

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 octobre 2020  
Par Melle Dupont Capucine**

---

**La borréliose de Lyme : du diagnostic aux traitements, état actuel des connaissances, controverses, perspectives de recherche et rôles du pharmacien d'officine.**

---

**Membres du jury :**

**Présidente :** Mme Chabé Magali, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille en Parasitologie et Biologie animale, Docteur en pharmacie.

**Directeur de thèse :** Mr Foligné Benoit, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille de Bactériologie et Virologie.

**Assesseur(s) :** Mme Singer Elisabeth, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille en Bactériologie et Virologie.

**Membre extérieur :** Mme Lefebvre Julie, Docteur en pharmacie, Berck sur mer.





## 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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	ELISAbeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique
----	---------	-------	---

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie

M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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



# Remerciements :

## **A Monsieur Benoit Foligné,**

Merci de m'avoir accompagné tout au long de cette longue aventure, merci pour vos conseils, vos remarques, vos encouragements et votre disponibilité. Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous.

## **A Madame Chabé,**

Merci d'honorer la présidence de ma thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

## **A Madame Singer,**

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous témoigne mes remerciements les plus sincères et mon profond respect.

## **A Julie,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta patience, pour tout ce que tu m'as appris durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Merci pour les moments de rire à la pharmacie.

## **A Germain,**

Merci de faire partie de ma vie, de m'épauler au quotidien, de m'encourager, de toujours croire en moi. Merci pour ta relecture approfondie de ma thèse. Merci pour ton amour.

## **A mes parents,**

Merci de votre soutien depuis le début de mon cursus, et pour la rédaction de ma thèse. Merci à toi papa pour la réalisation et la diffusion de mes questionnaires. Merci à toi maman pour ton aide précieuse.

## **A ma grand-mère,**

Merci de t'être occupée de moi durant les deux années difficiles de PACES et le reste de mon cursus. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et ta gentillesse à tout moment. J'ai toujours pu compter sur toi et Daddy.

## **A mes frères,**

Merci de m'avoir toujours encouragé et de m'avoir forgé un caractère de battante.

## **A mes beaux-parents,**

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble.

## **A mes belles sœurs,**

Merci pour vos encouragements, votre gentillesse, pour tous ces bons moments passés ensemble. Vous êtes merveilleuses.

**A papy mamy bateau,**

Merci pour tout ce que vous faites pour Germain et moi, pour votre générosité, votre bienveillance, votre gentillesse et vos encouragements.

**A Marine,**

Merci d'être une amie sur qui je peux compter depuis plus de 10 ans, merci pour ton soutien et ton amitié permanente depuis toutes ces années. Merci pour tous ces moments partagés avec Laurent, César et Auguste.

Et merci à toutes les personnes qui sont présentes autour de moi (amis et famille), qui compte pour moi, et qui me permettent de m'épanouir.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS : .....	13
SOMMAIRE .....	15
LISTE DES ABREVIATIONS : .....	19
LISTE DES FIGURES : .....	21
INTRODUCTION : .....	23
<b>PARTIE 1 : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>25</b>
A.    EPIDEMIOLOGIE : .....	25
B.    LE VECTEUR: .....	29
1. <i>Taxonomie</i> : .....	29
2. <i>Anatomie des tiques</i> : .....	31
3. <i>Cycle biologique des tiques dures</i> : .....	32
4. <i>Ecologie et éthologie</i> : .....	33
5. <i>La piqûre indolore</i> : .....	35
C.    LA BACTERIE: .....	37
1. <i>Classification</i> : .....	37
2. <i>Structure</i> : .....	37
1.    structure bactériologique : .....	37
2.    Structure génétique: .....	39
3. <i>Interactions entre les agents pathogènes et la tique</i> : .....	40
4. <i>Transmission de l'agent pathogène à l'hôte vertébré</i> : .....	41
5. <i>Autres voies de transmission de Borrelia burgdorferi</i> : .....	42
1.    Transmission par voie materno-fœtale et lors de l'accouchement [22] : .....	42
2.    Transmission par le lait maternel : .....	43
3.    Transmission par voie sexuelle : .....	43
4.    Transmission via les produits sanguins labiles : .....	43
5.    Transmission via les greffes d'organes, de tissus et de cellules : .....	45
D.    DIAGNOSTIC : .....	47
1. <i>Diagnostic Clinique:</i> .....	47
1. <i>Phase précoce localisée:</i> .....	47
2.    Phase précoce disséminée (6 mois après l'apparition des premiers symptômes) : .....	48
3.    Formes disséminées tardives (> 6 mois après l'apparition des premiers symptômes) : .....	49
4.    La Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) [28]: .....	51
2. <i>Diagnostic biologique</i> : .....	53
1.    diagnostic indirect : .....	53
2.    Diagnostic direct : .....	57
3.    Stratégie diagnostic en fonction des phases de la maladie [26]: .....	59
4.    Performance des tests diagnostiques [36] : .....	63
3. <i>Le questionnaire du Dr Horowitz [37]</i> : .....	65
E.    TRAITEMENTS: .....	69
1. <i>Forme localisée</i> : .....	69
2. <i>Erythème migrant à localisation multiple</i> : .....	70
3. <i>Lymphocytome borrélien</i> : .....	70
4. <i>Atteintes neurologiques précoces</i> : .....	70
5. <i>Atteintes articulaires</i> : .....	70
6. <i>Atteintes cardiaques</i> : .....	71
7. <i>Atteintes ophtalmiques</i> : .....	71
8. <i>Acrodermatite chronique atrophique (ACA)</i> : .....	71
9. <i>Atteintes neurologiques tardives</i> : .....	71
10. <i>Troubles psychiatriques</i> : .....	72
11. <i>Effets secondaires des traitements et complications des traitements de la borréliose de Lyme [34]</i> : .....	75
1.    Amoxicilline : .....	75
2.    Ceftriaxone, cefuroxime : .....	75
3.    Doxycycline : .....	75
4.    Macrolides : .....	75

5.	réaction de Jarisch-Herxheimer :	75
6.	Infections sévères :	75
7.	bactéries multiresistantes :	76
12.	<i>Thérapies naturelles</i> :	77
1.	aromathérapie :	77
2.	la phytothérapie :	79
F.	PREVENTION :	85
1.	<i>Prévention primaire</i> :	85
1.	Lors d'une promenade en forêt :	85
2.	Après la promenade :	86
3.	Autres espaces verts [41] :	86
2.	<i>Prévention secondaire</i> :	87
<b>PARTIE 2 : LES PERSPECTIVES DE RECHERCHES</b> .....		<b>89</b>
A.	TESTS DIAGNOSTIQUES:	89
1.	<i>Test PCR-Phages [43]</i> :	89
2.	<i>Test en cours d'évaluation : Dosage du CXCL13 [44]</i> :	90
3.	<i>Méthodes diagnostics non recommandées par manque de données ou avec données contradictoires [44]</i> :	90
1.	le test de transformation lymphocytaire (LTT) :	90
2.	CCL19 :	91
3.	Apolipoprotéine B-100 :	91
4.	Interféron gamma :	91
5.	Interféron alpha :	91
6.	CD57 :	91
7.	Test de diagnostic rapide :	91
B.	« SIGNALEMENT TIQUE » :	92
1.	<i>Co-construction des questions de recherche et des protocoles d'échantillonnage</i> :	92
2.	<i>Création d'une application smartphone et collecte d'informations</i> :	92
3.	<i>Collecte massive de tiques</i> :	92
4.	<i>Résultats</i> :	93
C.	VACCINS :	94
D.	TELE-DECLARATION DES ERYTHEMES MIGRANTS EN ZONE RURALE : <i>LYME SNAP</i> [47] :	94
E.	NOUVEAU PROJET (2019-2023): <i>DAPPEM</i> [48].	95
<b>PARTIE 3 : LES CONTROVERSESES</b> .....		<b>97</b>
A.	RAPPEL DES FAITS :	97
B.	LA BACTERIE FAIT DEBAT:	101
1.	<i>Professeur Alain Trautmann</i> :	101
2.	<i>Professeur Yves Hansmann</i> :	101
C.	LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE CRITIQUE:	103
1.	<i>Docteur Hugues Gascan</i> :	103
2.	<i>Professeur Yves Malthiéry</i> :	103
3.	<i>Professeure Catherine Chirouze</i> :	104
4.	<i>Professeur Yves Hansmann</i> :	104
5.	<i>Dr Richard Horowitz [37]</i> :	104
6.	<i>Pr Christian Perronne</i> :	105
7.	<i>Dr Marc Victor Assous</i> :	106
8.	<i>M. Thierry Sirdey</i> :	106
9.	<i>Docteur Viviane Schaller</i> :	106
D.	LA CHRONICITE :	107
1.	<i>Professeur Christian Rabaud</i> :	107
2.	<i>Docteur Hugues Gascan</i> :	107
3.	<i>Professeur Yves Hansmann</i> :	107
3.	<i>Professeur Christian Perronne</i> :	108
4.	<i>Docteur Raouf Ghazzi</i> :	108
5.	<i>M. Saul Faust</i> :	108
E.	LA SPPT:	109
1.	<i>Dominique Le Guludec</i> :	109
F.	LA SYMPTOMATOLOGIE SOMATIQUE PERSISTANTE (SSP) [52] :	111
1.	<i>Approche épidémiologique</i> :	111

2.	<i>Approche diagnostique</i> :	111
1.	Consultation initiale :	111
2.	<i>ORIENTATION DIAGNOSTIQUE</i> :	112
3.	<i>Approche thérapeutique</i> :	112
4.	<i>Professeure Catherine Chirouze</i> :	113
G.	LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE EN DEBAT:	115
1.	<i>Professeur Alain Trautmann</i> :	115
2.	<i>Docteur Pierre Tattevin</i> :	115
3.	<i>Professeur Saul Faust</i> :	115
4.	<i>Professeur Y. Hansmann</i> :	115
<b>PARTIE 4 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</b>		<b>117</b>
A.	QUESTIONNAIRE DESTINE A L'EQUIPE OFFICINALE :	117
1.	<i>Problématique</i> :	117
2.	<i>Méthodologie</i> :	117
3.	<i>Diffusion</i> :	121
4.	<i>Traitements des résultats</i> :	121
5.	<i>Résultats</i> :	121
1.	Profils :	121
2.	Patients diagnostiques :	122
3.	Conseils aux patients :	122
4.	transmission de la maladie :	122
5.	Prévention :	123
6.	S'informer :	123
7.	Esprit critique :	123
8.	diagnostic et traitements :	124
6.	<i>Interprétations</i> :	125
B.	QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTS :	127
1.	<i>Problématique</i> :	127
2.	<i>Méthodologie</i> :	127
3.	<i>Diffusion</i> :	128
4.	<i>Traitements des résultats</i> :	129
5.	<i>Résultats</i> :	129
1.	profils :	129
2.	Perception :	129
3.	Expériences et connaissances :	129
4.	expression libre :	129
6.	<i>Interprétations</i> :	130
7.	<i>Comparaison avec l'étude du BEH</i> :	130
<b>CONCLUSION</b> :		<b>133</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> :		<b>135</b>



# Liste des abréviations :

Ac : Anticorps  
ACA : Acrodermatite Chronique Atrophiante  
ADN : Acide Desoxyribo Nucléique  
Ag : Antigène Assay  
ALD : affection longue durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : agence nationale de la sécurité du médicament  
ATB : antibiotique  
Bb : *Borrelia burgdoferi*  
BEH : bulletin épidémiologique hebdomadaire  
BL : borréliose de Lyme  
Cac : cuillère à café  
Cas : cuillère à soupe  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
CRMVT : Centre de Référence pour la prise en charge des Maladies Vectorielles à Tiques  
DGS : Direction Générale de la Santé  
DU : Diplôme Universitaire  
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent  
EM : Erythème migrant  
EUCALB : European Concerted Action on Lyme Borreliosis  
FFMVT : Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique  
INRA : Institut national de la Recherche Agronomique  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
ML : maladie de Lyme  
MVT : Maladie vectorielle à tique  
NICE: National Institute for Health and Care Excellence  
OSP : Outer Surface Protein  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins  
SIDA : Syndrome d'Immuno Deficience Acquise  
Sl : sensu lato  
SNC : Système Nerveux Central  
SNP : Système Nerveux Périphérique  
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française  
SPPT : Syndrome Persistant Polymorphe après morsure de Tique  
Ss : sensu strict  
SSP : Symptomatologie Somatique Persistante  
TBEV: Tick-borne Encephalitis Virus  
VlsE: Variable Like protein Sequence Expressed  
WB : western blot



# Liste des figures :

Figure 1 : surveillance de la borréliose de Lyme issus du diaporama des 20èmes journées nationales d'infectiologie à Lyon [5].

