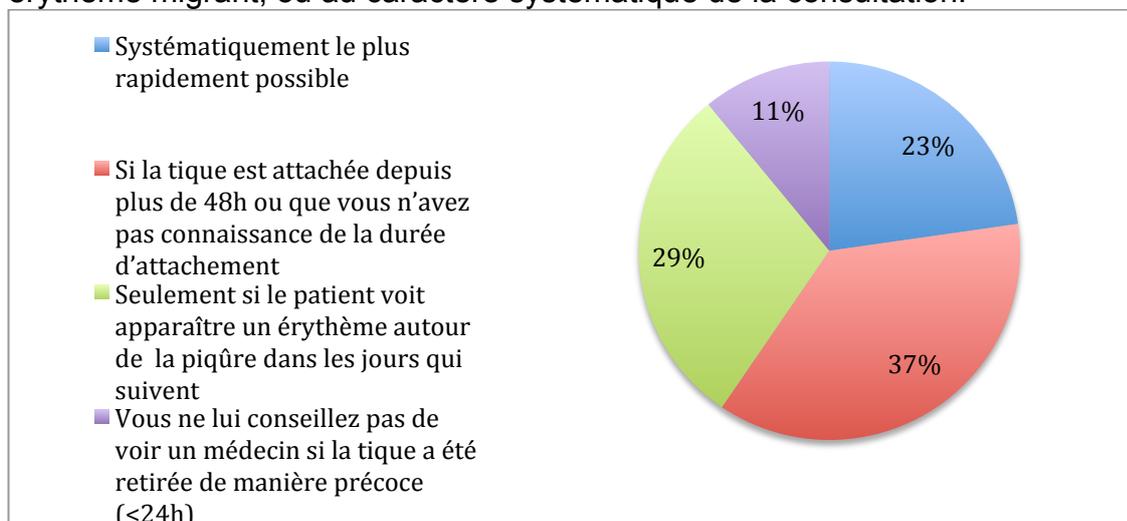


Figure 19 : Nécessité d'une consultation médicale après morsure de tique

A cette question, 23% recommandent une consultation systématique soit près d'un quart des répondants. 37% conseillent une consultation en cas de durée d'attachement de plus de 48h ou inconnue, 29% en cas d'apparition d'un érythème autour de la morsure dans les jours qui suivent, et 11% ne recommandent pas de consultation en cas de retrait précoce.

d) *Les auto-tests diagnostic*

Les auto-tests diagnostic ont été abordés dans le questionnaire au moyen de 5 questions portant sur la disponibilité dans l'officine d'un ou plusieurs tests, la confiance accordée aux tests permettant un auto-diagnostic en général, la confiance accordée à ceux pour la ML, et leur dispensation.

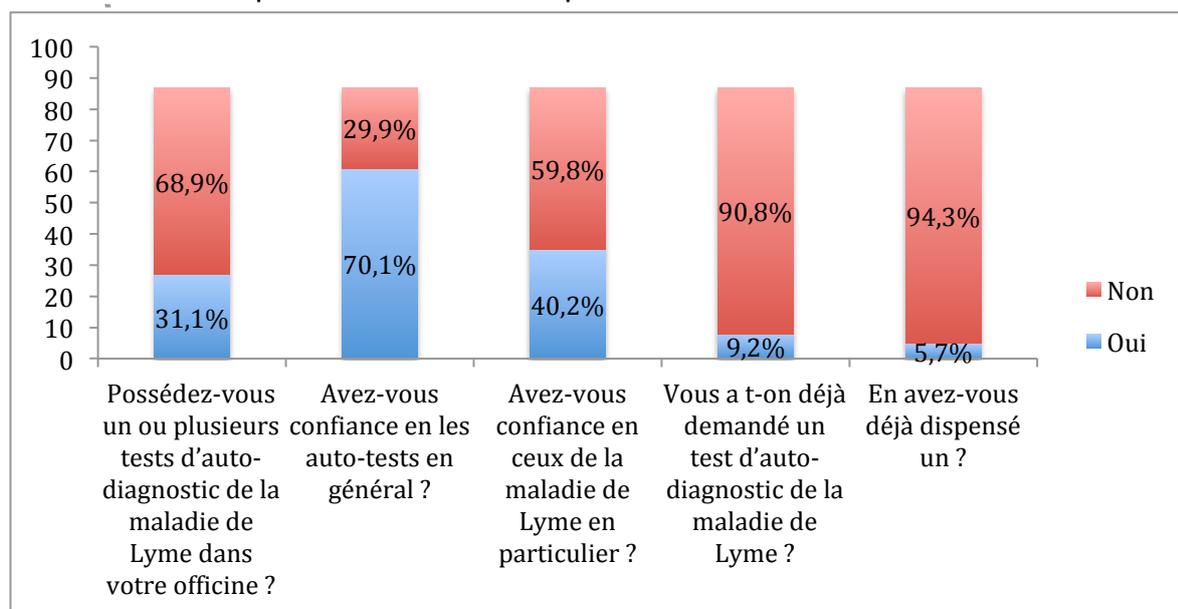


Figure 20 : Questions relatives aux auto-tests en officine

Parmi les réponses, 68,9% déclarent ne pas avoir à disposition au sein de l'officine dans laquelle ils exercent de auto-tests pour la ML.

La confiance aux auto-tests en général est de 70,1% contre 40,2% pour ceux spécifiques à la ML.

Seuls 9,2% ont déjà reçu une demande au comptoir pour un auto-test de la ML et 5,7% en ont déjà dispensé.

e) *Patients atteints de ML au sein de l'officine et stade de la maladie*

Parmi les répondants au questionnaire, une faible proportion de 22,6% d'entre eux déclarent avoir des patients atteints de ML au sein de leur officine réparti de la manière suivante : 5,7% auraient un ou plusieurs patients en phase précoce, 2,3% en phase tardive, 4,6% en « post-lyme » et 10,3% pour lequel ils n'ont pas connaissance du stade de la maladie. Pour le reste, 39,1% déclarent n'avoir aucun patient atteint de ML et 37,9% ne savent pas si ils en ont.

f) *Antibioprophylaxie post-morsure de tique*

Remarque : cette partie est présentée afin de ne pas supprimer les données du questionnaire mais n'a plus de valeur étant donnée l'actualisation des recommandations.

Concernant l'antibioprophylaxie post-morsure de tique en France, parmi les répondants : 10,3% estiment qu'elle doit être systématique ; 81,6% estiment qu'elle

est nécessaire en cas de durée d'attachement de la tique est > 48-72h ; 74,7%% si la durée d'attachement est inconnue.

Pour les cas particuliers, 58,6% la recommandent s'il s'agit d'une femme enceinte, 46% s'il s'agit d'un enfant, et 69% s'il s'agit d'un patient immunodéprimé.

Enfin, 55,2% précisent qu'elle doit être réalisée en cas de morsures multiples.

La connaissance du schéma d'antibioprophylaxie par l'équipe officinale a été évaluée à l'aide du questionnaire. Parmi les schémas d'antibioprophylaxie proposés : 62,1% ont opté un traitement par amoxicilline per os 1g 3x/j pendant 10 à 14 jours, et 49,4% pour un traitement par doxycycline monodose 200mg (ce qui correspondait aux recommandations de la SPILF). Un traitement par clarithromycine 500mg 2x/j pendant 14-21j était possible pour 13,8% ou par ceftriaxone IV 2g/j 14j pour 5,7%.

16,1% des répondants précisait qu'elle devait être réalisée dans les 3 jours suivant le retrait de la tique.

g) Concernant l'actualité

La dernière partie du questionnaire était en rapport avec l'actualité de la ML et plus précisément la sortie du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme.

48,3% des répondants ont déclaré avoir eu connaissance de la mise en place du plan Lyme, et seulement 13,8% l'avoir parcouru.

Enfin sur la mise en place d'une ALD pour la maladie de Lyme, 59,8% y seraient favorables.

4. Discussion

a) Biais et limites de l'étude

Cette étude avait pour objectif de recueillir un nombre suffisant et représentatif de réponses de professionnels de santé exerçant en officine dans les Hauts de France, au sujet de la ML : sa prévention, sa prise en charge au comptoir, et le suivi de l'actualité.

Le choix de diffuser par les réseaux sociaux s'est fait du fait de la facilité d'utilisation, de la rapidité de diffusion et de la simplicité du recueil des données par un seul et même lien.

Cependant, utiliser d'autres moyens de diffusions comme par exemple contacter le conseil régional de l'ordre des pharmaciens à Lille ou un logiciel utilisé en pharmacie pour diffuser le questionnaire aurait pu permettre de recueillir plus de réponses. Cela n'a pas été fait par la suite, du fait que, malheureusement, les recommandations ont changé peu de temps après la validation et la première diffusion du questionnaire.

En effet, le questionnaire a été élaboré et mis en ligne très peu de temps avant la publication des nouvelles recommandations de la HAS, mises en ligne le 20 juin 2018.

Les questions sur l'antibioprophylaxie qui avaient été basées sur le consensus de la SPILF de 2006 ont perdu de leur intérêt avec l'actualisation des recommandations. Une case « n'est pas recommandée » aurait du être ajoutée, mais plusieurs réponses avaient déjà été envoyées. Il a donc été choisi de ne pas tenir compte de ces questions dans l'analyse, et de se concentrer sur les mesures de prévention, la confiance en les tests d'auto-diagnostic et le suivi de l'actualité par le pharmacien.

b) Bilan des réponses

L'équipe officinale réalise régulièrement de la prévention auprès de ses patients, le plus souvent sans l'aide de supports.

Les mesures mécaniques sont globalement plus conseillées (ports de vêtements longs) que les mesures chimiques (répulsifs), probablement par manque de formation sur ces produits, pour lesquels l'AMM « anti-tiques » n'était jusqu'à présent pas précisée.

En revanche, l'importance de l'inspection de tout le corps au retour de balade est presque systématiquement rappelée. La notion de rapporter la morsure dans le carnet de santé ou tout autre support n'est pas encore bien intégrée dans les conseils. En sachant que l'EM, bien que fréquent après morsure, n'est pas systématique, le fait d'avoir une trace écrite de la date de la morsure pourrait en cas de tableau clinique similaire à celui de la ML permettre d'apporter un élément en faveur du diagnostic.

Si l'on compare les données concernant la prévention dans notre étude à celle du Baromètre santé 2016, on peut constater que malgré le fait que les équipes officinales rappellent bien l'importance de l'inspection au retour de balade, c'est une mesure qui est très peu mise en œuvre par la population.

L'utilisation de supports lors de la dispensation des conseils de prévention pourrait permettre à la population de mieux intégrer et mettre en œuvre les techniques d'évitement des tiques. Des brochures sont disponibles sur le site du Cespharm, qu'il est possible de commander gratuitement pour l'officine.

Afin d'améliorer les pratiques de prévention de la population française, il serait important que les messages de prévention soient réalisés sur d'autres supports peut-être plus adaptés (spots vidéos par exemple au moment de l'année où l'activité des tiques est la plus forte, rappelant la nécessité de l'inspection méticuleuse au retour de promenade et l'utilisation possible de répulsifs) et intégrant des informations expliquant clairement les raisons et l'efficacité de ces mesures.