Figure 2 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la BL par région. France Métropolitaine, 2013-2018, Réseau Sentinelles. [5]

Figure 3 : Classification des tiques. Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. Revue Francophone des Laboratoires [7].

Figure 4 : *Ixodidae*, vue antérieure Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. Revue Francophone des Laboratoires [7].

Figure 5: European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Tickmaps [8].

Figure 6 : Extrait de la 16e conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 2006) Photo : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) - Collection Philippe Parola. [25]

Figure 7 : Cycle de la tique. Source Inra.

Figure 8 : [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/\\_Borrelia\\_burgdorferi\\_NEU2011](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/_Borrelia_burgdorferi_NEU2011) [17]

Figure 9 : Forme spiralée de *Borrelia burgdorferi* : A : isolées, B : en colonies : en colonies Miklossy et al, 2008. [18]

Figure 10 : Formes kystiques de *Borrelia burgdorferi*, Miklossy et al, 2008 [18].

Figure 11 : *Borrelia burgdorferi* – rings, Miklossy et al, 2008 [18].

Figure 12: Lyme disease: The Immunological Response to *Borrelia burgdorferi*. [20]

Figure 13 : [https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100129\\_Lyme.pdf](https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20100129_Lyme.pdf) [11]

Figure 14 : Conférence C. Perrone : Maladie de Lyme et maladies apparentées en 2013 [27]

Figure 15 : Détection de la réponse immunitaire suite à une piqûre de tique infectée par *B.B* (Biomerieux) [30].

Figure 16 : Principe d'ELISA. Schaller, V., & Horowitz, R. (2015). Maladie de Lyme : L'épidémie qu'on vous cache (Mensonges et propagande) (French Edition). THIERRY SOUCCAR.

Figure 17 : Principe du WB : DES TESTS CONTROVERSÉS. (s. d.). La maladie de Lyme. [http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo16/promo16\\_G18/www.controverses-minesparistech-4.fr/\\_groupe18/un-diagnostic-ardu/les-tests-sur-le-marche/index.html](http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo16/promo16_G18/www.controverses-minesparistech-4.fr/_groupe18/un-diagnostic-ardu/les-tests-sur-le-marche/index.html)

Figure 18 : Critère de positivité du WB, d'après la littérature [29].

Figure 19 : Résumé diagnostique sérologique [35]

Figure 20 : HAS Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés juin 2018. [36]

Figure 21 : Récapitulation des traitements recommandés [35]

Figure 22 : Méthode d'utilisation d'un tire tique [58]

Figure 23 : Résultats du programme Citique [12]

Figure 24 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la BL par région, France Métropolitaine, 2013-2018, Réseau Sentinelle. [5]



# Introduction :

La borréliose de Lyme est la principale infection transmise par les tiques en France et en Europe. [1]

Le nom de la borréliose de Lyme provient de la ville de Lyme dans le Connecticut (Etats-Unis), où en 1977, les manifestations articulaires de la maladie ont été rapportées pour la première fois.

Cette pathologie est due à une bactérie, de la famille des *Borreliaceae*, transmise lors d'une morsure de tique dure, du genre *Ixodes*. Elle fut découverte dans les années 80 aux Etats-Unis par Wilhelm Burgdorfer, qui lui donna le nom de *Borrelia Burgdorferi*.

Malgré des connaissances bien établies, cette maladie suscite de nombreux désaccords entre professionnels de santé et autorités de santé. Notamment, sur la fiabilité des tests diagnostiques, la chronicité de la maladie, et les thérapeutiques.

En 2009, une surveillance sentinelle de la borréliose de Lyme a été mise en place en médecine générale en France métropolitaine. L'incidence annuelle estimée des cas de BL vus en consultation de médecine générale est restée stable de 2009 à 2015. Elle a présenté une augmentation significative en 2016. Bien qu'elle soit présente dans tout le territoire français, des hétérogénéités géographiques importantes ont été observées, avec des taux d'incidence plus élevés dans le Limousin, en Alsace et en Rhône-Alpes. [1]

Le professionnel de santé à l'officine joue un rôle essentiel dans la perception de cette maladie par le grand public. Il est en première ligne au comptoir face aux demandes et inquiétudes des patients, et fait partie du circuit de prise en charge des pathologies. Il doit répondre de manière précise et avec des informations fiables et récentes. Il doit donc sans cesse mettre à jour ses connaissances. Il a un rôle d'orientation également, savoir à quel moment diriger le patient vers un autre professionnel de santé, médecin traitant ou spécialiste. Enfin, la prévention représente une fonction importante des professionnels de santé à l'officine, afin d'éviter la morsure mais aussi d'éviter les complications tardives en cas de retard au diagnostic.

Le travail de cette thèse a pour but premier de détailler les connaissances actuelles sur cette maladie, le vecteur et la bactérie. Deuxièmement, d'énoncer les perspectives de recherches pour la prévention et le diagnostic. Troisièmement, d'exposer les controverses qu'engendre cette maladie, les différents avis des professionnels de santé. Et finalement, d'analyser les connaissances et l'appréhension qu'ont les professionnels de santé, à l'officine, mais également, plus largement le grand public, sur la maladie de Lyme.

Pour ce dernier point, deux questionnaires ont été réalisés, l'un auprès des professionnels de santé à l'officine et l'autre, auprès du grand public. Le but de cette étude est d'explorer les connaissances qu'ont ces derniers sur cette maladie et voir si une amélioration doit être faite.



# Partie 1 : Etat actuel des connaissances

## A. EPIDEMIOLOGIE :

Les données concernant l'épidémiologie de la borréliose de Lyme en France reposent sur des estimations calculées à partir de plusieurs sources : un réseau national de médecins généralistes sentinelles, des études ponctuelles régionales et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) pour estimer les taux d'hospitalisations national et régionaux. Les données recueillies permettent le suivi de l'évolution du nombre de cas estimés au cours du temps et d'apprécier la distribution géographique. [3]

La difficulté de la surveillance est liée au caractère non systématique de la notification, à la fréquence faible des cas diagnostiqués, aux manifestations cliniques très polymorphes et à l'absence de test permettant une confirmation biologique simple et formelle d'une infection récente en cours. [3]

En 2009, une surveillance sentinelle de la borréliose de Lyme (BL) a été mise en place en médecine générale en France métropolitaine. Sur la période 2009-2016, 819 cas ont été déclarés par les médecins participants. L'incidence annuelle estimée des cas de BL vus en consultation de médecine générale est restée stable de 2009 à 2015, comprise entre 41 cas pour 100 000 habitants en 2011 et 55 cas pour 100 000 habitants en 2013. Elle a présenté une augmentation significative en 2016 avec 84 cas déclarés pour 100 000 habitants, expliquée par une modification de l'écologie, du climat ou de l'impact du plan national donc une meilleure sensibilisation des professionnels de santé. [1]

La surveillance de la maladie de Lyme pour l'année 2018, réalisée par Santé Publique France et le Réseau Sentinelles, a montré une augmentation significative du nombre de nouveaux cas de maladie de Lyme diagnostiqués en médecine générale en France entre 2017 et 2018 (104 cas pour 100 000 habitants contre 69 cas pour 100 000 habitants en 2017). [4]

Des hétérogénéités géographiques importantes ont été observées, avec des taux d'incidence plus élevés dans le Limousin, en Alsace et en Rhône-Alpes. La distribution de l'âge des cas montrait un pic entre 60 et 70 ans. Parmi les cas déclarés par les médecins du Réseau Sentinelles, 95% présentaient un érythème migrant. Il sera important de regarder si cette incidence plus élevée en 2016 se confirme les années suivantes. [1]

En complément, une surveillance des cas de BL hospitalisés en France a été mise en place à partir de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence et les tendances des cas de BL hospitalisés sur la période 2005 à 2016 et de décrire leurs manifestations cliniques. En moyenne, 799 cas de BL ont été hospitalisés annuellement, avec un pic observé pendant l'été. Les taux annuels d'incidence hospitalière variaient de 1,1 cas pour 100 000 habitants en 2005 à 1,5 en 2011, sans tendance significative. Des variations interrégionales importantes de l'incidence étaient observées, avec un taux plus élevé en Alsace (4,1 cas pour 100 000 habitants par an) et dans le Limousin (4,2 cas pour 100 000 habitants par an). [1]

Réseau de médecins généralistes volontaires  
→ Cas diagnostiqués en médecine générale

Analyses des données d'hospitalisation = PMSI  
→ Cas hospitalisés

- 53/100 000 habitants (41 à 84)
- ~ 50 000 cas/an
- 95% d'érythèmes migrants
- Fluctuations d'incidence **Tendance augmentation**, non significative (2009-2017)

- 1,3/100 000 habitants
- ~ 900 cas/an
- ~ 50 % de neuroborrélioses
- **Pas de tendance évolutive dans le temps (2005–2017)**

Ordres de grandeur similaires = Belgique, Suisse, Pays-Bas (pays voisins, systèmes de santé/surveillance équivalents)

Figure 1 : surveillance de la borréliose de Lyme (issu du diaporama des 20èmes journées nationales d'infectiologie à Lyon, 2019) [5].

Les études Santé publique France/Cellules régionales réalisées entre 2001 et 2015 montrent une diversité géographique des taux d'incidence régionaux estimés entre 232/100 000 et 24/100 000.

L'incidence était la plus élevée dans les régions de l'Est (Alsace 232/100 000 sur la période 2001-2003, Haute-Savoie 185/100 000 sur la période 2006-2008), la plus basse en Aquitaine sur la période 2010-2012 (24/100 000). [1]

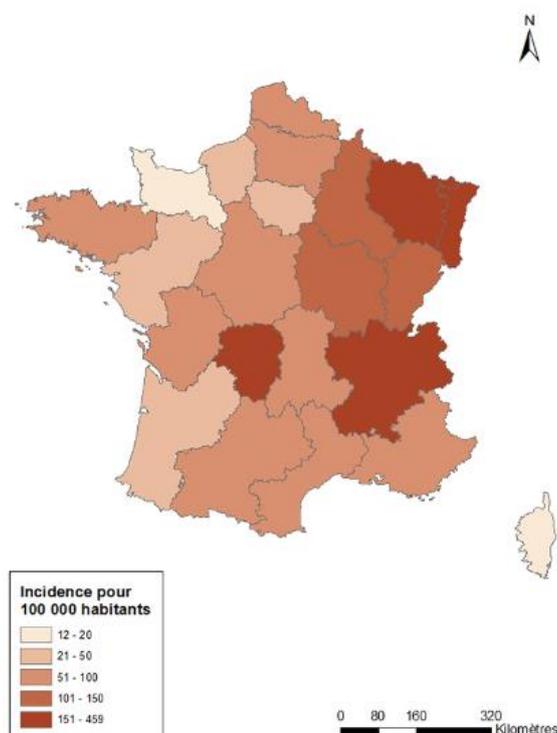


Figure 2 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la BL par région, France Métropolitaine, 2013-2018, Réseau Sentinelles. [5]

Une surveillance du vecteur *Ixodes ricinus* a été réalisée en Alsace entre 2013 et 2016. La densité en nymphes d'*Ixodes ricinus* et en nymphes infectées par *B. burgdorferi* sensu lato ont

été évaluées dans quatre sites : deux sites de moyenne montagne (Murbach et Niedermunster), un site de plaine (Dannemarie) et un site périurbain en plaine (Illkirch). Pour collecter les tiques à l'affût, la technique est dite « du drapeau ». Elle consiste à traîner sur la végétation un tissu blanc en éponge d'un mètre sur un mètre. Tous les 10 m, le tissu est retourné et les tiques accrochées sont collectées et transférées dans un tube qui sera ramené au laboratoire. Les nymphes collectées présentaient un pic majeur d'activité, généralement de mars à juin, parfois un deuxième beaucoup plus faible en septembre-octobre. La densité moyenne sur quatre ans pour tous les sites était de 30,9 nymphes par 100 m<sup>2</sup>. Le site de Murbach, avec 81,9 nymphes par 100 m<sup>2</sup> présentait une densité statistiquement plus élevée que les autres sites. Le taux d'infection était variable selon les sites, avec une moyenne de 11,8%. Le modèle généralisé linéaire révèle une disparité dans la prévalence des nymphes infectées par *B. burgdorferi* sl entre les quatre sites de collectes. En ce qui concerne les espèces de *Borrelia* circulantes chez les tiques, *B. afzelii* était l'espèce majoritaire avec environ 40% de tiques infectées (les rongeurs en sont le réservoir), puis *B. garinii* avec environ 34% de tiques infectées (les oiseaux en sont le réservoir principal) et enfin *B. burgdorferi* sensu stricto (moins de spécificité d'hôtes) avec 10,7%. Les autres espèces de *Borrelia* étaient détectées de façon plus marginale. [1]



## B. LE VECTEUR:

### 1. Taxonomie :

Les tiques appartiennent à l'embranchement des Arthropodes (corps segmenté avec un squelette externe, une cuticule et des appendices articulés), au sous-embranchement des Chélicérates (présence de chélicères et absence d'antennes et de mandibules) et à la classe des Arachnides (4 paires de pattes avec un corps en 2 parties : podosoma qui correspond au céphalothorax et l'opistoma qui correspond à l'abdomen). Leur sous-classe, celle des Acariens, regroupe plus de 30 000 espèces et constitue un groupe très hétérogène et adapté à de nombreux milieux. [6]

Embranchement	Arthropodes						
Sous-embranchement	Chélicérates						
Classe	Arachnides						
Sous-classe	Acariens						
Ordre	Parasitiformes						
Sous-ordre	Ixodida						
Familles	IXODIDAE					ARGASIDAE	
	Prostriata: Sillon périanal contournant l'anus par l'avant.		Metastriata: Sillon périanal en U, contournant l'anus par l'arrière				
Sous-familles	<i>Ixodinae</i>	<i>Amblyomminae</i>	<i>Haemaphysalinae</i>	<i>Bothriocrotinae</i>	<i>Rhipicephalinae</i>	<i>Argasinae</i>	<i>Ornithodorinae</i>
	Longirostre		Brévirostre				
Genres	<i>Ixodes</i> (243)	<i>Amblyomma</i> (130)	<i>Haemaphysalis</i> (166)	<i>Botriocroton</i> (7)	<i>Rhipicephalus</i> (82) <i>Dermacentor</i> (34) <i>Hyalomma</i> (27) <i>Margaropus</i> (3) <i>Anomalohimalaya</i> (3) <i>Rhipicentor</i> (2) <i>Nosomma</i> (2) <i>Cosmmioma</i> (1)	<i>Argas</i> (61)	<i>Ornithodoros</i> (112) <i>Antricola</i> (17) <i>Otobius</i> (2) <i>Nothoaspis</i> (1)
Entre parenthèses le nombre d'espèces dans le genre;							

Figure 3 Classification des tiques. Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. Revue Francophone des Laboratoires [7].

Il existe trois familles de tiques :

- *Nuttalliellidae* : représentée par l'espèce *Nuttalliella namaqua*. Cette tique demeure très peu connue.

- *Argasidae* : ou tiques molles. Elle compte environ 180 espèces réparties en trois genres principaux : *Argas*, *Ornithodoros* et *Antricola*. Ces tiques ont la particularité de posséder un tégument dépourvu de sclérisation, ce qui leur vaut le nom de tiques molles, et de se nourrir plusieurs fois pendant quelques heures au maximum sur un hôte mammifère.

- *Ixodidae* : ou tiques dures. Cette famille comprend environ 650 espèces. Un sillon permet de séparer le genre *Ixodes* des autres genres ; c'est le sillon adanal. Dans le genre *Ixodes*, ce sillon est antérieur à l'anus. Il est en forme de U renversé ou en arche ou en fer à cheval et entoure l'anus par sa partie supérieure. Les deux branches du U sont symétriques ou se rapprochent en fonction des espèces. Ce sont les prostriata [7] :

Figure 1. Ixodidae : sillon adanal antérieur à l'anus: Prostriata (genre *Ixodes*), tique longirostre.

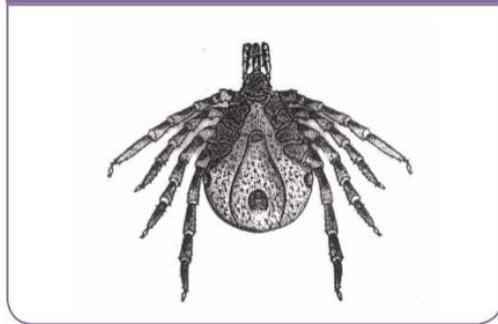


Figure 4 : Ixodidae, vue antérieure Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. Revue Francophone des Laboratoires [7].

Etant donné leur importance en santé humaine et animale et sachant que seules les espèces du genre *Ixodes* sont capables de transmettre les agents de la borréliose de Lyme, mon travail sera basé sur cette famille de tique.

La tique *Ixodes ricinus* est la plus fréquente en Europe alors que les vecteurs sont *I. scapularis* sur la côte Est des Etats-Unis, *I. pacificus* sur la côte Ouest des Etats-Unis et *I. persulcatus* en Europe de l'Est et Asie. [9]

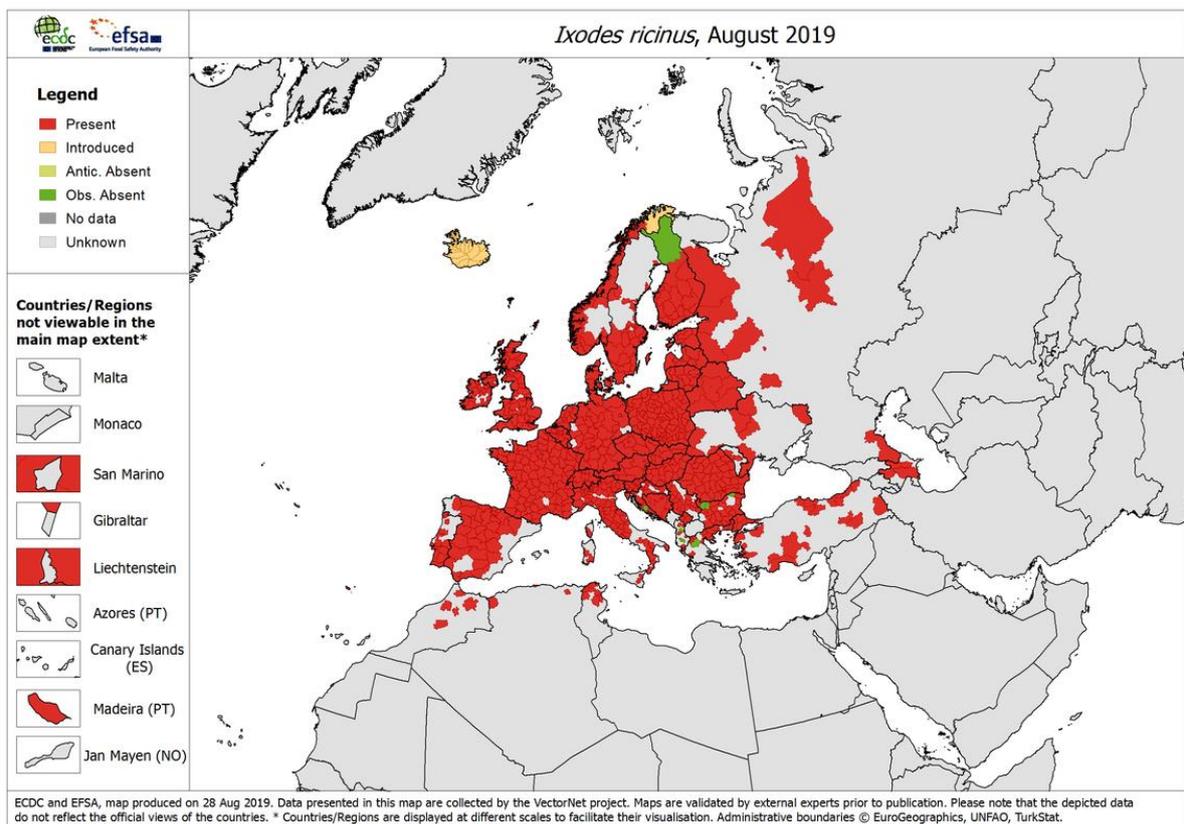


Figure 5 : European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Tickmaps[8]

*Ixodes ricinus* est vectrice également d'autres maladies.

On peut distinguer celles provoquées [10] :

- par des bactéries :

- les rickettsioses à tiques (*rickettsies*), qui se manifestent par un tache noire sur la peau et s'accompagnent de fièvres, maux de tête, douleurs musculaires.

- la tularémie (*Francisella tularensis*), qui se manifeste par un état grippal suivi notamment par une ulcération au niveau de la piqûre.
  - l'anaplasmose granulocytaire (*Anaplasma phagocytophilum*), qui provoque des douleurs articulaires et des fièvres.
- par un parasite :
- la babésiose (*Babesia*), qui se manifeste par de la fièvre, des céphalées et des myalgies, et qui peut prendre des formes sévères avec le temps.
- par un virus :
- la méningo-encéphalite à tiques (TBEV), qui se manifeste par un état grippal suivi parfois de signes méningés (céphalées intenses, raideur de la nuque, vomissement) et encéphalitiques (confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, du langage, tremblements...).

## 2. Anatomie des tiques :

Les *Ixodidae* sont des acariens de grande taille entre 2 et 30 mm selon le stade : larve, nymphe ou adulte. [11]

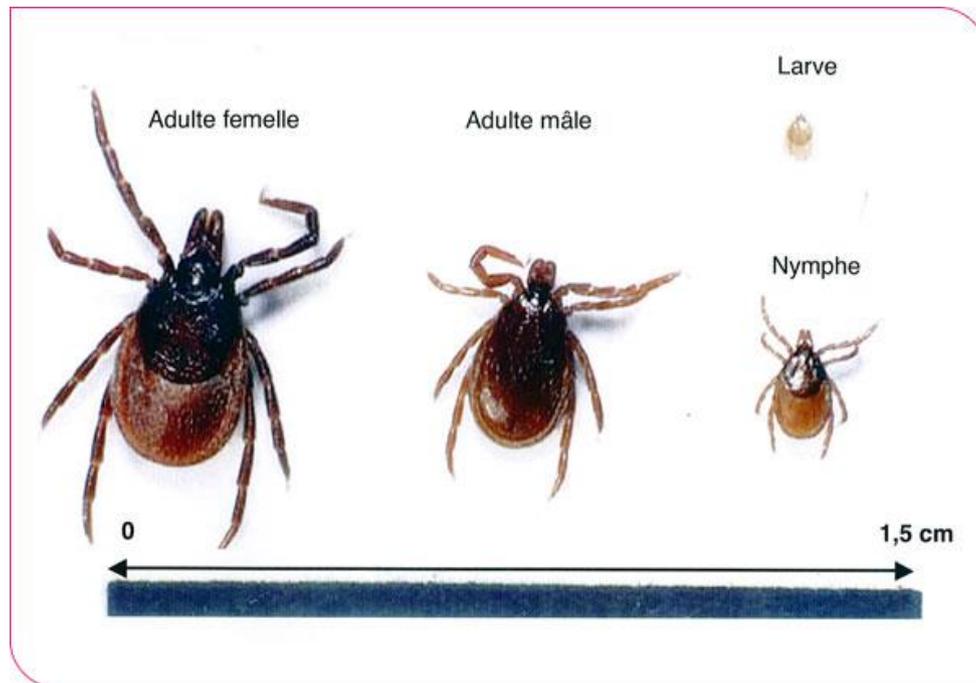


Figure 6 : Extrait de la 16e conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 2006) Photo : *Ixodes ricinus* (adultes femelle et mâle, nymphe, larve) - Collection Philippe Parola [25]

Elles sont caractérisées par la présence de :

- Une plaque dure sur la partie dorsale du corps, le « scutum », présent à toutes les stases. Chez les mâles, cette plaque recouvre entièrement la surface dorsale, de ce fait, les mâles se nourrissent peu ou pas sur leurs hôtes. Chez les larves, les nymphes et les femelles, seule la partie antérieure est recouverte, le reste du corps étant recouvert par un tégument extensible qui se distend lors du repas sanguin. [7]
- Un rostre : harpon composé d'un hypostome pourvu de denticules rétrogrades pour assurer une fixation solide et creusé d'un canal alimentaire. Le rostre est antéroterminal à toutes les stases donnant l'aspect d'une fausse tête ou pseudocéphalon.