Face à un patient se présentant avec une morsure de tique au comptoir, une majorité des répondants s'estiment inquiets. Cette inquiétude se ressent dans la nécessité d'une consultation médicale à la suite de la morsure qui est également conseillée par une majorité (que ce soit systématiquement ou en fonction de la durée d'attachement), alors qu'elle ne doit l'être qu'en cas d'apparition d'un EM. Il faut donc rappeler la surveillance de la zone de morsure.

En revanche, la technique de retrait de la tique semble être bien maîtrisée par l'équipe officinale : aucun répondant n'a proposé l'utilisation de produits agressifs qui pourraient amener la tique à régurgiter, et la quasi-totalité préfèrent l'utilisation du tire-tique. Le retrait par une technique de traction / rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre n'est pas précisé par tout le monde.

Des modules de formation continue consacrés à la ML, pourraient permettre aux officinaux de limiter leur inquiétude au comptoir. Ces modules rappelleraient les actions de prévention à mettre en œuvre au comptoir et la conduite à tenir face à un patient se présentant avec une morsure de tique : retrait précoce de la tique à l'aide d'un tire-tique, surveillance de la zone de morsure et consultation médicale en cas d'apparition d'un EM.

Le niveau de confiance concernant les auto-tests devant aider au diagnostic d'une ML est faible et leur dispensation extrêmement rare.

Ces résultats sont cohérents avec les recommandations de l'académie nationale de pharmacie sur les auto-tests de la ML. En effet, l'académie nationale de

pharmacie incite les pharmaciens à dissuader les patients voulant réaliser un auto-test pour la ML, du fait du risque d'une mauvaise interprétation du test (les réactifs de sérologie posant problème).

En présence d'un patient alléguant des symptômes compatibles avec une ML demandant un auto-test Lyme, le rôle du pharmacien doit être de le sensibiliser à l'importance d'un diagnostic clinicobiologique précoce et de l'orienter vers un médecin, pour des examens biologiques qui seront contextualisés.

L'actualité concernant la mise en place du Plan national de lutte contre la maladie de Lyme par le Ministère de la Santé a été peu suivie par les équipes officinales des Hauts-de-France. Ce manque d'intérêt peut s'expliquer par le fait qu'il ne s'agit pas d'une région à forte incidence des tiques, et le peu de patients rencontrés au comptoir atteints de la maladie dans la région.

CONCLUSION

La maladie de Lyme, a fait l'objet de nombreuses polémiques au cours de ces dernières années sur le plan diagnostique et thérapeutique, traduisant les conflits entre patients et corps médical.

Un faible niveau de confiance en les tests diagnostics de cette maladie a amené des groupes de patients grâce au soutien d'associations à porter plainte contre des laboratoires puis des autorités de santé, convaincus d'être atteints de la maladie de Lyme mais selon eux non correctement diagnostiqués.

A ce jour, aucune décision juridique n'a encore été rendue, mais toutes ces controverses ont amené les autorités de santé en France à rédiger un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et à actualiser les recommandations en publiant le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) en juin 2018.

Ces publications, reflet de la nécessité de textes encadrant sa prise en charge, qui avaient pour but d'harmoniser les diagnostics et les thérapeutiques, n'ont pourtant pas fait l'unanimité.

Dans l'attente d'une évaluation et d'une harmonisation des tests diagnostics disponibles, prévue par le PNDS, la clinique et notamment l'érythème migrant qui représente le seul symptôme pathognomonique de la maladie, reste toujours l'élément principal pour le diagnostic.

Cependant, La Haute Autorité de Santé (HAS) reconnaît l'existence d'un Syndrome Persistant Polymorphe après morsure de Tique (SPPT), qui ne met pas tout le monde d'accord. Ce syndrome, dont la cause n'est pas encore définie, regroupe les malades les plus problématiques pour lesquels aucun diagnostic n'a pu être posé, mais dont le bilan complet a éliminé tous diagnostic différentiel infectieux ou non.

La maladie de Lyme impose une prévention qui se traduit par une lutte antivectorielle contre les tiques. Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, a un rôle important dans la prévention individuelle de cette maladie.

Bien que les actions de prévention menées en officine soient bien conduites et complètes, elles semblent peu appliquées par les patients, comme le met en évidence l'étude du Baromètre Santé 2016. La prévention en France doit encore être renforcée.

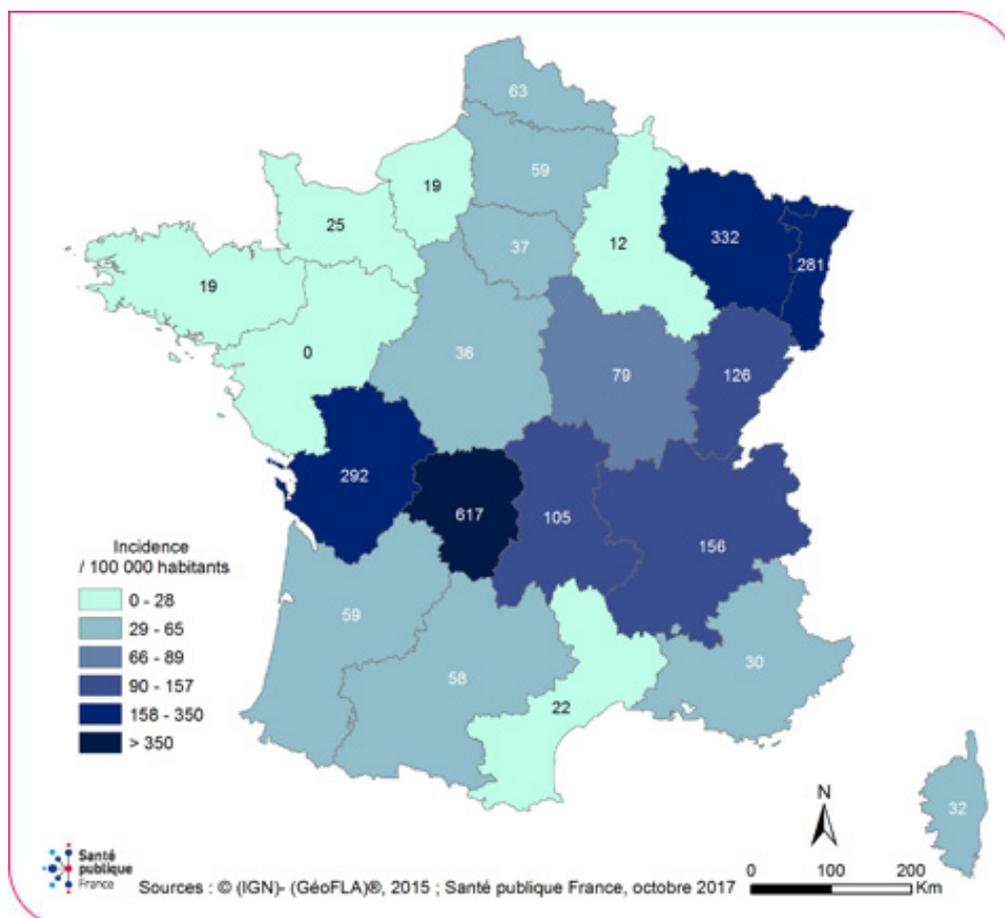
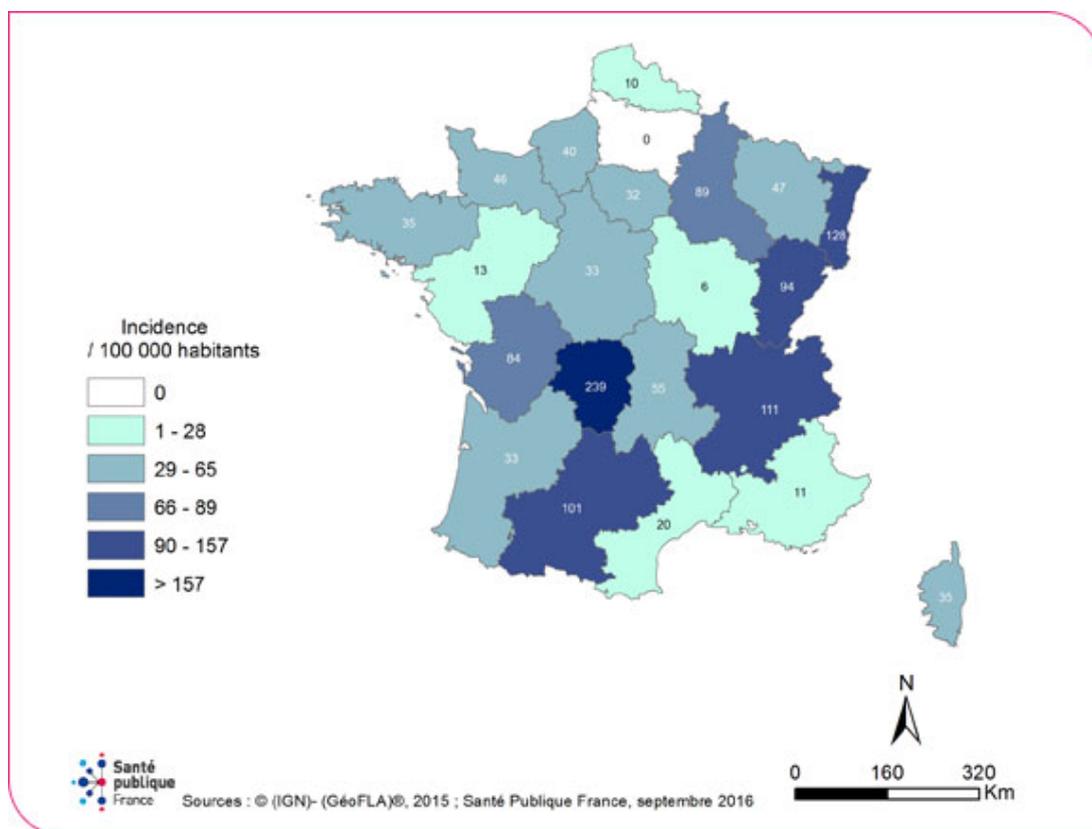
De nouveaux outils de prévention se développent. Une application participative de signalement de la présence de tiques, mise à disposition de la population générale, permet entre autre d'établir une cartographie des tiques consultable en temps réel. De plus, la recherche se concentre actuellement sur un vaccin à visée prophylactique, dont les résultats des premières études sont encourageants.

A ce jour, malgré le positionnement de la Haute Autorité de Santé par la publication du PNDS, les dissensions qui existent au sein du monde médical et scientifique sur la maladie de Lyme ne sont pas résolues. Le manque de preuves scientifiques est responsable de divergences entre les courants de pensée qui opposent notamment la Fédération Française des Maladies Vectorielles à Tiques et la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française. La prochaine actualisation du PNDS est prévue pour 2020.

L'objectif de cette thèse était d'apporter des informations complètes et actualisées aux pharmaciens pour qu'ils jouent leur rôle de prévention au mieux, celle-ci étant primordiale dans cette situation de désaccord.

Annexes :

Annexe 1 : Cartes d'estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de lyme par région, Invs (2012-2015, 2016)



Annexe 2 : Questionnaire du Dr Hopf Seidel pour le diagnostic clinique d'une maladie de Lyme chronique

Quels sont les symptômes pouvant évoquer la suspicion d'une borréliose chronique et persistante?