- Des chélicères : une paire de ciseaux chirurgicaux microscopiques qui dilacèrent la peau et les tissus sous cutanés.
- Les pédipalpes sont cylindriques ou excavés ; ils sont souvent creusés sur leur face interne en cuillère. Les quatre articles des pédipalpes sont de taille inégale et sont soudés, leur flexion se fait donc en bloc.
- Des glandes digestives qui fabriquent des toxines empêchant la coagulation du sang, limitant la réaction inflammatoire, diminuant la douleur et inhibant la réponse immunitaire de l'hôte.
- D'autres glandes forment une colle qui consolide et verrouille le système de fixation. De plus, les femelles d'*Ixodidae* possèdent, sur la face dorsale, deux aires poreuses correspondant à la glande céphalique située sous le capitulum de la pièce basale. Elles sécrètent une substance permettant d'imperméabiliser les œufs. [4]

Ce n'est qu'à la stase adulte que les mâles et les femelles peuvent être morphologiquement différenciés.

Les larves sont hexapodes, les nymphes et les adultes octopodes.

### 3. Cycle biologique des tiques dures :

Le cycle est dit triphasique, il y a donc trois phases parasites (larve, nymphe et adulte) séparées par des phases au sol pour effectuer une métamorphose.

Pour le passage de l'une à l'autre, un repas sanguin est nécessaire, qui dure plusieurs jours (de 3 à 4 jours pour les larves jusqu'à 7 à 13 jours pour les adultes femelles). Ce cycle requiert en moyenne deux ans. Le repas sanguin peut se faire sur un animal potentiellement infecté qui sert de réservoir à *Borrelia burgdorferi*. Ainsi en France, les réservoirs sont surtout de petits rongeurs pour les larves et les nymphes, et de plus gros mammifères (cervidés) pour les tiques adultes. Les oiseaux peuvent servir de réservoir et ont la capacité de transporter les tiques sur de grandes distances. L'Homme est un hôte accidentel, qui peut être infecté par l'un des trois stades de la tique.

Chaque stase se termine donc par un unique repas sanguin, suivi d'une mue pour les larves et les nymphes ou d'une ponte pour les adultes femelles. Les larves et les nymphes muent respectivement en nymphes et en adultes. Les mâles adultes, quant à eux, ne se nourrissent pas.

Au cours de l'accouplement, qui a lieu sur l'hôte ou sur le sol et qui est régulé par des phéromones sexuelles, le mâle introduit son rostre dans la vulve de la femelle et, après l'avoir agrandie, y dépose les spermatophores. Cet accouplement peut se faire avant, pendant ou après le repas sanguin selon que la spermatogénèse nécessite un repas de sang ou non. 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 *I. ricinus*). [11] Les tiques *Ixodes* ont un cycle gonotrophique et les femelles meurent de dessiccation après l'oviposition.

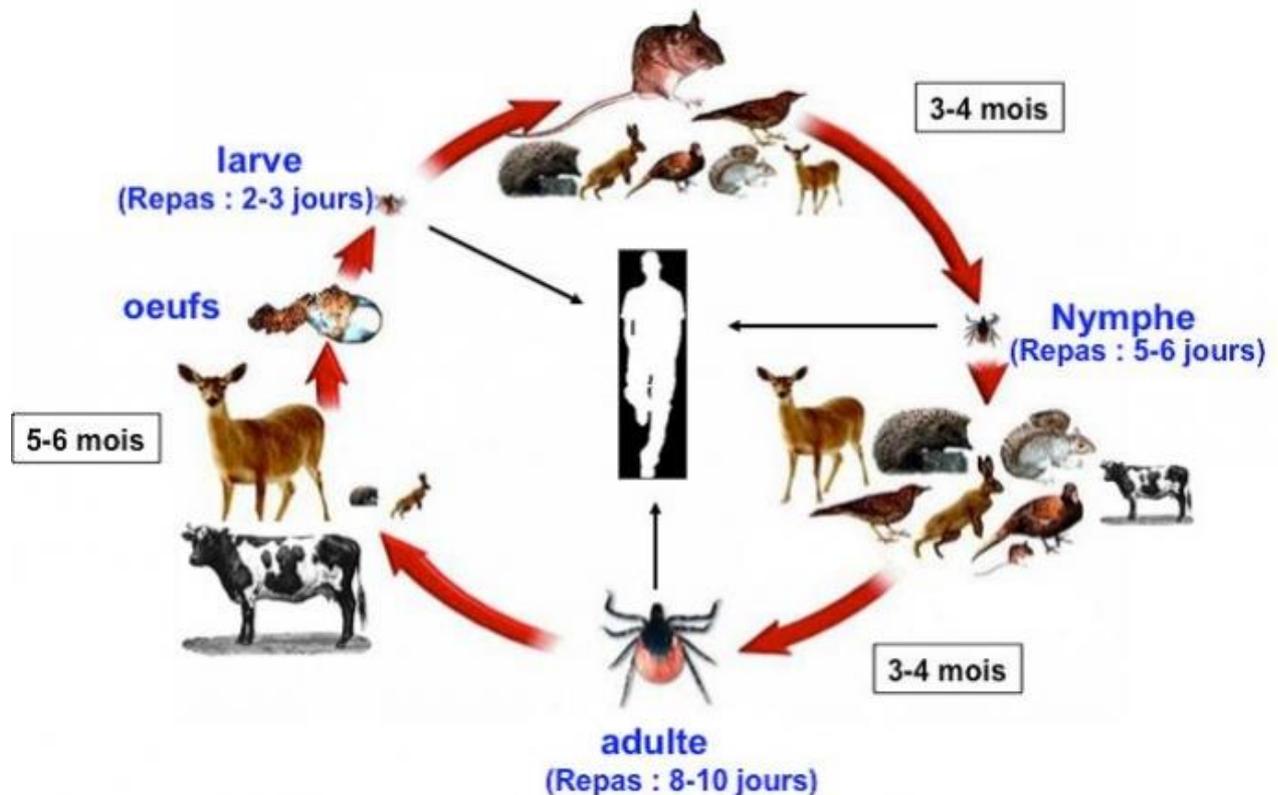


Figure 7 : Cycle de la tique. Source Inra.

Les tiques adultes et les nymphes peuvent transmettre la maladie. Les nymphes, de par leur petite taille (moins de 2 mm), passent souvent inaperçues et seraient ainsi plus impliquées dans la transmission. [11]

Au cours de ce repas sanguin, les larves peuvent s'infecter avec des *Borrelia*, qu'elles garderont tout au long de leur cycle de vie.

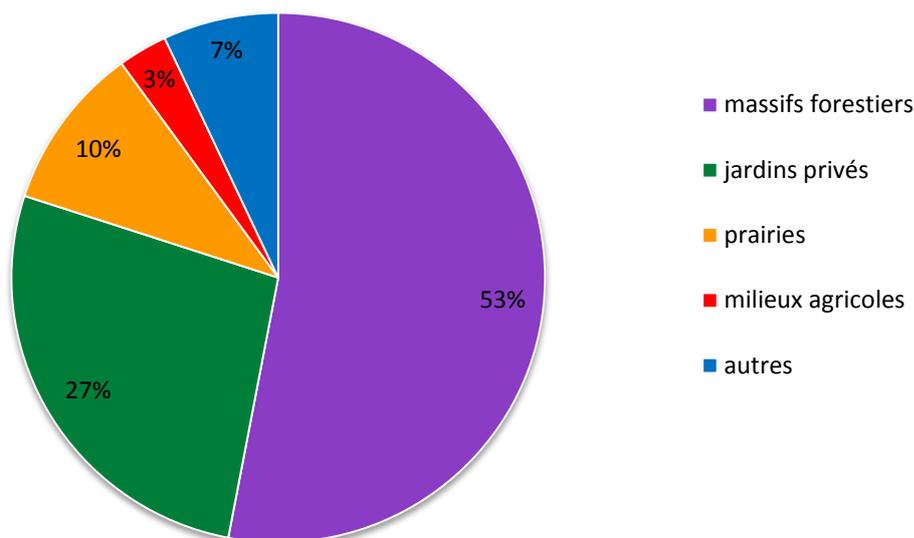
Seules 5 à 10% des tiques porteraient une bactérie. Par ailleurs, une tique infectée ne transmet pas forcément la bactérie lors d'une piqûre : le risque s'élève de 3 à 15% en moyenne et il est quasi-nul si la tique reste moins de 7h sur la peau. [10]

## 4. Ecologie et éthologie :

Les tiques du genre *Ixodes* apprécient les milieux humides qui sont favorables à leur survie : tapis de feuilles, herbes hautes et forêts de feuillus et de conifères. Même si elles peuvent être retrouvées à n'importe quelle période de l'année, elles sont plus abondantes et actives entre avril et octobre. Elles résistent au froid, mais supportent mal la chaleur et la dessiccation. Lorsque les conditions climatiques ne sont pas favorables, elles entrent alors en diapause, état caractérisé par une chute du métabolisme et du développement retardé. [11]

Un programme CiTIQUE [12] de recherche participative partenarial (citoyen et chercheurs) vise à mieux comprendre l'écologie des tiques et les maladies qu'elles transmettent, dont la maladie de Lyme. Celui-ci a publié des résultats sur la répartition des tiques par milieu.

## répartition des piqûres de tique par milieu



Ce graphique est constitué grâce aux piqûres de tiques signalées depuis le site internet ou l'application pour Smartphone «signalement tique». On peut alors en conclure que les tiques sont présentes de plus en plus en dehors des forêts. Les jardins privés et les prairies constituent une part importante des lieux de piqûre.

La tique détecte son hôte par les variations de température provoquées par les animaux et par l'émission de gaz carbonique. Les principaux hôtes des tiques sont les rongeurs et autres petits mammifères, les oiseaux lorsqu'ils se nourrissent au sol, et les gros mammifères comme les cervidés (cerfs, chevreuils) et les suidés (sangliers). Exceptionnellement, *Ixodes ricinus* peut se nourrir sur les animaux domestiques expliquant que cette tique puisse être retrouvée dans les parcs, les jardins particuliers ou même à l'intérieur des maisons où elle ne pourra pas survivre. Les tiques les plus fréquemment retrouvées sur les animaux domestiques (chiens) sont des Rhipicéphales qui ne transmettent pas la borréliose de Lyme. La tique ne saute ni ne vole. Elle attend sur la végétation le passage de l'hôte. Elle s'accroche à l'Homme le plus souvent sur les membres inférieurs (ou plus haut chez les enfants) et peut ensuite se déplacer sur le corps pour s'attacher dans des zones moins visibles comme le cuir chevelu et les endroits où la peau est plus fine comme les plis des aisselles, de l'aîne, le creux poplité ou le pubis.

Ces différents éléments permettent de cibler des populations à risque : professions travaillant dans le milieu extérieur (forestiers, paysagistes, agriculteurs...), des campeurs, des randonneurs et autres activités de loisirs pratiquées dans des zones propices, mais aussi des habitants de maisons proches de milieux infestés. [11]

À Maisons-Alfort, le laboratoire commun à l'Inra, l'Anses et l'École vétérinaire travaille sur l'épidémiologie des tiques et sur des agents pathogènes qu'elles transmettent. Des études sont menées sur le terrain pour évaluer la densité des populations de tiques et les agents pathogènes qu'elles portent. Un suivi de huit années sur la forêt de Sénart n'a pas révélé d'évolution de la densité, et les variations météorologiques ne sont pas le facteur principal. L'évolution de la population dépend surtout de la présence de populations d'hôtes. [13]

## 5. La pique indolore :

Afin d'éviter toute réaction de défense de l'hôte, la tique a développé des adaptations lui permettant de dissimuler sa présence. Elle se fixe généralement dans un endroit discret et de façon indolore. Ses chélicères sont capables de couper l'épiderme sans douleur, sa salive de digérer progressivement les tissus de l'hôte et d'ouvrir graduellement la voie à la pénétration de l'hypostome dans la peau, sans éveiller l'attention de l'hôte. Par la suite, la tique alterne des cycles d'ingestion du sang et de sécrétions salivaires. Cependant, cette insertion de l'hypostome à travers la peau de l'hôte cause des dommages au niveau de l'épiderme et du derme tels que la rupture locale de vaisseaux sanguins. Cette effraction de la barrière cutanée devrait normalement provoquer la mise en place de réactions comme la vasoconstriction et la coagulation ainsi qu'une réaction inflammatoire. Les sécrétions salivaires de la tique contiennent en effet des substances protéiques et des antigènes, susceptibles d'activer les réponses immunitaires de l'hôte. En conséquence, la fixation de la tique ne pourrait pas se prolonger plusieurs jours sans l'intervention primordiale de substances inhibitrices de la réponse inflammatoire présentes dans les glandes salivaires. Pour contourner les défenses de l'hôte, des composants de la salive agissent à proximité immédiate du site de morsure, maintenant le sang liquide et prévenant les réactions inflammatoires et immunitaires tout au long du gorgement de la tique.

C'est au cours de ce processus de gorgement que les bactéries potentiellement présentes chez l'hôte sont ingérées par la tique par le biais du sang et/ou que les bactéries présentes chez la tique vont être transmises par la salive. [6]



## C. LA BACTERIE:

La borréliose de Lyme est due à la bactérie *Borrelia burgdorferi*, découverte par Wilhelm « Willy » Burgdorfer en 1982. C'est une bactérie Gram négative. Le genre *Borrelia* appartient à l'ordre des *Spirochaetales* et à la famille des *Spirochaetaceae*, où l'on retrouve également le genre *Treponema* et son espèce pathogène principale pour l'homme *Treponema pallidum* (agent de la syphilis).

Elle mesure de 20 à 30 µm de long et 0,4 µm de diamètre, ce qui la rend plutôt grande.

C'est une bactérie de forme hélicoïdale, flexibles et mobiles (présence de flagelles), elle n'est pas visible à la coloration de Gram, ± par le Giemsa, ni visible en microscopie optique standard mais visible en microscopie à fond noir ou fluorescence.

### 1. Classification :

*Borrelia* est un genre de bactéries comprenant environ 300 souches (connues à ce jour). Parmi ces souches, certaines sont connues pour être pathogènes. [14]

Depuis début 2016, les *Borrelia* sont maintenant divisées en deux groupes [15] :

- Les agents de fièvres récurrentes : genre *borrelia* ; *Borrelia recurrentis* et *Borrelia duttoni* présentes dans les régions tropicales, absentes en Europe. Elles sont transmises par des tiques ou autres arthropodes (poux).
- Les agents responsables de la borréliose de Lyme : genre *borreliella* ; *Borrelia burgdorferi* «sensu stricto» (ss) et *burgdorferi* «sensu lato» (sl).

Cependant, les références citées ayant gardé l'appellation *Borrelia* plutôt que de *Borreliella*, je conserverai le terme *Borrelia* dans la suite de mon travail.

La *Borrelia burgdorferi* «sensu stricto» est la première souche découverte par Willy Burgdorfer en 1982.

*Borrelia Burgdorferi* «sensu lato» désigne un ensemble de plus de 20 espèces de bactéries, découvertes plus tard : *B. garinii* en 1992, *B. afzelii* en 1994 et *B. spielmanii* en 1995. Certaines, comme *B. valasiana* sont présentes en France mais leur caractère pathogène n'est pas reconnu. [14]

Aux Etats-Unis, la seule espèce pathogène pour l'Homme est *B. burgdorferi* ss. Une nouvelle découverte a été faite récemment aux Etats Unis : *B. miyamotoi* en 2016 venant des pays asiatiques.

Sur le territoire national, les espèces de *Borrelia* détectées dans les tiques sont majoritairement *B. afzelii* et *B.garinii* (69%). *B. afzelii* est plus fréquente en Alsace, *B.garinii* plus fréquente en Bretagne. *B. burgdorferi* (4%) et *B.spielmanii* (1%) sont peu fréquentes. [16]

### 2. Structure :

#### 1. STRUCTURE BACTERIOLOGIQUE :

La bactérie est sous forme d'un cylindre spiralé (3 à 12 spires) qui comprend le génome et la membrane cytoplasmique, le tout entouré d'une enveloppe flexible multicouche. *Borrelia* a la capacité d'être mobile. En effet, elle possède des endoflagelles, qui sont attachés au

périplasmique et sont situés sur toute la longueur. Sa taille et le nombre de ces spirales varie fortement selon la bactérie et selon son âge, et semble-t-il selon ses conditions de développement ou pour des raisons mal comprises.

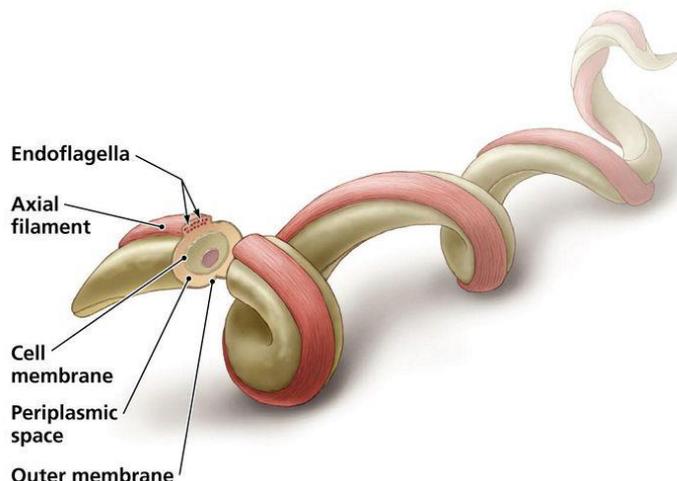


Figure 8 : [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Borrelia\\_burgdorferi\\_NEU2011](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Borrelia_burgdorferi_NEU2011) [17]

Elle peut se présenter sous différentes formes dans le corps [18] :

- Spiralee : forme caractéristique, avec paroi, qui se déplace dans les tissus, parfois le sang. C'est elle qui peut se multiplier et créer des symptômes

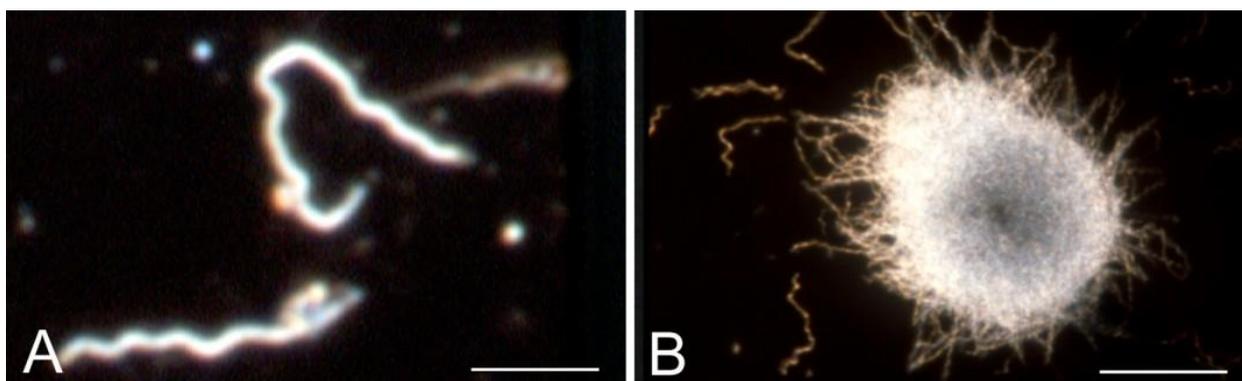


Figure 9 : Forme spiralee de *Borrelia burgdorferi* : A : isolées, B : en colonies: en colonies Miklossy et al, 2008. [18]

- Kystique : sans paroi, où la bactérie est enroulée sur elle-même, parfois à plusieurs bactéries. Elle peut rester dormante des mois, voire des années. Cette forme lui permet de résister à des conditions défavorables (notamment en présence d'antibiotique dans le milieu).

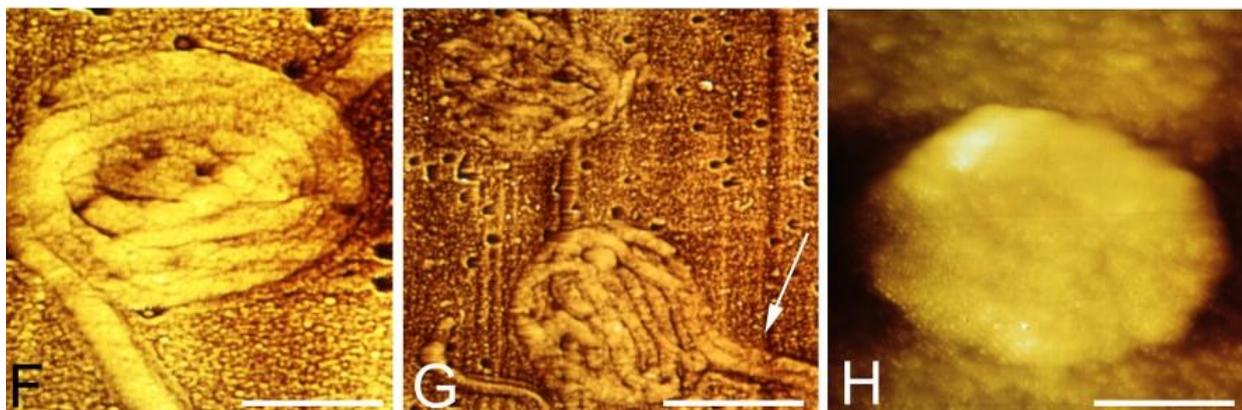


Figure 10 Formes kystiques de *Borrelia burgdorferi*, Miklossy et al, 2008 [18].

- La forme intra-cellulaire, lorsqu'elle a pénétré à l'intérieur même des cellules de l'hôte.
- La forme dans les bio-films. Récemment découverts, ces bio-films sont des amas de bactéries recouverts de fibrine.
- D'autres formes atypiques existent.

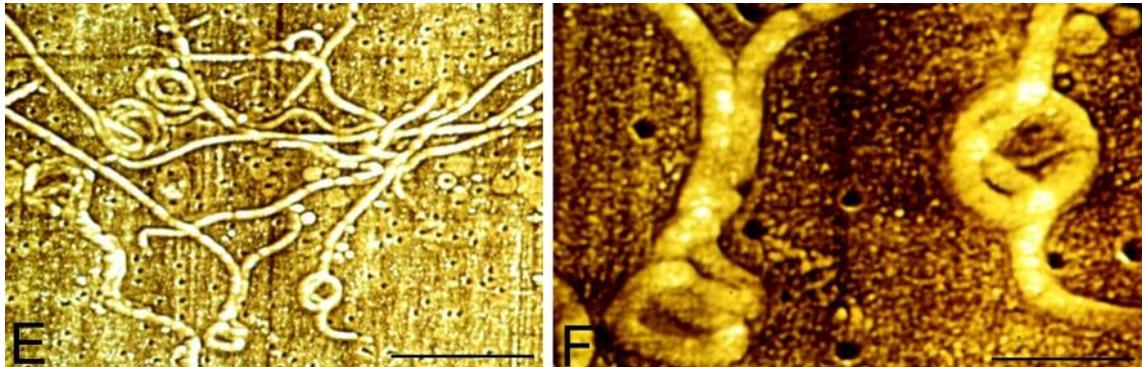


Figure 11 : *Borrelia burgdorferi* – rings, Miklossy et al, 2008 [18].