Dr. med. Petra Hopf-Seidel, Ansbach 6.6.2013

La suspicion de présence d'une borréliose chronique et persistante devrait toujours résulter, dès lors que la plainte du patient se porte sur quelques uns (en règle générale ; **plus de trois**) des symptômes suivants :

A	Symptômes généraux et plaintes
1	Epuisement prononcé et durable et fatigue sans effort physique préalable ainsi que faible endurance, fatigue physique générale.
2	Lymphadénopathie (gonflement ganglionnaire), aux aisselles ou aines avec ou sans douleurs.
3	Troubles végétatifs tels ressentis de fièvre avec souvent frissons prononcés, souvent également une sensation de „froid dans les os“, intenses sueurs nocturnes pouvant aussi apparaître le jour sous forme de « poussées » comme lors de la ménopause des femmes, mais se produisant aussi chez les hommes. Particulièrement dans l'après-midi, survient un épisode de « joues en feu », mais sans température avérée, Les plaintes se portent aussi sur le constat de mains et pieds froids, même dans un environnement chaud.
4	Troubles du sommeil graves et persistant sur une longue durée, souvent avec cauchemars, troubles d'endormissement et du sommeil profond.
5	Perte ou prise de poids sans modification du régime alimentaire.
6	Moindre résistance aux infections, le plus couramment non accompagnés de fièvre.
7	Douleurs persistantes ou sous forme de poussées, sans cause établie ou sans relation avec le climat –charge de travail ou de stress. Souvent il est fait état de ces douleurs au moment du repos comme par ex. la nuit au lit.
8	Les symptômes „flambent“ toutes les 4 semaines environ; ou alors individuellement différents dans d'autres laps de temps Les symptômes s'aggravent lors d'autres infections, vaccinations, anesthésies. L'état général et la symptomatologie changent souvent sans cause reconnue.
B	Douleurs, gonflements et rigidité articulaires
1	Douleurs fortes, souvent variables dans différentes articulations telles nuque ou dos-, disparaissant aussi sans traitement spécifique.
2	Les articulations les plus souvent atteintes sont celles des « grandes articulations» : genoux, hanches, épaules, chevilles, mais d'autres plus « petites » comme celles du coude, talon, doigts et orteils, mains et même celles de la mâchoire.

3	Courbatures généralisées comme lors d'un épisode grippal.
C	Muscles et tendons
1	Douleurs, spasmes et crispations musculaires, plus souvent aux jambes qu'aux bras, rarement sur le tronc, sans cause d'effort préalable ainsi que des sensations de « décharges électriques » dans les muscles de différentes régions corporelles.
2	Douleurs des tendons et ligaments (comme fibromyalgie): Les atteintes les plus courantes étant : le tendon d'Achille, les coudes avec le soi-disant „Tennis Elbow“, les articulations de la main avec le syndrome du canal carpien, et „doigt à ressort
	(Digitus saltans) et les plantes des pieds avec douleurs de démarrage du matin.
3	Ruptures (même partielles) des tendons sans sollicitation correspondante ou surmenage, apparaissant même spontanément.
4	Douleurs aux tibias ou calcanéennes (le plus souvent la nuit au repos).
5	Douleurs violentes se produisant subitement dans la musculature telles lors d'un „coup de couteau“, pouvant cependant concerner chaque fois un autre muscle. Les plus atteints sont ceux de la cuisse (risque de chute).
6	Syndrome de Bannwarth (violentes douleurs accentuées la nuit, de caractère „cuisantes“ et lancinantes, n'irradiant le plus souvent que dans une jambe ou un bras, comme lors d'une hernie discale).
7	Faiblesse d'un muscle unique, le plus souvent de la musculature de la cuisse
8	Inflammation de la poche de synovie (bursite) récidivante.
D	Troubles sensoriels et éventuelles modifications de la peau, cheveux et ongles
1	Douleurs de „brûlure“ de la peau et/ou sensation d'insensibilité, pouvant apparaître diffuses sur tout le corps ou se cantonner sur une seule région corporelle.
2	Les principales altérations cutanées sont l'érythème migrant (rougeur), plus rarement le lymphocytome, les deux comptant comme marqueurs indéniables d'une infection à borrelia.
3	Plus rare en tant qu'altération cutanée, est l'acrodermatite atrophiante chronique (stade ultime de l'infection active), avec une peau de « papier à cigarette.
4	Sensibilité dermatologique excessive, même le contact est ressenti comme douloureux, picotements, fourmillements, piqûres d'épingles, sensation de froid, élancements
5	Petits nodules sous-cutanés douloureux (Panniculitis)
6	Rougeurs et eczéma divers, acné (visage) nouvellement installé- peau sèche jusqu'à production de pellicules, en priorité sur les mains.

7	Chute de cheveux (alopécie) diffuse (surtout chez les femmes).
8	« Inflammations des racines des cheveux » avec douleurs lors du coiffage.
9	Trouble de la croissance des ongles avec fragilité et formation de stries
E	Système nerveux central (cerveau) et périphérique
1	Fréquentes céphalées intenses (maux de tête), généralement diffuses, mais aussi des migraines en forme de „chapeau“ ou de « capuchon », sentiment d’avoir le « cerveau dans le brouillard ».
2	Les irritations des nerfs crâniens sont fréquentes. La plus fréquente, au stade primaire de la maladie, est la parésie faciale (paralysie unilatérale du visage). Dans le stade chronique cependant plus de 12 nerfs crâniens peuvent être atteints simultanément.
3	Dérèglement de la métabolisation de la sérotonine avec irritabilité, survenance de crises de panique, vertigo (phobie de l’altitude), états d’angoisse (nocturnes), agressivité latente, crise de rage, sautes d’humeur marquées comme lors de dépressions et instabilité émotionnelle avec pleurs, moindre résistance au stress, sentiment d’infériorité.
4	Particulièrement chez les enfants, l’on observe: des troubles de l’attention ainsi qu’une impatience motrice avec pour conséquence des difficultés d’apprentissage (souvent il-y-a un diagnostic faux tel que TDAH = Trouble du D éficit de l’ A ttention avec H yperactivité), irritabilité, querelleur et agressivité envers les camarades de classe.
5	Les troubles cognitifs légers sont très fréquents comme p. ex. : la dégradation de la mémoire courte, troubles de la concentration, propension à la diversion, troubles de l’attention, difficultés accrues à l’apprentissage et à la compréhension à assimiler des informations nouvelles, réflexion logique ralentie et plus difficile, sentiment de se situer „à côté de soi », (vivre comme « sous une cloche de verre »).
6	Sont évoqués très souvent des troubles du langage tels : retrouver un nom de personne, inversion des mots, lapsus, mauvaise élocution, troubles de l’écriture avec inversion des lettres particulièrement sur l’ordinateur, mais fréquemment lors de l’écriture manuelle.
7	Dans des cas graves, l’on constate aussi des troubles de l’orientation (dans le temps et l’espace) avec des troubles importants de la mémoire (faux diagnostic : Alzheimer). Les psychoses avec obsessions ou hallucinations, névroses obsessionnelles, changements comportementaux -maniaco-dépressifs-, agressivité jusqu’à perte du self-control sont cependant plus rares, des sautes d’humeur chroniques. Très rares sont également les accès de crampes, le plus souvent hors état fébrile chez les enfants.
F	Organes sensoriels
1	Dysfonctionnement de l’audition et du goût
	Troubles fonctionnels des yeux, comme par ex: migraines ophtalmologiques, légère diplopie jusqu’à paralysie des muscles oculaires, faiblesse des paupières, troubles de l’accommodation de la vision avec éblouissements,

2	avant tout lors du crépuscule et en général une photosensibilité accrue, troubles des pupilles, nombreuses ophtalmies avec brûlures, picotements et sécheresse dans les yeux ainsi que l'impression d'avoir « un corps étranger » dans l'œil, rétrécissement du champ de vision, douleurs derrière le globe oculaire, nombreuses conjonctivites avec productions de larmes, des yeux rougis, vision trouble et brouillée avec apparition de myodésopsies (corps flottants du vitré ou mouches volantes)
3	Troubles fonctionnels de l'oreille avec diminution de l'audition jusqu'à la surdité, bourdonnements dans les oreilles (acouphènes ou tinnitus), douleurs auriculaires, occasionnellement démangeaisons du conduit auditif et du lobe. Vertiges et troubles de l'équilibre, démarche mal assurée et sensibilité au bruit accrue.
G	Tête et cou
1	Douleurs du pharynx et de la racine de la langue, le plus souvent d'un seul côté, douleurs du cou avec gorge sèche et salivation excessive, troubles de la déglutition.
2	Sinusites récidivantes et récalcitrantes avec inflammation des muqueuses et formation de sécrétions.
3	Infections maxillaires réfractaires telles douleurs maxillo dentaires
H	Torse, Ventre, organes internes
1	Douleurs de „point sensible“ au départ des cotes au sternum et sous les cotes, souvent liées à une impression de ne pouvoir respirer pleinement et une pression sur le torse, essoufflement au moindre effort, dyspnées, toux et éclaircissements fréquents de la voix sans présence infectieuse correspondante.
2	Tachycardies, le plus souvent nocturnes sans cause d'effort préalable, troubles du rythme cardiaque (p.ex. brady- ou tachyarythmie) et palpitations palpables.
3	Augmentation de la tension artérielle (normale avant) vers des taux diastoliques souvent supérieurs à 90 mm Hg
4	Perturbation de la fonction sexuelle : troubles de la menstruation, de l'érection, baisse de la libido pour les deux sexes, douleurs (glandes) mammaires
5	Troubles urinaires avec brûlure de la vessie et douleurs testiculaires ou prostatique sans preuve de bactérie dans l'urine/sperme, mictions fréquentes, diurnes et nocturnes, incontinence ou retenue de miction, douleurs de l'aine sans preuve organique.
6	Dysfonctionnement de la métabolisation comme acidose, apparition d'intolérances nouvelles (lactose), augmentation du taux de cholestérol, intolérance à l'alcool et impression de « gueule de bois » “
7	Dérèglements gastro-intestinaux tels douleurs ou spasmes, douleurs stomacales ou estomac sensible, problèmes digestifs comme flatulences, sensation de satiété, dérèglement des selles (diarrhées, constipation), perte d'appétit, nausées, vomissements, aigreurs d'estomac (pyrosis).
8	Dysfonctionnement de la thyroïde (le plus souvent sous fonction avec anticorps TPO), appelée communément hypothyroïdie de Hashimoto.

Annexe 3 : Composition des WB et critères de positivité d'après les données fournies par les fabricants

Annexe 2 : Composition des WB et immunodots : données fournies par les fabricants

Tableau 7 : IgG

Fabricant/ distributeur	Biosynex	Euroimmun		Viramed / Servibio	Trinity biotech	Sekisui Virotech / Ingen		Mikrogen/ Diasorin
Bande IgG	Lymecheck	Euroline WB anti-borrelia	Euroline RN- AT anti- borrelia	Borrelia ViraStripe IgG	Souches européennes Détection des Ac IgG Ba "PKO" Bg, et Bb VlsE	B. Europe Line et B. Europe plus Tpn17 Line	B. Line et B. in vivo Line plus	recomLine IgG
Origine	-Ag recombinants purifiés de <i>Bb</i> senso lato	- Électrophorèse d'Ag extraits de <i>Ba</i> et VlsE recombinante	- combinaison d'Ag spécifiques - Engagement de mise à jour de notice	- Ag natifs purifiés de <i>Ba</i> (PKo) et <i>Bb</i> ss et VlsE recombinant - Engagement de mise à jour de notice	- Ag de <i>Ba</i> PKO gel de poly-acrylamide	- Ag purifiés et recombinants de <i>Bb</i> .	- Ag purifiés et recombinants de <i>Bb</i> .	- Ag recombinants - Engagement de mise à jour de notice
VlsE	+ (5) différentes espèces de <i>Borrelia</i>	+ (<i>Bb</i>)	VlsE recomb purifiés de <i>Ba</i> / <i>Bb</i> / <i>Bg</i>	+	+ de <i>Bb</i>	+ <i>Bb</i> 31, et <i>Bg</i> IP90 recombinant	+ <i>Bb</i> 31, et <i>Bg</i> IP90 recombinant	+ (5) différentes espèces de <i>Borrelia</i>
p41	+ (1) <i>Bb</i> ss	+ <i>Ba</i>	+ recomb purifiées de <i>Ba</i>					+ (1) <i>Bb</i> ss
p39 Bmpa	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>	+ recomb purifiées de <i>Ba</i>	+	+ <i>Ba</i> PKo	+ <i>Ba</i> PKo recombinant	+ <i>Ba</i> PKo recombinant	+ (5) <i>Ba</i>
OspC p23	+ (5) <i>Bb</i> ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> .	p25 <i>Ba</i>	p25 (<i>Ba</i> <i>Bb</i> <i>Bg</i>) Recomb spécifique	+	+ OspC purifiée de <i>Bg</i> et <i>Ba</i> PKo	+ purifié <i>Ba</i> PKo	+ purifié <i>Ba</i> PKo	+ (5) <i>Ba</i> , <i>Bb</i> ss, <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> .
p83/100	p100 (5) <i>Ba</i>	p83 <i>Ba</i>	p83 recombinant de <i>Bb</i> purifiée	p83	p100 <i>Ba</i> PKo	p83 <i>Ba</i> PKo recombinant	p83 <i>Ba</i> PKo recombinant	p100 (5) <i>Ba</i>
p58 OppA-2	+ (4) <i>Bg</i>		+ recomb spécifique de <i>Bb</i> purifiés	+	+ <i>Ba</i> PKo	+ <i>Bba</i> PBI purifié	+ <i>Bba</i> PBI purifié	+ (4) <i>Bg</i>
p17 DbpA	p 18 (5) <i>Bb</i> ss <i>Bg</i> <i>Ba</i> <i>Bg</i> <i>Bsp</i> <i>Bba</i>	+ <i>Ba</i>	p18 de <i>Bb</i>	+ Osp17 DbpA	+ <i>Ba</i> PKo	+ <i>Bg</i> (PBr), <i>Bs</i> (A14S), <i>Bba</i> (PBI) recombinant <i>Ba</i> purifié	+ <i>Bg</i> (PBr), <i>Bs</i> (A14S), <i>Bba</i> (PBI) recombinant <i>Ba</i> purifié	p 18 (5) <i>Ba</i> <i>Bb</i> ss, <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> , <i>Bba</i>
OpsA p31	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>						+ (5) <i>Ba</i>
p43				+	+ <i>Ba</i> PKo			
p30		+ <i>Ba</i>		+	+ <i>Ba</i> PKo			
p21		+ <i>Ba</i>	+ de <i>Bb</i>	+				
p14				+	+ <i>Ba</i> PKo			
p19		+ <i>Ba</i>	+ de <i>Bb</i>					
Ag supplémentaires			+ Lipide <i>Ba</i> Lipide <i>Bb</i> extrait de la fraction membranaire (<i>Bb</i> et <i>Ba</i>) + de <i>Bb</i> p20				recomb BBA36 (<i>Ba</i>) BBO 323 (<i>Ba</i>) Crasp 3 (<i>Ba</i>) pG (<i>Ba</i>)	
Autres						EBV (VCA gp 125) et Tpn17)	EBV (VCA gp 125) et Tpn17)	
Critère de positivité	Score ≥ 7 () : valeur des antigènes	≥ 2 bdes ou VlsE seule	≥ 2 bdes ou l'une des 3 VlsE	≥ 2 bdes	≥ 3 bdes	≥ 2 bdes	≥ 2 bdes	Score ≥ 7 () : valeur des antigènes

Tableau 8 : IgM

Fabricant/ distributeur	Biosynex	Euroimmun		Viramed / Servibio	Trinity biotech	Sekisui Virotech / Ingen		Mikrogen/ Diasorin
Bande IgM	Lymecheck	Euroline WB anti-borrelia (WB)	Euroline RN-AT anti- borrelia (IDot)	Borrelia ViraStripe IgM	Souches européennes Détection des Ac IgM contre Ba,"PKO" et Bg	B.Europe Line et B. Europe plus Tpn17 Line	B. Line et B. in vivo Line plus	RecomLine IgM
Origine	-Ag recombinants purifiés de <i>Bb</i> senso lato	Electrophorèse d'Ag extraits de <i>Ba</i>	Ag purifiés.	-Ag natifs Ht purifiés de <i>Ba</i> (Pko) et <i>Bb</i> ss et VlsE recombinant - Engagement de mise à jour de notice	Ag de <i>Ba</i> séparés gel de polyacrylamide	Idem IgG	idem	-Ag recombinants (souches dans la doc pas dans la notice) -Engagement de mise à jour de notice
VlsE	+ (5) différentes espèces de <i>Borrelia</i>	+recombinant de <i>Bb</i> .	VlsE recom purifié de <i>Bb</i>	+		+ <i>Bb</i> 31, et <i>Bg</i> IP90 recombinant	+ <i>Bb</i> 31, et <i>Bg</i> IP90 recombinant	+ (5) <i>Ba</i> et <i>Bba</i>
p41	+ (1) <i>Bb</i> ss	+ <i>Ba</i>	+ de <i>Ba</i> et <i>Bb</i> Recom purifiées	+	+ <i>Ba</i>			+ (1) <i>Bb</i> ss
p39 Bmpa	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>	+ de <i>Ba</i> et <i>Bb</i> Recom purifiées	+	+ <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i> PKo recombinant	+ <i>Ba</i> PKo recombinant	+ (4) <i>Ba</i>
OspC p23	+ (5) <i>Bb</i> ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> .	p25 <i>Ba</i>	OspC de <i>Ba</i> / <i>Bb</i> / <i>Bg</i> natifs purifiés	+	+ portion <i>Ba</i> et <i>Bg</i>	+ (isolée) purifié <i>Ba</i> PKo	+ (isolée) purifié <i>Ba</i> PKo	+ (8) <i>Ba</i> et <i>Bb</i> ss, <i>Bg</i> , <i>Bsp</i>
p83/100	p100 (5) <i>Ba</i>	p83 <i>Ba</i>						p100 (5) <i>Ba</i>
p58 OppA-2	+ (4) <i>Bg</i>							+ (4) <i>Bg</i>
p17 DbpA	p 18 (5) <i>Bb</i> ss <i>Bg</i> <i>Ba</i> <i>Bg</i> <i>Bsp</i> <i>Bba</i>	+ <i>Ba</i>		Osp17	+ <i>Ba</i>	+ <i>Bg</i> (PBr), Bs (A14S), <i>Bba</i> (PBi) recombinant <i>Ba</i> purifié		p 18 (5) <i>Ba</i> <i>Bb</i> ss <i>Bg</i> <i>Bsp</i> <i>Bba</i>
OspA p31	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>						+ (5) <i>Ba</i>
p43								
p30		+ <i>Ba</i>						
p21		+ <i>Ba</i>						
p14								
p19		+ <i>Ba</i>						
Ag supplémentaires							+ BBA36 (iv1) + BBO 323 (iv2) + Crasp 3 (iv3) + pG (iv4)	
Critère de positivité	Score ≥ 7 () : valeur des antigènes	≥ 1 bde ou seule	≥ 1 bde	≥ 1 bde	≥ 2 bdes	≥ 2 bdes ou seule	≥ 2 bdes ou seule	Score >7 () : valeur des antigènes

Annexe 4 : Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE DE LA RBP – BORRÉLIOSE DE LYME ET AUTRES MALADIES VECTORIELLES À TIQUES

Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés

Juin 2018

Synthèse des sensibilités /spécificités des examens paracliniques selon la forme clinique de borréliose de Lyme

Formes cliniques	Diagnostic indirect			Diagnostic direct	
	ELISA	Western blot	Deux temps ELISA puis Western blot sur ELISA +	PCR	Culture
Erythème migrant	Sérologie positive dans 30 à 40 % des cas à la phase aiguë en fonction des études et des techniques de sérologie utilisées Sérologie positive dans 60 % des cas si on répète la sérologie 4 à 6 semaines après le début des signes		.*	Sensibilité 65 à 90 % dans les biopsies cutanées Spécificité > 99 %	Sensibilité 50 % dans une biopsie de peau d'un érythème migrant Spécificité > 99 %
Acrodermatite chronique atrophiante	Sensibilité moyenne 97 % (IC95 % = 94 %-99 %) Spécificité moyenne 95 % (IC95 % = 88 %-98 %)	.*	Sensibilité 100 % Spécificité > 99 %	Sensibilité 65 à 90 % dans les biopsies cutanées Spécificité > 99 %	Sensibilité 10 à 20 % dans une biopsie de peau Spécificité > 99 %
Neurologiques tous stades confondus	Sensibilité moyenne 77 % (IC95 % = 67 %-85 %) Spécificité moyenne 92 %	Sensibilité 77 % - 100 % Spécificité moyenne 92 %	.*	Sensibilité 10 à 30 % dans le LCS (mais surtout dans l'atteinte neurologique précoce de borréliose de Lyme) Spécificité > 99 %	Sensibilité 10 % dans le LCS Spécificité > 99 %
Arthrite	Sensibilité moyenne 96 % Spécificité moyenne 94 %	Sensibilité > 99 %	.*	Sensibilité 50 % dans le liquide articulaire 70 % dans les biopsies synoviales Spécificité > 99 %	Sensibilité < 5 % dans le liquide articulaire Spécificité > 99 %
Cardiaques	.*	.*	.*	.*	.*
Ophthalmologiques	.*	.*	.*	.*	.*

(Sources : Argumentaire scientifique,* « - » = pas de donnée dans la littérature).

NB : La FFMVT est en désaccord avec la partie du tableau relative aux Elisa et Western blot.