Par rapport à la plupart des bactéries, sa croissance *in vivo* est lente. *In vitro*, la croissance des colonies est optimale à 33 °C-35 °C, formant alors des taches opaques et blanchâtres dans le milieu de culture ou à sa surface, à condition d'être cultivée sur un « gel de culture » assez riche (Barbour-Stoener-Kelly). En général, les taches formées par les colonies présentent des contours réguliers et un diamètre atteignant environ 3 mm avec un centre dense et une frontière plus diffuse, mais la morphologie de la colonie peut significativement varier d'une souche à l'autre et d'une colonie mère à une colonie fille. Lors d'une culture *in vitro*, des plasmides considérés comme vitaux dans les cultures *in vivo* peuvent disparaître après quelques générations, mais des clones infectieux peuvent conserver leurs plasmides et se montrer encore infectieux (chez la souris à la 225<sup>e</sup> génération cultivée). Il a été noté que des cultures inoculées à partir de stocks congelés laissent penser que la congélation et/ou la décongélation contribue à l'hétérogénéité de la population en ce qui concerne le nombre de plasmides. [19]

Toutes les *Borrelia* semblent se développer en condition anaérobie mais certaines espèces (en particulier *Borrelia burgdorferi* ss) présentent une « aérotolérance » qui est absente ou plus rare chez les souches testées de *B. garinii* et *B. afzelii*. [19]

## 2. STRUCTURE GENETIQUE:

Fait exceptionnel chez les procaryotes, le génome de toutes les *Borrelia* est composé d'un chromosome linéaire, dont la taille est comprise entre 900 000 et 920 000 paires de bases, et de 17 plasmides circulaires et linéaires (certaines espèces contiennent jusqu'à 20 plasmides différents). L'ADN linéaire est terminé par des structures fermées de façon covalente, appelées télomères. Une protéine, la résolvasse de télomère (ResT) intervient dans la formation de ces structures. Les *Borrelia* (et autres spirochètes) ont dû développer diverses stratégies adaptatives, dont au niveau génétique, pour pouvoir infecter des hôtes aussi différents que des invertébrés (dont des acariens), des mammifères à sang chaud et des vertébrés à sang froid tels que les reptiles. Ainsi certains gènes de *B. burgdorferi* sont exprimés préférentiellement selon que la *Borrelia* se développe dans une tique ou dans un hôte vertébré. Des chercheurs néerlandais ont noté que *B. burgdorferi* modifiait aussi l'expression de gènes spécifiques de la tique *Ixodes scapularis* (gènes TROSPA et salp15) en favorisant ainsi sa survie dans la tique et pendant la transmission à un autre hôte. [19]

### 3. Interactions entre les agents pathogènes et la tique :

Le comportement et les interactions des bactéries pathogènes avec la tique après l'étape d'ingestion demeurent peu connus. Les études réalisées sur le sujet sont centrées sur les interactions entre les tiques *Ixodes* (*I. scapularis* en Amérique, *I. ricinus* en Europe et *I. persulcatus* en Russie) et *Borrelia burgdorferi* ou *Anaplasma phagocytophilum*. [6]

Lors de son ingestion par la tique *I. scapularis*, *B. burgdorferi* produit une protéine de surface, OspA (Outer Surface Protein A). Une fois entrées dans l'intestin, les bactéries s'y établissent par l'intermédiaire d'une interaction protéine-protéine impliquant OspA et une protéine de l'intestin de la tique appelée TROSPA (Tick Receptor of OspA). Cette interaction permet la fixation des bactéries à l'intestin, protégeant les spirochètes de la digestion et des défenses immunitaires de l'intestin de la tique. Elle y reste ancrée pendant la mue et jusqu'au prochain repas sanguin. Le début du repas suivant permet la réplication de la bactérie, son nombre augmentant de façon exponentielle. Cette étape semble être une préparation à la migration de l'intestin vers les glandes salivaires via l'hémolymphe. Après trois ou quatre jours d'attachement de la tique à l'hôte, les bactéries envahissent différents tissus et sont présentes dans la salive. Cependant, chez d'autres espèces de tiques (*I. ricinus* et *I. persulcatus*) transmettant des bactéries appartenant au complexe *B. burgdorferi* sensu lato (*B. garinii* et *B. afzelii*), il existe une transmission dès le premier jour d'attachement de la tique à son hôte. Ces données suggèrent une potentielle localisation des bactéries dans les glandes salivaires en l'absence du stimulus du gorgement sanguin. Au moment de sa migration, la bactérie diminue la production d'OspA et la tique diminue sa production de TROSPA. Cette diminution synchronisée dans la production des protéines facilite le détachement du spirochète de l'intestin et s'accompagne d'une augmentation d'OspC (Outer Surface Protein C), une autre lipoprotéine bactérienne de surface, dont l'expression semble faciliter la sortie des spirochètes de l'intestin ainsi que leur entrée dans les glandes salivaires. Une fois établie dans les glandes salivaires, une nouvelle liaison protéique s'établit entre la protéine OspC et une protéine de la tique, Salp15 (Salivary gland protein 15kDa) qui recouvre la surface de la bactérie. [6]

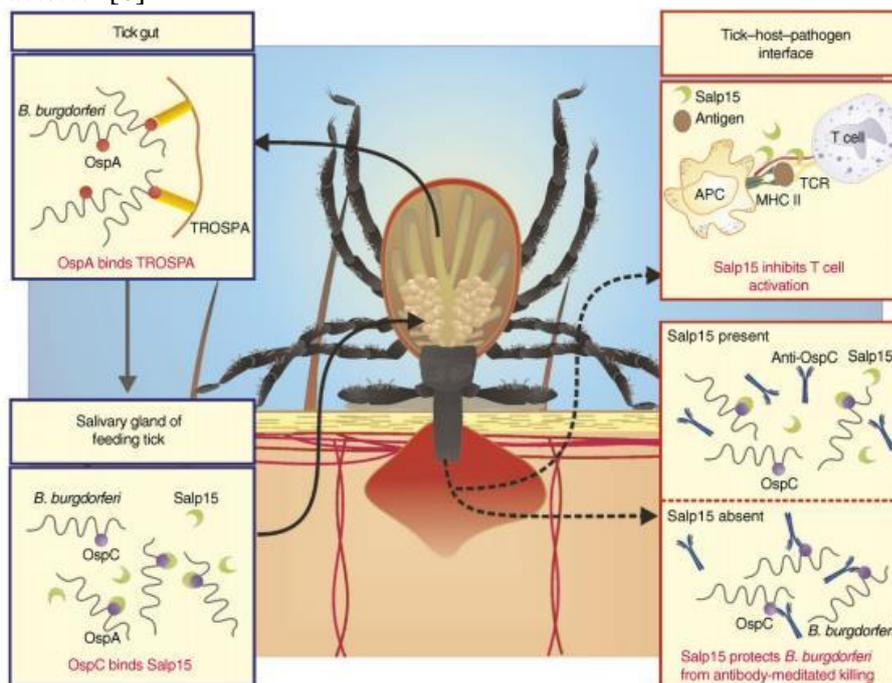


Figure 12 : Lyme disease: The Immunological Response to *Borrelia burgdorferi*. Andrew Gordon Harrison DO - 10.13140/RG.2.1.3839.2561 [20]

La durée de transmission de la bactérie aux tiques, courte, voire inexistante, pendant le premier jour de fixation, maximale au cours du troisième jour chez les nymphes *I. scapularis* correspond au temps de multiplication de la bactérie, au switch des protéines OspA en OspC et à la dispersion dans la tique. Ces données expliquent pourquoi le risque de transmission de l'agent de la maladie de Lyme augmente avec le temps d'attachement des tiques et confortent l'existence de processus complexes qui doivent se mettre en place pour que la transmission puisse être effective. [6]

## 4. Transmission de l'agent pathogène à l'hôte vertébré :

La bactérie *Borrelia*, présente dans le tube digestif de la tique contaminée, est transmise lors du repas sanguin. Celui-ci induit la migration des bactéries de l'intestin de la tique vers ses glandes salivaires. Les bactéries sont ensuite régurgitées avec la salive de la tique. Le risque de transmission bactérienne augmente avec la durée d'attachement. Dans les études américaines le risque de transmission apparaît faible pour des durées d'attachement inférieures à 72 heures. En Europe, des données expérimentales et cliniques ont montré que ce délai est plus court avec un risque augmenté après 24 heures d'attachement. Ce délai dépend du vecteur et de la bactérie car il a été démontré que la transmission de *B.afzelii* est plus rapide que celle de *B. burgdorferi* sensu stricto. [21].

Le gorgement des tiques permet aux bactéries de disposer du temps nécessaire pour effectuer leur migration vers les glandes salivaires et/ou de se multiplier dans 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. Les bactéries pénétrant dans l'hôte vertébré avec les composants de la salive des tiques peuvent bénéficier de la protection de protéines salivaires anti-complément comme ISAC (*I. scapularis* Salivary Anti complément). Cette protéine inhibe la voie alterne de la cascade du complément par inhibition de la C3-C5 convertase (enzyme clé de l'activation de l'action du complément). Par ailleurs, les bactéries possèdent également leur propre mécanisme de résistance pour faire obstacle au complément de l'hôte. Les liaisons spécifiques établies au niveau des glandes salivaires de la tique, comme le démontre l'exemple de la liaison Salp15/OspC de *B. burgdorferi*, peuvent également jouer un rôle au sein de l'hôte. Les *Borrelia* sortantes des glandes salivaires des nymphes *I. scapularis* sont couvertes de la protéine salivaire Salp15, qui reste liée au spirochète via OspC lors de son entrée dans l'hôte. Cette protéine salivaire inhibe l'activation des lymphocytes T et la prolifération des cellules T CD4 par inhibition des flux de calcium. La production d'OspC est ainsi essentielle à l'établissement de l'infection dans l'hôte vertébré. La persistance de la bactérie chez l'homme (ou l'hôte réservoir) résulte d'interactions spécifiques entre la bactérie et des molécules de tiques. La nécessité de ces interactions spécifiques suggère fortement que les bactéries responsables de la maladie de Lyme ne sont transmises avec une efficacité maximale que par le biais de leur vecteur, la tique du genre *Ixodes*. [6]

## 5. Autres voies de transmission de *Borrelia burgdorferi* :

### 1. TRANSMISSION PAR VOIE MATERNO-FŒTALE ET LORS DE L'ACCOUCHEMENT [22] :

Le passage transplacentaire de *Borrelia burgdorferi* chez l'homme a été mis en évidence par Schlesinger en 1985 chez une femme contaminée au premier trimestre, symptomatique sous la forme d'un érythème migrant multiple non traité, ayant accouché à 35 semaines d'un enfant, mort 39 heures après sa naissance et porteur d'une malformation cardiaque. L'analyse des tissus mit en évidence la présence de *Borrelia* par coloration argentique dans la rate, la moelle et les reins mais sans réaction inflammatoire associée.

Un deuxième cas décrit par Mac Donald en 1987 rapporte un avortement chez une femme avec une sérologie positive, non traitée. L'autopsie du fœtus révélait une malformation du septum interventriculaire. La présence de *Borrelia burgdorferi* a été retrouvée en culture de tissu hépatique et en immunofluorescence (IF) dans le cœur, les surrénales et l'espace sous-arachnoïdien du cerveau. L'étude histopathologique révélait des anomalies du myocarde, du placenta, du foie et du cerveau mais aucune réaction inflammatoire n'était détectée.