© Haute Autorité de santé – Juin 2018



Toutes les publications de la HAS sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juin 2018

Annexe 5 : Liste des actions du Plan

Liste des actions du plan

Axe stratégique 1 : Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques dans une démarche One Health – Une seule santé

Action 1 - Renforcer la surveillance des différentes tiques sur le territoire

Action 2 - Améliorer nos connaissances sur l'écologie de la tique et identifier les mesures de lutte les plus efficaces

Action 3 - Tester l'efficacité des répulsifs contre les tiques et préciser les modalités de leur utilisation, notamment pour les travailleurs

Axe stratégique 2 – Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmissibles par les tiques

Action 4 - Généraliser sur l'ensemble du territoire la surveillance des maladies transmissibles par les tiques

Action 5 - Développer l'information sur les mesures de protection à l'orée des forêts et des sentiers de randonnée

Action 6 - Intégrer un volet sur les maladies vectorielles dans les schémas régionaux de santé et les autres politiques de santé régionales ou locales

Action 7 - Faire évoluer les messages et supports de prévention, en lien avec les associations et en prenant en compte les résultats des sciences participatives et comportementales

Axe stratégique 3 – Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades

Action 8 - Elaborer un protocole national de diagnostics et de soins (PNDS) pour les maladies transmissibles par les tiques

Action 9 - Désigner des centres spécialisés de prise en charge dans les régions

Action 10 - Evaluer l'opportunité d'inscrire la maladie de Lyme dans la liste des affections de longue durée (ALD)

Axe stratégique 4 – Améliorer les tests diagnostiques disponibles

Action 11 - Renforcer le contrôle qualité des laboratoires de biologie médicale et le contrôle de la qualité des notices des tests

Action 12 - Evaluer la performance des tests actuellement commercialisés

Axe stratégique 5 – Mobiliser la recherche sur les maladies transmissibles par les tiques

Action 13 - Développer de nouveaux outils de diagnostic post-exposition vectorielle s'appuyant sur les nouvelles technologies, y compris en s'inspirant des méthodes diagnostiques vétérinaires

Action 14 - Mener des études sur l'épidémiologie et la physiopathologie des maladies transmissibles par les tiques

Action 15 - Mettre en place une cohorte de recherche prospective de suivi des patients suspects de maladie de Lyme

Annexe 6 : Maladies vectorielles : les connaître pour se protéger. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques.

Je reconnais la maladie et ses symptômes

- LA MALADIE DE LYME : QU'EST-CE QUE C'EST ?**
La maladie de Lyme, ou Borréliose de Lyme, est une infection due à une bactérie (microbe) transportée par une tique. La tique peut transmettre la bactérie à l'homme au moment d'une piqûre.
La maladie de Lyme n'est pas contagieuse. Elle ne se transmet pas par contact avec un animal porteur de tiques (oiseaux, chiens, chats) ni d'une personne à une autre.
Toutes les tiques ne sont pas infectées par la bactérie responsable de la maladie de Lyme.
- QUELS SONT LES SIGNES ?**
Dans les 3 à 30 jours après la piqûre, la maladie de Lyme peut apparaître d'abord sous la forme d'une plaque rouge qui s'étend en cercle (érythème migrant) à partir de la zone de piqûre, puis disparaît en quelques semaines à quelques mois.
Avec ou sans plaque rouge, il faut consulter un médecin en cas de symptômes grippaux, de paralysie faciale ou de fatigue inhabituelle quelques semaines ou quelques mois après la piqûre. Un traitement antibiotique pourra alors être prescrit.
Au bout de plusieurs mois ou année, en l'absence de traitement, des atteintes graves des nerfs, des articulations, du cœur et de la peau peuvent s'installer.

J'apprends à me protéger

- COMMENT SE PROTÉGER AVANT LES ACTIVITÉS DANS LA NATURE ?**
La meilleure façon de se protéger lors de promenades à la campagne, en forêt, dans la nature ou dans les parcs, c'est d'éviter de se faire piquer par des tiques.
Il est donc conseillé de porter des vêtements longs qui couvrent les bras et les jambes, un chapeau, et de rentrer le bas du pantalon dans les chaussettes.
Restez sur les chemins, évitez les broussailles, les fougères et les hautes herbes.
Restez sur les chemins, évitez les broussailles, les fougères et les hautes herbes.
On peut aussi mettre des répulsifs contre les insectes sur la peau ou sur les vêtements, en respectant leur mode d'emploi.
Pensez à prendre avec vous un tire-tique (disponible en pharmacie).
- COMMENT SE PROTÉGER EN REVENANT D'ACTIVITÉS DANS LA NATURE ?**
Pour éviter la maladie de Lyme, il faut absolument retirer la ou les tiques le plus rapidement possible : plus une tique reste accrochée longtemps, plus elle risque de transmettre la bactérie. Les tiques peuvent rester accrochées sur la peau ou le cuir chevelu sans qu'on s'en aperçoive car leur piqûre ne fait pas mal.
Il faut donc vérifier soigneusement l'ensemble du corps, en particulier les aisselles, les plis du coude, derrière les genoux, le cuir chevelu, derrière les oreilles, et les régions génitales pour trouver une ou des tiques.
N'hésitez pas à demander de l'aide à un proche pour examiner certaines parties du corps moins accessibles (dos, cheveux). Utilisez un miroir si vous êtes seul(e).

QUE DOIS-JE FAIRE EN CAS DE PIQÛRE ?

COMMENT RETIRER UNE TIQUE ?

- Ne mettez aucun produit sur la tique.
- Ne tentez pas de la retirer avec les ongles.

OU, À DÉFAUT,

Utilisez une pince fine : saisissez la tique à la base sans l'écraser et tirez vers le haut sans tourner.

Après avoir enlevé la tique, désinfectez la peau avec un antiseptique.

Attention, une fois enlevée, la tique peut encore piquer. Après l'avoir tuée sans l'avoir touchée à mains nues, il faut la mettre dans un mouchoir ou sur un bout de scotch qu'on jettera à la poubelle.

Y A-T-IL UN TRAITEMENT APRÈS UNE PIQÛRE DE TIQUE ?

En cas de piqûre, surveillez la zone piquée. Si une plaque rouge et ronde qui s'étend en cercle ou d'autres symptômes (symptômes grippaux, paralysie, etc.) apparaissent dans le mois qui suit la piqûre, consultez sans tarder un médecin. Un traitement antibiotique pourra alors être prescrit.

Annexe 7 : Commentaires concernant l'utilité clinique des autotests vendus en officine comparativement à un examen de Biologie Médicale (d'après le rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie)

Test	Indication	Groupe 1 Utile	Groupe 2 À valider	Groupe 3 À éviter
Systèmes et dispositifs de mesure prescrits par un médecin				
Autosurveillance de la glycémie	Suivi thérapeutique			
Autosurveillance de la cétonémie	Suivi thérapeutique			
Automesure de l'INR	Suivi thérapeutique			
Autotests marqués CE vendus en officine				
Tests sanguins				
Recherche des anticorps anti-VIH	Dépistage			
Mesure semi-quantitative du cholestérol total	Dépistage			
Ferritinémie – Recherche d'une carence martiale	Dépistage			
TSH – Recherche d'une hypothyroïdie	Dépistage			
PSA – Recherche	Dépistage - Diagnostic			
Anticorps anti- <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>)	Dépistage - Diagnostic			
IgE totales - Allergie	Dépistage - Diagnostic			
Anticorps antitétaniques – Statut vaccinal	Prévention			
Anticorps anti <i>Borrelia</i>	Dépistage - Diagnostic			
Tests réalisés sur des selles				
Dépistage du cancer colorectal	Dépistage			
Tests urinaires				
Détection d'une infection urinaire, d'une protéinurie (albuminurie), d'une glycosurie	Dépistage			
Recherche qualitative de l'hormone FSH	Dépistage			
Recherche qualitative de l'hormone LH	Dépistage			

AUTOTEST LYME

TIK'ALERT®

Autotest rapide pour la détection précoce d'infections à *Borrelia* en cas de piqûre de tiques.



GENERALITE

Les tiques sont des insectes vivant dans les sous-bois et forêts des zones climatiques tempérées. Ces insectes peuvent être infectés par une bactérie (*Borrelia*) susceptible d'être ensuite transmise à l'homme (1 à 2 % de risque de transmission) après morsure sur les bras, les jambes ou toute autre partie du corps non protégée par un vêtement. La bactérie *Borrelia* s'attaque au système nerveux et peut entraîner des désordres neurologiques graves. Les souches européennes de *Borrelia* regroupent *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. spielmanii* et *B. bavariensis* sont reconnues pathogènes. Les espèces *B. valaisiana* et *B. lusitanae* sont potentiellement pathogènes. L'infection peut également provoquer des atteintes cutanées et des arthrites. 3 à 10 jours, voire plusieurs semaines après la morsure, une inflammation et une rougeur (érythème) peuvent apparaître au niveau de l'endroit mordu. Cette inflammation peut s'accompagner d'un état fébrile. En cas d'infection, le système immunitaire réagit en libérant des anticorps spécifiques dirigés contre la bactérie *Borrelia*. Une catégorie particulière d'anticorps (IgM: immunoglobulines M) est détectable 2 à 6 semaines après l'infection. La maladie de Lyme évolue suivant 3 stades : Au cours de la phase I (2 à 4 semaines), les anticorps IgM n'apparaissent que dans 40 à 60 % des cas. Au cours de la phase II (4 à 6 semaines plus tard), les anticorps sont détectables dans 70 à 90 % des cas. Enfin en phase III, les anticorps sont généralement présents et peuvent donc être détectés.

L'AUTOTEST LYME permet de détecter la présence de ces anticorps spécifiques et donc une infection récente par la bactérie *Borrelia* 2 à 6 semaines après la morsure supposée par une tique. Le cas échéant, un simple traitement par antibiotiques éliminera cette infection.

PRESENTATION

La boîte contient le matériel nécessaire à la réalisation d'un test.

- 1 sachet aluminium hermétiquement fermé contenant :

- 1 cassette test, 1 pipette en plastique et 1 sachet desséchant.

N'ouvrir le sachet aluminium que lors de l'utilisation du test.

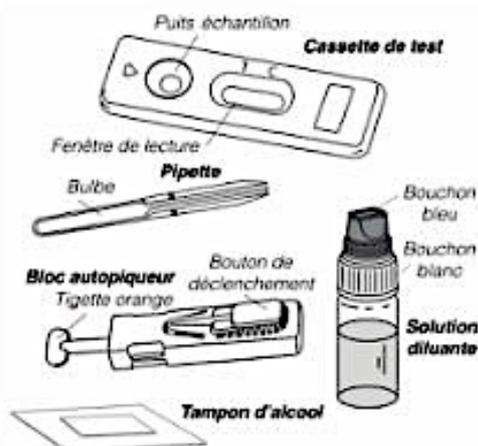
Le sachet desséchant ne doit pas être utilisé.

- 1 bloc autopiqueur stérile pour prélèvement sanguin.

- 1 flacon compte-gouttes contenant 1 mL de diluant.

- 1 notice d'utilisation.

- 1 tampon d'alcool.



PRECAUTIONS D'EMPLOI

1. Ce test est destiné exclusivement à l'usage diagnostique *in vitro*. Usage externe seulement. NE PAS AVALER.

2. Lire attentivement le mode d'emploi avant d'effectuer le test. Le test n'est interprétable que si le mode d'emploi est scrupuleusement respecté. Bien respecter les quantités et les temps indiqués.

3. À conserver entre +4°C et +30°C. Ne pas congeler le test.

4. Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'étiquette et sur le sachet protecteur ou si celui-ci est endommagé.

5. Ne pas réutiliser l'AUTOTEST LYME

6. Tenir hors de portée des enfants.

7. Après utilisation, jeter tous les composants à la poubelle.

PROCÉDURE

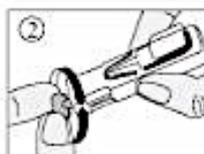
1. Se laver les mains avec du savon et les rincer à l'eau claire.