Par la suite, Mac Donald publia une étude sur des autopsies périnatales dans la région de Long Island entre 1978 et 1988 et documenta 14 cas de transmission transplacentaire de *Borrelia burgdorferi* : deux cultures positives (une fœtale et une placentaire), deux positives en immunohistochimie, deux en coloration argentique et huit en immunofluorescence indirecte (IFI).

Enfin, alors que ces cas étaient non traités, Weber rapporte un cas de transmission transplacentaire chez une femme enceinte traitée par voie orale par pénicilline pendant sept jours pour un érythème migrant au premier trimestre. Des spirochètes ont été détectés (par coloration argentique et immunofluorescence directe) dans le cerveau de l'enfant décédé par atteinte cérébrale 23 heures après sa naissance.

Les études séroépidémiologiques, bien qu'elles se situent dans des régions de forte endémie, ont du mal à dégager un excès de risque concernant l'évolution des grossesses de femmes infectées. Une étude prospective incluant plus de 2 000 femmes réalisée dans une région des Etats-Unis de forte endémie, reposant sur l'administration d'un auto-questionnaire et un suivi sérologique pendant la grossesse, n'a trouvé que 11 femmes séropositives à leur première visite dont 5 rapportaient avoir eu une maladie de Lyme dans le passé. Toutes ont eu une grossesse normale. Une femme a séroconverti (symptomatique au deuxième trimestre) avec une bonne évolution de sa grossesse. Les résultats ne montrent pas d'association entre la borréliose de Lyme ou l'exposition aux tiques avant la grossesse et la survenue de mort fœtale, de petit poids de naissance ou de malformation congénitale. Cependant, les conclusions restent fragiles du fait d'un effectif faible de femmes contaminées.

Williams CL compare la prévalence des malformations congénitales dans les zones endémiques par rapport à une zone non endémique et n'a pas mis en évidence de différence significative. En revanche, il décèle une fréquence plus importante de malformations cardiaques dans la zone d'endémie. Cependant, une autre étude rétrospective cas-témoin a comparé les malformations congénitales cardiaques diagnostiquées par des cardiologues dans une même région et s'est intéressée aux mamans de ces enfants. Elle n'a pas retenu d'association entre la borréliose de Lyme ou les morsures de tique chez les mères et la survenue de ces malformations cardiaques.

Enfin, une étude rétrospective, réalisée dans un centre spécialisé dans les maladies à tiques à Budapest, a repris 95 cas de femmes enceintes diagnostiquées avec une borréliose de Lyme sur vingt-deux ans. Il s'agissait de 72 érythèmes migrants, trois acrodermatites chroniques atrophiantes (ACA) et trois paralysies faciales périphériques. Vingt grossesses compliquées ont été recensées mais les effectifs sont là aussi trop petits pour permettre des comparaisons concernant une association entre un type de malformation et la borréliose de Lyme. En revanche, cette étude révèle un risque significativement plus élevé d'évolution péjorative de la grossesse chez les femmes non traitées par rapport à celles traitées. Néanmoins, cette étude, tout comme celle de Williams, ne trouve pas de sérologie positive en IgM dans les sangs de cordon ou les nouveau-nés témoignant d'une infection de l'enfant. L'étude hongroise remarque aussi une bonne évolution chez les quelques patientes avec une forme chronique d'infection tardive (acrodermatite chronique atrophiante) ce qui concorde avec le modèle animal de Silver évoquant un risque plus élevé quand l'infection se produit de façon récente par rapport à la grossesse. Lakos propose un traitement des femmes enceintes infectées par ceftriaxone plus que par amoxicilline. Il constate dans son étude une meilleure évolution de la grossesse en faveur de la ceftriaxone même si cette différence est non significative.

En conclusion, si la possibilité d'une transmission transplacentaire de *Borrelia burgdorferi* a été évoquée sur des publications anciennes de cas cliniques, le lien entre cette transmission et une évolution péjorative de la grossesse n'a pas été démontré de façon formelle. Compte tenu de l'absence de réaction inflammatoire dans les tissus des nouveau-nés ou des fœtus, il est possible que ce soit la réaction inflammatoire de la mère qui soit à l'origine d'une mauvaise évolution de la grossesse.

De même, à l'heure actuelle, il n'a pas été démontré de lien entre l'infection lors de la grossesse et la survenue d'une malformation congénitale particulière.

Toutefois, compte-tenu des incertitudes et en l'absence de données récentes, il importe de traiter toute femme enceinte atteinte d'une maladie de Lyme par une antibiothérapie à posologie et durée adéquates. Ainsi, nous suivons la recommandation de la conférence de consensus concernant la prophylaxie par antibiotique en cas de piqûres de tiques multiples chez la femme enceinte, en zone de forte endémie de borréliose de Lyme.

## 2. TRANSMISSION PAR LE LAIT MATERNEL :

Aucun cas de transmission par le lait n'a été à ce jour publié. Des PCR positives à partir de deux personnes sont mentionnées par une seule publication. Cependant, la présence de bactérie vivante et infectieuse n'a jamais été démontrée. [22]

## 3. TRANSMISSION PAR VOIE SEXUELLE :

Un seul article publié en 2015 [12] rapporte l'isolement en culture de *Borrelia* dans les sécrétions génitales humaines avec confirmation par PCR. Cette constatation ne signifie pas pour autant un risque de transmission. Il n'y a pas d'autre documentation clinique. Aucune transmission sexuelle n'a, à ce jour, été démontrée chez l'homme. Les preuves d'une transmission sexuelle de *Borrelia* ont été recherchées également chez le rat, sans succès. [22]

## 4. TRANSMISSION VIA LES PRODUITS SANGUINS

### LABILES :

Pour être transmise par voie transfusionnelle, la *Borrelia* doit être prélevée lors du don de sang chez un donneur en phase de bactériémie, être viable plusieurs jours dans les produits

sanguins labiles déleucocytés et conservés à des températures contrôlées, puis être capable de se multiplier chez le receveur. [22]

Concernant la phase de bactériémie, celle-ci se produit à la phase précoce de la maladie, en présence de l'érythème migrant et peut durer un peu plus d'un mois. Cependant, dans un certain nombre de cas, en pratique clinique, on constate que les patients n'ont pas remarqué la présence d'un érythème migrant, compliquant le diagnostic de ces patients au stade précoce. Concernant la conservation, *Borrelia burgdorferi* peut survivre plusieurs semaines dans des poches de concentrés globulaires. Des procédés d'inactivation bactérienne efficaces sur les *Borrelia* tels que le traitement photochimique associant un psoralène (l'amotosalen), et des ondes ultra-violet de grande longueur (UVA) existent pour les plasmas ou les concentrés plaquettaires mais ne concernent pas la totalité de ces produits en France. Il n'existe pas à ce jour de procédé d'inactivation pour les concentrés globulaires.

Une publication atteste de la transmission de *Borrelia miyamotoi* chez la souris de laboratoire via une transfusion sanguine. [22]

Une autre publication a démontré également dans un modèle murin la possibilité de transmission de *Borrelia burgdorferi* par le sang. Cependant, il s'agit de sang directement réinjecté sans phase de fractionnement, de stockage ou de réfrigération. De même, la souris est un animal hôte de la *Borrelia*, donc avec un système immunitaire plus « tolérant » que l'homme. Chez l'homme, aucun cas de transmission par transfusion n'a été rapporté et ce malgré deux études de suivi de receveurs ayant reçu du sang de donneurs avec sérologie positive pour le Lyme. A l'inverse, une parasitose, la babésiose, maladie plus rare que la borréliose mais transmise par les mêmes vecteurs, a fait l'objet de publications rapportant des cas humains contaminés par voie transfusionnelle. Bien que le risque d'une transmission par transfusion ne puisse être totalement exclu, l'absence de cas humain publié pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses : une auto-exclusion des candidats au don de sang ayant présenté un syndrome pseudo-grippal ou une morsure récente de tique, la brièveté de la phase bactériémique et l'administration fréquente d'antibiotiques actifs sur la *Borrelia* chez les patients hospitalisés recevant une transfusion. [22]

En France, l'Etablissement français du sang (EFS), au titre du principe de précaution, recommande lors de l'entretien pré-don. [22]

Celui-ci est réalisé par un médecin ou un(e) infirmier(e), il permet d'interroger le donneur sur ses antécédents médicaux, anciens ou récents, en particulier la fièvre ou tout autre évènement inhabituel (morsure de tique) et ainsi s'assurer que l'utilisation de son sang ne présente pas de risque pour le receveur. De plus, l'hémovigilance à travers les informations post don permet une alerte sur des signes ultérieurs au don. Enfin, sur l'ensemble de la chaîne du don, le système d'hémovigilance et de traçabilité permet une surveillance précise des donneurs avant et après le don. En cas d'information post-don signalée, les produits encore en stock sont détruits et, s'ils ont été transfusés, une information au prescripteur de ces produits est systématique pour une surveillance attentive des receveurs.

Dans le cas de la maladie de Lyme plus particulièrement, l'EFS rappelle, dans le référentiel qui fournit les directives aux médecins et infirmier(e)s en charge de l'entretien pré-don, qu'en cas de morsure dans les 30 derniers jours [23] :

- la notion d'érythème caractéristique doit être interrogée.

L'EFS incite le donneur à un examen personnel attentif et à l'information post-don en cas d'apparition d'un érythème migrant.

- Si un érythème migrant est observé dans les 30 jours suivant la morsure : ajournement temporaire pendant la durée du traitement antibiotique et jusqu'à 2 semaines après la guérison.
- Si la maladie de Lyme est confirmée, quel que soit le stade : ajournement pendant la durée du traitement antibiotique et jusqu'à 2 semaines après la guérison.

## 5. TRANSMISSION VIA LES GREFFES D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES :

Un article reprend les cas publiés de borréliose de Lyme chez les transplantés mais il s'agit de cas survenus plus de deux ans après la greffe dans des contextes de morsures de tique ou dans des régions de forte endémie. Il n'est donc pas question de transmission par la greffe. [22]



## D. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de Lyme repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (microbiologiques) et épidémiologiques.

### 1. Diagnostic Clinique :

La maladie est habituellement divisée en trois phases : une phase précoce localisée, une phase précoce disséminée (qui survient de façon parfois presque concomitante, ou plus souvent décalée par rapport à la phase précoce localisée) et une phase tardive.

Ces différentes phases de la maladie peuvent être chevauchantes et la progression de la maladie d'une phase à une autre n'est pas systématique. [24]

#### 1. *PHASE PRECOCE LOCALISEE* :

L'érythème migrant (EM) est la manifestation la plus fréquente (40 à 77%) et la plus évocatrice [25] mais l'EM n'est pas systématique.

L'EM a une forme caractéristique, ronde à ovalaire, de plusieurs centimètres de diamètre et s'étend de manière centrifuge (atteignant le plus souvent un diamètre supérieur à 5 cm) avec un éclaircissement central, généralement sans prurit.

Il survient le plus souvent quelques jours ou parfois quelques semaines après le contact avec la tique, à l'endroit de la piqûre. De ce fait, il prédomine sur les membres inférieurs ou les zones de plis. Cependant, chez l'enfant, il apparaît plus souvent au cou, visage et oreilles. L'érythème migrant disparaît spontanément en quelques semaines ou mois alors qu'il s'éteindra plus rapidement avec une antibiothérapie efficace. [11]

Il est important de le différencier d'une réaction allergique à une piqûre d'insecte ou à la salive des tiques qui se manifesterait plus rapidement (en quelques heures ou un à deux jours), ne s'étend pas, provoquera gonflement et démangeaison et disparaîtra en quelques jours. Il doit également être différencié d'une réaction locale liée à la persistance d'une partie de la tête. [11]

Des signes généraux tels qu'une fièvre, des céphalées, des arthralgies, myalgies, ou des adénopathies peuvent accompagner ou suivre l'érythème migrant. Ils traduisent une dissémination précoce de la bactérie. Il faut noter qu'il existe également des formes asymptomatiques. [11]



Figure 13 : Erythème migrant. [11]

## 2. PHASE PRECOCE DISSEMINEE (6 MOIS APRES

### L' APPARITION DES PREMIERS SYMPTOMES) :

La phase précoce disséminée de la maladie ne survient qu'en l'absence de traitement antibiotique au stade d'érythème migrant, ou lorsque celui-ci est passé inaperçu. À ce stade, les manifestations cliniques sont essentiellement de nature articulaire ou neurologique [24].