2. Déchirer le sachet protecteur (à partir de l'encoche) et sortir uniquement la cassette et la pipette. Jeter le petit sachet desséchant.

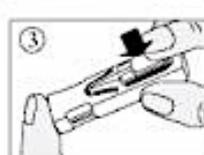
3. Pousser complètement la tigette orange dans le corps de l'autopiqueur jusqu'au bout et jusqu'au clic qui signale que le dispositif est armé (1)



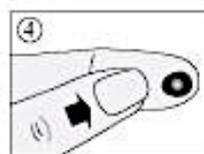
4. Enlever la tigette orange en la tournant à gauche ou à droite. (2)



5. Nettoyer l'extrémité de l'index ou du majeur à l'aide d'un coton imbibé d'alcool fourni. Masser l'extrémité du doigt, de la base du doigt vers l'extrémité, pour favoriser l'afflux de sang.

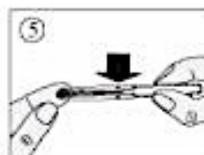


6. Presser fortement l'extrémité du bloc autopiqueur sur la partie du doigt nettoyée à l'alcool, de façon à avoir un bon contact. Appuyer sur le bouton de déclenchement. (3)



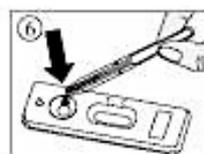
7. La pointe se rétracte automatiquement en toute sécurité après usage.

8. Masser l'extrémité piquée pour obtenir une goutte de sang bien formée. (4)



9. Sans presser le bulbe de la pipette, la mettre en contact avec la goutte. (5)

Le sang migre dans la pipette par capillarité jusqu'à la ligne indiquée sur la pipette. Il se peut que vous devez masser encore votre doigt pour obtenir plus de sang, si la ligne n'est pas atteinte. Dans la mesure du possible, éviter les bulles d'air.



10. Déposer le sang recueilli avec la pipette dans le puits échantillon de la cassette, en pressant sur le bulbe de la pipette. (6)

11. Attendre que le sang se soit complètement écoulé dans le puits. **Dévisser le bouchon bleu** du flacon compte-goutte (laisser le bouchon blanc bien vissé) et ajouter 4 à 5 gouttes de solution diluante dans le puits échantillon de la cassette. ⑦



12. Lire le résultat après 10 minutes. Ne pas interpréter au-delà de 15 minutes.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'intensité de la couleur des lignes n'a pas d'importance dans l'interprétation du résultat du test.

1. Résultat négatif

Une seule bande colorée apparaît dans la fenêtre de lecture sous le repère C (Contrôle). Ce résultat signifie qu'il n'y a pas d'anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* détectables dans le sang.



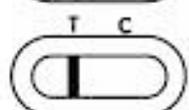
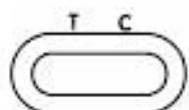
2. Résultat positif

Deux bandes colorées apparaissent sous les repères T (Test) et C (Contrôle). L'intensité de la ligne T peut être inférieure à l'intensité de la ligne C et ne modifie pas le résultat obtenu. Ce résultat indique la présence d'anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* dans le sang et donc une infection récente. **Vous devez absolument consulter votre médecin.**



3. Résultat non valide

Aucune ligne n'apparaît ou une bande colorée se forme sous le repère T (Test) sans qu'aucune ligne n'apparaisse sous le repère C. Dans ce cas, il n'est pas possible d'interpréter le test qui doit être considéré comme non valide. Il est recommandé de renouveler le test avec une nouvelle cassette AUTOTEST LYME et un échantillon de sang frais.



QUESTIONS ET RÉPONSES

Comment fonctionne l'AUTOTEST LYME ?

En présence de la bactérie *Borrelia* transmise par la morsure de la tique, des anticorps spécifiques de type IgM sont produits rapidement par le système immunitaire. Ces anticorps circulent dans le sang et se fixent sur les bactéries rencontrées. L'AUTOTEST LYME détecte spécifiquement ces anticorps dans le sang et permet de soupçonner la présence de cette bactérie.

Quand doit-on réaliser ce test ?

L'AUTOTEST LYME doit être réalisé 2 à 6 semaines suivant la morsure d'une tique ou dès l'apparition d'une inflammation circulaire (érythème) sur un endroit du corps susceptible d'avoir été exposé à la morsure d'une tique. La contamination n'intervient que dans 1 à 2 % des cas mais la présence d'anticorps IgM, révélée par un résultat positif, indique une infection qui doit être traitée rapidement.

Peut-on obtenir des résultats erronés ?

Les résultats sont précis dans la mesure où le mode d'emploi est scrupuleusement suivi.

Le résultat peut être faussé si l'AUTOTEST LYME est mouillé avant d'être utilisé ou si la quantité de sang déposée dans le puits échantillon n'est pas suffisante. La pipette en plastique fournie dans la boîte permet de s'assurer que le volume de sang prélevé est correct.

Comment interpréter le test si la couleur et l'intensité des lignes sont différentes ?

La couleur et l'intensité des lignes n'ont aucune importance dans la lecture du résultat. Les lignes doivent seulement être

homogènes et continues. Le test doit être considéré positif, quelle que soit l'intensité de la couleur de la ligne Test.

A quoi sert la ligne qui apparaît sous le repère C (Contrôle) ?

L'apparition de cette ligne signifie simplement que le test a fonctionné correctement.

J'ai lu le résultat du test après 15 minutes. Obtiendrai-je un résultat fiable ?

Non. Le test doit être lu dans les 10 minutes qui suivent l'ajout de la solution diluante. Le résultat est fiable jusqu'à 15 minutes.

Que faut-il faire si le résultat est positif ?

Si le résultat est positif, cela signifie que des anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* sont détectables dans le sang et que vous devez **absolument** consulter votre médecin traitant en lui montrant les résultats de ce test. Celui-ci décidera du traitement à suivre pour éviter les complications survenant après cette infection. En cas d'infection survenue plusieurs années auparavant, un résultat positif peut être obtenu car les anticorps sont persistants chez certains sujets. Un résultat positif peut aussi être obtenu après un traitement efficace par antibiotiques.

Que faut-il faire si le résultat est négatif ?

Si le résultat est négatif, cela signifie que des anticorps dirigés contre la bactérie *Borrelia* ne sont pas détectables dans le sang. **Attention :** Des résultats faussement négatifs peuvent être obtenus en phase I (anticorps apparaissant dans 40 à 60% des cas) ou II (anticorps apparaissant dans 70 à 90% des cas) du développement de la maladie. Il est donc conseillé, en cas de résultat négatif, de refaire un dosage 2 à 6 semaines plus tard pour vérifier l'augmentation des anticorps. Si vous avez subi un traitement préventif par antibiothérapie, les anticorps ne sont pas détectables.

Si la morsure par la tique est trop récente (moins de 2 semaines), l'organisme n'a pas encore produit d'anticorps détectables. Il est alors recommandé de réaliser un nouvel AUTOTEST LYME, 2 à 6 semaines après la morsure supposée. Cependant, si une éruption cutanée, accompagnée ou non d'un état fébrile persiste, il est recommandé de consulter votre médecin traitant.

Quelle est la fiabilité de l'AUTOTEST LYME ?

Malgré la fiabilité de ce test, des résultats faussement positifs ou faussement négatifs sont possibles.

L'AUTOTEST LYME est fiable et est utilisé dans les milieux professionnels (hôpitaux, laboratoires). Les études réalisées montrent, sur des échantillons d'origine européenne, que l'AUTOTEST LYME permet de détecter les anticorps précoces (IgM) dirigés contre la bactérie *Borrelia* dans plus de 93% des cas mais il est toujours possible que la présence des anticorps IgM liés à une infection par *Borrelia* ne soit pas détectée par le test en raison du développement tardif de l'immunité chez certains sujets.

VEDA . LAB ...

Rue de l'Expansion - ZAT du Londem - Ceisè
BP 181 - 61006 ALENCON Cedex (France)

Autopiqueur stérile : **STERILE R**



Owen Mumford Ltd

Brook Hill, Woodstock, Oxfordshire OX20 1TU (UK)

	Consulter le mode d'emploi		Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>		Ne pas réutiliser
	Conserver entre -4°C et +30°C		Cadeau de lit		À utiliser avant

Fabricant

TIK'ALERT® Ref. 700844V

MD-700007 m5 C FR - Révision 09/2016

LYMMMCOT600602 - 10/2016



Distributeur :

MEDISUR

1795 route de rognès

13540 Aix-en-Provence

www.medisur.fr

contact@medisur.fr



Annexe 9 : Résultats de l'étude de pratique professionnelle menée auprès de médecins généralistes et urgentistes en Haute-Savoie en 2017.

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

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

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

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

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

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

Annexe 10 : Questionnaire

Votre Profil

Statut :	<input type="checkbox"/> Pharmacien titulaire <input type="checkbox"/> Pharmacien assistant <input type="checkbox"/> Etudiant en pharmacie <input type="checkbox"/> Préparateur <input type="checkbox"/> Apprenti préparateur
Année d'obtention du diplôme:	
Département	<input type="checkbox"/> Nord (59) <input type="checkbox"/> Pas de Calais (62) <input type="checkbox"/> Oise (60) <input type="checkbox"/> Aisne (02) <input type="checkbox"/> Somme (80)
Vous exercez en zone	<input type="checkbox"/> Rurale <input type="checkbox"/> Urbaine

Au comptoir...

1/ Vous arrive t-il de faire la prévention primaire à l'officine concernant les morsure de tiques ?
(Notamment aux personnes qui vous disent se balader en forêt, ou aller promener leur chien)

	Oui	Non

2/ Que conseillez-vous ?

	Oui	Non
Port de vêtements longs et fermés, de couleur claire (pour repérer plus facilement les tiques) et port d'un chapeau		
Usage d'un répulsif de synthèse (à base de DEET ou d'IRS35/35)		
Examen soigneux de tout le corps et du cuir chevelu après la promenade pour repérer et retirer précocement toute tique		
En cas de morsure, noter la date dans le carnet de santé		

3/ Comment vous sentez vous vis-à-vis d'un patient se présentant à l'officine avec une morsure de tique (indiquez votre niveau d'inquiétude de 0 à 10 (pas inquiet à très inquiet))

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4/ Concernant le retrait précoce de la tique, vous conseillez l'utilisation :

	Oui	Non
D'éther		
D'alcool		
D'un antiseptique		
D'une pince à épiler		
D'un tire-tique		
De l'arracher en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre		

5/ Vous envoyez le patient voir un médecin...

	Oui	Non
Systématiquement le plus rapidement possible		
Si la tique est attachée depuis plus de 48h ou que vous n'avez pas connaissance de la durée d'attachement		
Seulement si le patient voit apparaître un érythème autour de la morsure dans les jours qui suivent		
Vous ne lui conseillez pas de voir un médecin si la tique a été retirée de manière précoce (<24h)		

6/ Auto-Diagnostic

	Oui	Non
Possédez-vous un ou plusieurs tests d'auto-diagnostic de la maladie de Lyme dans votre officine ?		
Avez-vous confiance en les auto-tests en général ?		
Avez-vous confiance en ceux de la maladie de Lyme en particulier ?		
Vous a-t-on déjà demandé un test d'auto-diagnostic de la maladie de Lyme ?		
En avez-vous déjà dispensé un ?		

7/ Avez-vous un ou des patients atteints de la maladie de Lyme dans votre officine ? Si oui, savez-vous à quelle phase de la maladie ils se situent ?

	Oui	Non
Un ou plusieurs patients mais pas connaissance du stade de la maladie		
Phase précoce		
Phase tardive		
Post Lyme		
Aucun patient		
Je ne sais pas		

Concernant le traitement :

8/ L'antibioprophylaxie en France doit être recommandée :

	Oui	Non
Systématiquement		
Si la durée d'attachement de la tique est supérieure 48-72h		
Si la durée d'attachement de la tique est inconnue		
S'il s'agit d'une femme enceinte		
S'il s'agit d'un enfant		
S'il s'agit d'un patient immunodéprimé		
Elle n'est pas recommandée		

9/ Le schéma d'antibiothérapie prophylactique recommandé chez un adulte non immunodéprimé peut être (plusieurs réponses possibles) :

	Oui	Non
Amoxicilline po 1g 3x/j 14-21j		
Clarithromycine 500mg 2x/j 14-21j		
Doxycycline po 200mg monodose		
Ceftriaxone IV 2g/j 14j		
Réalisé dans les 3jours suivant le retrait de la tique		

L'actualité :

10/

	Oui	Non
Avez-vous eu connaissance de la mise en place d'un plan national de lutte contre la maladie de Lyme ?		
L'avez-vous parcouru?		
Pour vous, la maladie de Lyme doit-elle faire l'objet d'une ALD ?		

Bibliographie :

1. PLUSA T. History of the study, epidemiology of the disease and characterization of *Borrelia burgdorferi* infection. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. Septembre 2017;43(255):99-103.
2. SNYDER A. Willy Burgdorfer. *The Lancet*. Janvier 2015;385(9963):110.
3. MARGOS G, VOLLMER SA, OGDEN NH, FISH D. Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Infection, Genetic and Evolution*. Octobre 2011;11(7):1545-63.
4. SCHRAMM F, GRILLON A, MARTINO SD, JAULHAC B. Bactériologie: La borréliose de Lyme. *Revue Francophone des Laboratoires*. Décembre 2013;2013:35-49.
5. POUREL J, CHARY-VALCKENAERE I. Borréliose de Lyme. *EMC – Appareil locomoteur*. Février 2007;2(1),1-13
6. STEERE AC, GRODZICKI RL, KORNBLATT AN, CRAFT JE, BARBOUR AG, BURGDORFER W, et al. The Spirochetal Etiology of Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*. Mars 1983;308(13):733-40.
7. MIKLOSSY J, KASAS S, ZURN AD, MCCALL S, YU S, MCGEER PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *Journal of Neuroinflammation*. Septembre 2008;5(1):40.
8. STEWART PE, BYRAM R, GRIMM D, TILLY K, ROSA PA. The plasmids of *Borrelia burgdorferi*: essential genetic elements of a pathogen. *Plasmid*. 2005;(1):1.
9. FRASER CM, CASJENS S, HUANG WM, SUTTON GG, CLAYTON R, LATHIGRA R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature*. Décembre 1997;390(6660):580-6.
10. DULEBOHN DP, RICHARDS CL, SU H, LAWRENCE KA, GHERARDINI FC. Weak Organic Acids Decrease *Borrelia burgdorferi* Cytoplasmic pH, Eliciting an Acid Stress Response and Impacting RpoN- and RpoS-Dependent Gene Expression. *Frontiers in Microbiology*. Septembre 2017;8.
11. KENEDY MR, LENHART TR, AKINS DR. The role of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. Octobre 2012;66(1):1-19.
12. NEELAKANTA G, LI X, PAL U, LIU X, BECK DS, DEPONTE K, et al. Outer surface protein B is critical for *Borrelia burgdorferi* adherence and survival within Ixodes ticks. *PLoS Pathogens*. Mars 2007;3(3):e33.
13. YANG XF, PAL U, ALANI SM, FIKRIG E, NORGDARD MV. Essential Role for OspA/B in the Life Cycle of the Lyme Disease Spirochete. *The Journal of Experimental Medicine*. Mars 2004;199(5):641-8.

14. ZHAO H, BAO FF, LIU A. Safety, immunogenicity, and efficacy of *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A (OspA) vaccine: A meta-analysis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. Janvier 2017;11(1):1-9.
15. CAINE JA, LIN Y-P, KESSLER JR, SATO H, LEONG JM, COBURN J. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein C (OspC) binds complement component C4b and confers bloodstream survival. *Cellular Microbiology*. Septembre 2017;
16. SEEMANAPALLI SV, XU Q, MCSHAN K, LIANG FT. Outer Surface Protein C Is a Dissemination-Facilitating Factor of *Borrelia burgdorferi* during Mammalian Infection. *PLoS One*. Décembre 2010;5(12).
17. OUYANG Z, NARASIMHAN S, NEELAKANTA G, KUMAR M, PAL U, FIKRIG E, et al. Activation of the RpoN-RpoS regulatory pathway during the enzootic life cycle of *Borrelia burgdorferi*. *BMC Microbiology*. Mars 2012;12:44.
18. A CAINE J, COBURN J. Multi-functional and redundant roles of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins in tissue adhesion, colonization, and complement evasion. *Frontiers in Immunology Vol 7* 2016. 2016;
19. RIZZOLI A, SILAGHI C, OBIEGALA A, RUDOLF I, HUBALEK Z, FÖLDVARI G, et al. Ixodes ricinus and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: new hazards and relevance for public health. *Frontiers in Public Health* 2014;
20. MARCHANT A, LE COUPANEC A, JOLY C, PERTHAME E, SERTOUR N, GARNIER M, et al. Infection of Ixodes ricinus by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in peri-urban forests of France. *PLoS One*. Août 2017;12(8):1.
21. HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE. La Borréliose de Lyme. 2014.
22. PEREZ-EID C, GILOT B. Les tiques : cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte. *Médecine et Maladie Infectieuses*. Mai 1998;28(4, Supplement 1):335-43.
23. DE MARTINO S, JAULHAC B. La borréliose de Lyme. *La Revue Du Praticien*. Mars 2005;55(5):471-7.
24. RIZZOLI A, HAUFFE HC, CARPI G, VOUREC'H GI, NETELER M, ROSA R. Lyme borreliosis in Europe. *Eurosurveillance*. Juillet 2011;16(27):19906.
25. Liste des maladies à déclaration obligatoire / Maladies à déclaration obligatoire / Espace professionnels / Accueil [Internet]. [cité 12 janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Maladies-a-declaration-obligatoire/Liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
26. Données épidémiologiques / Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 12 janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>

27. Réseau Sentinelles > France > Surveillance continue [Internet]. [cité 12 janv 2018].
Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=maladies&mal=18>
28. RAGUET S. Incidence de la borréliose de lyme dans les départements alsaciens, étude als(ce)tique, 2014-2015. :7. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. Juin 2018.
29. HOFHUIS A, KASSTEELE J VAN DE, SPRONG H, WIJNGAARD CC VAN DEN, HARMS MG, FONVILLE M, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *Plos One* . Juillet 2017;12(7):e0181807.
30. BOULOUIS H-J, LAGREE A-C, DUGAT T, HADDAD N. Les animaux vertébrés et les maladies dues à des bactéries vectorisées par les tiques. *Revue Francophone des Laboatoires*. Mai 2015;2015:77-87.
31. SALLA A, DE FAVERI E. Epidemiology of Lyme Disease in Domestic and Wild Animals. *The Open Dermatology Journal*. 2016;10,1-12
32. PANTCHEV N, SCHAPER R, LIMOUSIN S, NORDEN N, WEISE M, LORENTZEN L. Occurrence of *Dirofilaria immitis* and tick-borne infections caused by *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Ehrlichia canis* in domestic dogs in France: results of a countrywide serologic survey. *Parasitology Research*. Aout 2009;105 Suppl 1:S101-14.
33. FACCO - 4. Enquête FACCO / KANTAR TNS - Parc des Animaux Familiers en France - PAFF 2016 [Internet]. [cité 26 janv 2018].
Disponible sur: <https://www.facco.fr/les-chiffres/>
34. LEVY SA, MAGNARELLI LA. Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Février 1992;200(3):344-7.
35. LINDGREN E, JAENSON TGT, MENNE B,. Lyme Borreliosis in Europe : influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. *World Health Organization. Regional Office for Europe* 2006;
36. Signs and Symptoms | Lyme Disease | CDC [Internet]. 2017 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/index.html
37. LIPSKER D. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Juillet 2007;37(7/8):540-7.
38. STANEK G, FINGERLE V, HUNFELD K-P, JAULHAC B, KAISER R, KRAUSE A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Janvier 2011;17:69-79.
39. DR. HOPF-SEIDEL P. Symptomatologie, diagnostic et traitement de la borréliose chronique et persistante ainsi que description de quelques facteurs de risque contribuant à la chronicisation d'une infection borrélienne.. Juillet 2011.

40. OADC/DNEM. Lyme Disease Rashes and Look-alikes | Lyme Disease | CDC [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: http://wcmis-wp.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/rashes.html
41. CORCOSTEGUI S-P, BEN AZOUN M, MORIN L, MERCIER J-C. Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille. *La revue Du Praticien*. 2014;(3).
42. LIPSKER D, HANSMANN Y, LIMBACH F, CLERC C, TRANCHANT C, GRUNENBERGER F, et al. Disease Expression of Lyme Borreliosis in Northeastern France. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Mai 2001;20(4):225-30.
43. PACHNER AR, STEERE AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*. Janvier 1985;35(1):47-53.
44. DERSCH R, RAUER S. Neuroborreliose - Diagnostik, Therapie und Verlauf. *Nervenarzt*. Avril 2017;88(4):419-31.
45. CREANGE A. Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme? Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Médecine et maladies infectieuses* 37. 2007;(7-8):532.
46. BEGON E. Aspects articulaires, musculaires, cardiaques et autres manifestations potentielles au cours de la maladie de Lyme. *Médecine et maladies infectieuses* 37. 2007;(7):422-34.
47. GAUBITZ M, DRESSLER F, HUPPERTZ HI, KRAUSE A. Diagnostik und Therapie der Lyme-Arthritis. *Zeitschrift Für Rheumatologie*. Juin 2014;73(5):469-74.
48. FEDER HMJ, JOHNSON BJB, O'CONNELL S, SHAPIRO ED, STEERE AC, WORMSER GP, et al. A Critical Appraisal of "Chronic Lyme Disease" *New England Journal of Medicine*. 2007;357(14), 1422-1430
49. SCIESZKA J, DABEK J, PAWEL P. Review paper Post-Lyme disease syndrome. *Rheumatology* Vol 53 Iss 1 Pp 46-48 2015. 2015;(1):46.
50. WORMSER GP, DATTWYLER RJ, SHAPIRO ED, HALPERIN JJ, STEERE AC, KLEMPNER MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. Novembre 2006;43(9):1089-134.
51. HAS. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT) - argumentaire. 2018;401.
52. EMBERS ME, HASENKAMPF NR, JACOBS MB, TARDO AC, DOYLE-MEYERS LA, PHILIPP MT, et al. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS One*. Décembre 2017;12(12):e0189071.

53. EMBERS ME, BARTHOLD SW, BORDA JT, BOWERS L, DOYLE L, HODZIC E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. Herrmann JL, éditeur. *PLoS One*. Janvier 2012;7(1):e29914.
54. REBMAN AW, BECHTOLD KT, YANG T, MIHM EA, SOLOSKI MJ, NOVAK CB, et al. The Clinical, Symptom, and Quality-of-Life Characterization of a Well-Defined Group of Patients with Posttreatment Lyme Disease Syndrome. *Frontiers in Medicine*. 2017;4:224.
55. HCSP. Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir. Janvier 2010.
56. BOULOUIS H-J, HADDAD N, MAILLARDI R. Les bartonelloses zoonoses. *Revue Francophone des Laboratoires*. Juillet 2014;2014(464, Part 1):45-50.
57. MCFEE RB. Tick borne illness - Anaplasmosis. *Disease a Month*. Mai 2018;64(5):181-4.
58. GERN L, PETER O, RETO L. Diseases and pathogenic agents transmitted by ticks in Switzerland. *Revue médicale Suisse*. Octobre 2010;9.
59. THIBON M, CAPPONI M. Rickettsies Et Rickettsioses. *Encyclopédia Universalis France*. [Internet] [cité 23 avril 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/rickettsies-et-rickettsioses/>
60. MEYLAN P, KUNTZER T, TOUTOUS TRELLE L, LALIVE P.H. Neuroborréliose, méningo-encéphalite verno-estivale et neurosyphilis - *Revue Médicale Suisse*. 2013;9:922-8
61. DE MARTINO S-J. Textes d'experts: Place des méthodes biologiques dans le diagnostic des différentes manifestations de la borréliose de Lyme. Quelles sont les techniques? Quelles sont celles disponibles actuellement? *Médecine et Maladies Infectieuses*. Janvier 2007;37:496-506.
62. LACOUT A, MONE Y, FRANCK M, MARCY P-Y, MAS M, VEAS F, et al. Blood cell disruption to significantly improve the *Borrelia* PCR detection sensitivity in borreliosis in humans. *Medical Hypotheses*. 1 juill 2018;116:1-3.
63. Two-step Laboratory Testing Process| Lyme Disease | CDC [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/labtest/twostep/index.html>
64. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. La maladie de Lyme : Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace Mars 2001 - Février 2003. 2001;44.
65. SCHALLER V, BAUMERTS C. Synthèse des diagnostics directs et indirects de la maladie de Lyme.
66. EUROIMMUN. Blot systems for borreliosis diagnostics: Highly sensitive, highly specific, automatable.

67. ANSM. Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borreliose de Lyme. Janvier 2017;32.
68. JAULHAC B. Diagnostic biologique de la borreliose de lyme / biological diagnosis of lyme borreliosis. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. Juin 2018;5.
69. HAS. Borreliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). juin 2018;52.
70. HAS. Borreliose de Lyme chez l'adulte : examens complémentaires et traitements. juin 2018.
71. ECKARD A, WOOD S. In-Vitro Susceptibility of Different Morphological Forms of *Borrelia burgdorferi* to Common Lyme Antibiotics in Combination with Antimicrobial Peptides. *Journal of Microbiolog & Experimentation* 3(4):Juillet 2016;
72. DUFOUR N, DEBARBIEUX L. La phagothérapie - Une arme crédible face à l'antibiorésistance. *Médecine/Sciences*. Avril 2017;33(4):410-6.
73. FENG J, ZHANG S, SHI W, ZUBCEVIK N, MIKLOSSY J, ZHANG Y. Selective Essential Oils from Spice or Culinary Herbs Have High Activity against Stationary Phase and Biofilm *Borrelia burgdorferi*. *Frontiers in medicine*. Octobre 2017:4
74. ZÜNDORF I, DINGERMANN T. Death of a vaccine: the fall of LYMERix. *Pharmacie in Unserer Zeit*. 2008;37(1):38-9.
75. Inathèque [Internet]. [cité 13 sept 2018].
Disponible sur: <http://inatheque.ina.fr/docListe/TV-RADIO>
76. SANTE PUBLIQUE FRANCE. Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. Avril 2018. :43.
77. PASCAL C, LESENS O, ARQUEMBOURG J. Analyse de l'émergence de la maladie de Lyme comme problème public de santé dans les médias. *Médecine et Maladies Infectieuses*. Juin 2018;48(Supplement):S14-5.
78. FORESTIER E, GONNET F, REVIL-SIGNORAT A, ZIPPER A C. Cheminement diagnostique et vécu des patients se pensant atteints de « maladie de Lyme chronique ». *La revue de Médecine interne*. Janvier 2018;
79. COOK MJ, PURI BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. *International Journal of General Medicine*. 2016;9:427-40.
80. HAS. Plan national de lutte contre la maladie de Lyme. 2016.
81. SPILF. Communiqué de presse - Maladie de Lyme et autres maladies transmises par les tiques : pourquoi la SPILF ne valide pas le texte qui va être publié par la HAS ? 19 juin 2018;

82. SPILF. Communiqué de presse - Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques : Pourquoi les sociétés scientifiques et professionnelles refusent de cautionner la recommandation de bonne pratique élaborée par la HAS. 19 juill 2018;
83. INRA. Signalement TIQUE [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: http://ephytia.inra.fr/fr/P/159/Signalement_TIQUE
84. France 3 Grand Est. Une « tiquothèque » pour mieux connaître les tiques responsables de la maladie de Lyme [Internet]. France 3 Grand Est. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/grand-est/meurthe-et-moselle/nancy/tiquotheque-mieux-connaître-tiques-responsables-maladie-lyme-1550236.html>
85. CiTIQUE - un projet de science participative [Internet]. Citique. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.citique.fr/>
86. LETERTRE-GIBERT P, LEBERT I, VOURC'H G, RENE-MARTELLET M, MARTINEAU D, BEYTOUT J, et al. Télé-déclaration des érythèmes migrants en zone rurale : étude de faisabilité (Lyme Snap). *Médecine et Maladies infectieuses*. Juin 2018;48(Supplement):S112.
87. COMSTEDT P, HANNER M, SCHÜLER W, MEINKE A, SCHLEGL R, LUNDBERG U. Characterization and optimization of a novel vaccine for protection against Lyme borreliosis. *Vaccine*. Novembre 2015;33(44):5982-8.
88. VANLERBERGHE C. Vers un vaccin contre la maladie de Lyme. *Le Figaro*. 10 juin 2018;
89. COMSTEDT P, SCHULER W, MEINKE A, LUNDBERG U. The novel Lyme borreliosis vaccine VLA15 shows broad protection against *Borrelia* species expressing six different OspA serotypes. *PLoS One*. Septembre 2017;12(9).
90. VALNEVA. Valneva publie des résultats intermédiaires de Phase I positifs pour son candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15. 2018 mars.
91. BONNET S, RICHARDSON J. La vaccination anti-tiques comme outil de prévention contre les multiples agents qu'elles transmettent. *Bulletin de l'académie vétérinaire de France* 2018;171
92. BRAKS M AH, VAN WIEREN S, TAKKEN W, SPRONG H. Ecology and prevention of Lyme borreliosis. *Ecology and Control of Vector-borne diseases; vol. 4*. 2016:462
93. Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques - dépliant 2018 [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildocFB.asp?numfiche=1712>
94. ANSES. Usage de répulsifs contre les tiques Lyme. Mars 2018.

95. ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE. Autotests-TROD : Rôle du pharmacien d'officine. Décembre 2017.
96. Fédération nationale des syndicats de praticiens biologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires (FNSPBHU), Syndicat national des médecins biologistes de CHU (SNMB-CHU), Syndicat national des biologistes des hôpitaux (SNBH), Syndicat des jeunes biologistes médicaux (SJBH), Fédération nationale des syndicats d'internes en pharmacie et biologie médicale (FNSIP-BM), Syndicat des laboratoires de biologie clinique (SLBC). Rapport sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en France : auto-tests et tests rapides d'orientation diagnostique. Février 2018.
97. SPILF. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives (Consensus 2006). 13 déc 2006;17.
98. NADELMAN RB, NOWAKOWSKI J, FISH D, FALCO RC, FREEMAN K, MCKENNA D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *New England Journal of Medicine* Juillet 2001;345(2):79-84.
99. JOSPIN D, SANIEZ T. Prophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre de tique: revue de la littérature et exploration des pratiques professionnelles des médecins généralistes et urgentistes. :91.
100. Borréliose de Lyme | Antibioclic [*Internet*]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://antibioclic.com/questionnaire/16>
101. SEPTFONS A, PATY M, DE VALK H, COUTURIER E, GAUTIER A. Pratiques de prévention et connaissance de la borréliose de Lyme : Baromètre santé 2016 [*Internet*]. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2018 (19-20):419-27

Demande d'autorisation de soutenance



Faculté de Pharmacie
de Lille

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



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DILLIES MARIE INE : 0903.06807.2F

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13 | 10 | 11 | 11 | 20 | 18 | à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : CURIE

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : SINGER

Prénom : Elisabeth

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16 Octobre 2018

Signature:

Avis du président du jury

Nom : ALQUAT

Prénom : El. Flakthae

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/10/18

Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable



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.

NA/2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DILLIES
Prénom : Marine

Titre de la thèse : Maladie de Lyme : Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention chez l'Homme de cette pathologie au cœur de l'actualité.

Mots-clés : maladie de Lyme, borréliose, *Borrelia burgdorferi*, tiques, prévention, actualité, plan national de diagnostic et de soin, étude dans les Hauts-de-France

Résumé : La maladie de Lyme, transmise à la suite d'une morsure de tique, est une infection bactérienne due à *Borrelia burgdorferi*. Souvent mentionnée dans les médias, elle fait l'objet de controverses depuis plusieurs années du fait de sa symptomatologie polymorphe, des difficultés diagnostiques et de prise en charge des formes tardives. Le seul symptôme pathognomonique de la maladie, est l'érythème migrant, lésion cutanée typique au niveau du site de morsure présente dans 60 à 80% des cas. Une non prise en charge de cette infection peut laisser disséminer la bactérie à divers organes. En Juin 2018 un Protocole National de Diagnostic et de Soins est publié par la Haute Autorité de Santé, qui est immédiatement critiqué, notamment sur la reconnaissance du Syndrome Persistant Polymorphe après morsure de Tique. Cette pathologie peut être évitée par des mesures de prévention ayant surtout pour cible le vecteur : la tique. Le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans la transmission d'informations de prévention auprès des personnes à risque. Une étude a été menée dans les Hauts-de-France afin d'évaluer la prévention menée dans les officines. Une comparaison avec l'étude du Baromètre Santé 2016 auprès de la population a été faite afin d'observer l'application des mesures.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur ALIOUAT EI Moukthar (Professeur de Parasitologie de l'université de Lille)

Assesseur : Madame le Docteur SINGER Elisabeth (Maître de conférences en Bactériologie de l'université de Lille)

Membres extérieurs :

Mme Tiphonie RICHART (Pharmacien adjoint, Pharmacie Les Serres à Wasquehal)

Mme Elodie DHALLUIN (Pharmacien adjoint, Pharmacie Brié à Valenciennes)