#### *a) érythème migrant à localisation multiples :*

De façon beaucoup plus rare que l'érythème migrant isolé, il est possible d'observer en Europe des érythèmes migrants de localisations multiples, parfois très à distance du site de la piqûre de tique, dans les jours ou semaines après la piqûre. Les caractéristiques cliniques des lésions d'érythème migrant multiple sont les mêmes que celles de l'érythème migrant isolé. Ce type d'érythème migrant multiple peut éventuellement être accompagné d'autres symptômes (fièvre, asthénie, céphalées, myalgies, etc.). [26]

#### *b) Le lymphocytome borrélien :*

C'est une lésion unique le plus souvent nodulaire ou en plaque, indolore, de couleur rouge ou violacée. Elle est plus fréquente chez les enfants et les localisations préférentielles sont le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire, le scrotum, et plus rarement le tronc, le visage ou les membres. [26]

#### *c) Les atteintes neurologiques précoces :*

Les atteintes neurologiques de borréliose de Lyme (nommées neuroborrélioses de Lyme), peuvent être centrales et périphériques. Elles sont de l'ordre de 5 % après un érythème migrant. [26]

#### *d) Atteintes du système nerveux périphérique [26] :*

La forme clinique la plus fréquente est une atteinte radiculaire douloureuse associée à des anomalies du liquide cébro-spinal (LCS) (réaction méningée) dans le cadre d'une méningoradiculite, associée à des paresthésies et/ou à une hypoesthésie et/ou à une diminution ou abolition des réflexes ostéo-tendineux dans la région concernée (celle-ci correspondant le plus souvent au site de la piqûre de tique).

La paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale (très évocatrice en cas de diplégie) est la plus fréquente des atteintes des nerfs crâniens et la deuxième manifestation neurologique en fréquence de la borréliose de Lyme.

Des cas d'atteinte des nerfs I, II, III, IV, V, VI, et VIII sont possibles. Ces atteintes peuvent être associées entre elles ou avec une atteinte radiculaire spinale. Des atteintes multiradiculaires et multitrunculaires et des atteintes plexiques ont aussi été décrites.

#### *e) Atteintes du système nerveux central [26] :*

Les atteintes méningitiques sont souvent muettes (révélées uniquement par la ponction lombaire), mais celles-ci peuvent aussi se manifester par des méningites aiguës typiques ou par des céphalées isolées témoignant d'une hypertension intracrânienne, surtout chez l'enfant. Elles sont le plus souvent mises en évidence lors du bilan d'une atteinte neurologique centrale ou périphérique, notamment avec la ponction lombaire.

Des cas de méningo-myélite et méningo-encéphalite ont aussi été décrits, associant une atteinte neurologique centrale à une méningite.

*f) Formes articulaires, cardiaques et ophtalmologiques :*

**Les atteintes articulaires [26] :**

La borréliose de Lyme peut donner lieu à des atteintes articulaires précoces et tardives avec un délai de 4 jours à plusieurs années après l'érythème migrant. C'est une des atteintes les plus fréquentes (jusqu'à 20 % selon les études). L'atteinte articulaire précoce se manifeste sous forme de monoarthrite (parfois d'oligoarthrite) clinique des grosses articulations, survenant de façon plus fréquente au niveau des genoux. Le tableau est caractérisé par des épisodes inflammatoires spontanément résolutifs en quelques semaines, évoluant par poussées, avec épanchement articulaire plus ou moins important. L'articulation la plus proche du site de la piqûre est touchée préférentiellement. L'évolution sans traitement se fait par poussées, avec des douleurs modérées contrastant avec le volume de l'épanchement, sans impotence fonctionnelle majeure.

**Les atteintes cardiaques [26] :**

La forme cardiaque principale de borréliose de Lyme est le bloc auriculo-ventriculaire (BAV), survenant de 4 jours à 7 mois après la piqûre de tique. Les signes cliniques rapportés par les patients sont des douleurs thoraciques, des palpitations, une dyspnée, voire des syncopes. L'ECG peut retrouver de troubles de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire ou des troubles du rythme. Il a été rapporté des péricardites, des myocardites et des pancardites.

**Les atteintes ophtalmologiques [26] :**

L'atteinte ophtalmologique semble rare (1 % des formes disséminées), mais la borréliose de Lyme peut atteindre toutes les structures anatomiques de l'œil. Les signes cliniques peuvent être une baisse d'acuité visuelle, une diplopie, des douleurs oculaires et des troubles de l'accommodation. Les principales manifestations ophtalmologiques de la borréliose de Lyme disséminée tardive sont l'uvéite et la neuropathie optique (rétrobulbaire ou inflammatoire antérieure aiguë), de diagnostic souvent difficile et retardé. L'examen ophtalmologique peut retrouver une uvéite (antérieure, postérieure ou panuvéite), une conjonctivite au stade précoce, une kératite, une rétinopathie, une épisclérite ou une neuropathie ophtalmique.

### 3. FORMES DISSEMINÉES TARDIVES (> 6 MOIS APRÈS L'APPARITION DES PREMIERS

#### SYMPTOMES) :

Les manifestations tardives de la maladie peuvent survenir plusieurs mois voire plusieurs années après le début de l'infection ; elles sont de nature cutanée, neurologique, articulaire, ophtalmologique ou cardiaque et elles évoluent sur un mode chronique.

*a) L'atteinte cutanée tardive est l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) :*

L'ACA est la seule manifestation cutanée de la phase tardive. Cette manifestation cutanée apparaît plusieurs mois ou années après la piqûre de tique. Elle s'observe typiquement chez des patients de plus de 50 ans, et seuls d'exceptionnels cas ont été rapportés chez l'enfant. On distingue une phase initiale inflammatoire puis une phase atrophique de la maladie.

La maladie débute par un érythème violacé plus ou moins œdémateux, souvent homogène et diffus, parfois plus irrégulier et émiétté, prédominant sur la face dorsale d'une extrémité et en regard des surfaces articulaires, sur un seul membre le plus souvent.

L'évolution se fait vers une atrophie cutanée majeure avec peau fine et luisante en « papier à cigarette » et réseau veineux trop bien visible, avec dans 50 % des cas une douleur d'allure

neuropathique du même côté (allodynie). Des troubles articulaires et tendineux peuvent s'observer après évolution prolongée sans traitement. [26]



Figure 14 : Conférence C. Perrone : Maladie de Lyme et maladies apparentées en 2013[27]

**b) Les complications neurologiques (neuroborréliose tardive) [26] :**

Les formes neurologiques tardives de borréliose de Lyme peuvent survenir des mois ou parfois jusqu'à des années après l'infection par *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Elles sont rares. Elles sont définies par une évolution chronique, sur plus de 6 mois.

Elles justifient une prise en charge spécialisée en neurologie.

**Les atteintes du système nerveux central, comprenant :**

- Encéphalomyélite chronique progressive caractérisée par des syndromes neurologiques focaux, parfois sévères : monoplégies, paraplégies, syndromes cérébelleux, syndromes vestibulaires, troubles sphinctériens, tous signes pouvant être associés. L'IRM peut montrer en T2 des lésions hyperintenses, uniques ou multifocales, distinctes des lésions de la SEP et des affections vasculaires, touchant la substance blanche de l'encéphale, le tronc cérébral et la moelle. L'IRM peut être normale. Le diagnostic repose alors sur l'étude du LCS.
- Encéphalites avec troubles cognitifs réalisant un tableau de démence curable, ou de dégradation des apprentissages chez l'enfant et/ou de manifestations psychiatriques (dépressives ou psychotiques), pouvant comporter par ailleurs un syndrome cérébelleux, des crises convulsives, et un déficit moteur focal. Non traitées, elles sont la source de handicaps moteurs et mentaux définitifs.
- Hydrocéphalies chroniques.
- Vascularites cérébrales, responsables d'infarctus cérébraux ou d'hémorragies (cérébrales ou sous-arachnoïdiennes).

**Les atteintes du système nerveux périphérique, comprenant :**

Polyneuropathie sensitive asymétrique, caractérisée cliniquement par des douleurs et des paresthésies des membres inférieurs, souvent associée à une acrodermatite atrophiante chronique.

### c) *Troubles psychiatriques [26] :*

Il est recommandé d'évaluer la souffrance psychique, l'impact social et professionnel et le risque suicidaire.

Seuls des cas cliniques et des petites séries de cas rapportent ces manifestations psychiatriques. Aucune étude observationnelle de bon niveau de preuve n'a été retrouvée.

Les principales manifestations psychiatriques associées à une borréliose de Lyme disséminée tardive publiées sont principalement des troubles anxieux et de l'humeur et plus rarement des troubles psychotiques.

De façon générale, les manifestations cliniques de la maladie ne sont pas spécifiques de la borréliose de Lyme : la plupart des symptômes que peut présenter un patient atteint d'une borréliose de Lyme peuvent être observés dans d'autres pathologies. C'est l'exposition possible à des piqûres de tique en zone d'endémie associée à des arguments cliniques compatibles qui permettent d'évoquer le diagnostic. Seul l'érythème migrant est un signe pathognomonique de la maladie, mais l'ACA et le lymphocytome borreléen sont également fortement évocateurs du diagnostic.

Ainsi, à l'exception de l'érythème migrant typique, la positivité d'un test biologique est requise pour confirmer le diagnostic de borréliose de Lyme. Cependant, une sérologie positive pour la borréliose de Lyme ne signifie pas une infection active, cela peut être juste une cicatrice sérologique (le système immunitaire a vu l'agent infectieux mais il l'a neutralisé). C'est le diagnostic clinique qui prime.

## 4. LA SYMPTOMATOLOGIE/SYNDROME

### PERSISTANT(E) POLYMORPHE APRES UNE POSSIBLE PIQURE DE TIQUE (SPPT) [28] :

Il est proposé la notion de symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) qui est définie par :

- une piqûre de tique possible ;
- la triade clinique associant plusieurs fois par semaine, depuis plus de 6 mois :
  - un syndrome polyalgique (douleurs musculo-squelettiques et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées),
  - une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques,
  - des plaintes cognitives (troubles de la concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation) ;
- avec ou sans antécédent d'érythème migrant.

Cette triade peut être associée à des signes fonctionnels polyorganiques.

La présence de fièvre et un syndrome inflammatoire biologique élevé sont peu évocateurs d'un SPPT et doivent faire rechercher les autres maladies infectieuses, dont les autres MVT, et les autres diagnostics différentiels.

Les symptômes seront dans la mesure du possible objectivés par des tests validés.



## 2. Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique repose sur deux tests réalisés en deux étapes : une étape de screening ou criblage par une technique ELISA, confirmée obligatoirement par une seconde réaction appelée immuno-empreinte ou western-blot selon les recommandations de la HAS.

Le diagnostic est plus difficile en Europe qu'aux Etats-Unis en raison de l'hétérogénéité des espèces pathogènes impliquées et son impact dans la composition des réactifs utilisés pour le diagnostic (en Europe : *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto sont présents et aux Etats-Unis : *Borrelia burgdorferi* sensu stricto est la principale espèce impliquée). [6]

Les techniques disponibles sont nombreuses et permettent un diagnostic direct c'est-à-dire la mise en évidence de *Borrelia* ou indirect par la recherche d'anticorps IgM ou IgG témoins de la réponse de l'hôte infecté.

### 1. DIAGNOSTIC INDIRECT :

La sérologie s'effectue en deux temps : en premier, un test ELISA, qui, si et seulement si, il est positif ou douteux, doit être confirmé par une technique de Western blot. Deux prélèvements à trois ou quatre semaines d'intervalle est nécessaire pour une bonne interprétation sérologique.

Dans la borréliose de Lyme, le développement de l'immunité chez le sujet piqué par une tique est tardif. Cette évolution progresse lentement au cours des trois phases caractéristiques de la maladie :

- Au cours de la phase précoce localisée : les IgM n'apparaissent que deux à six semaines après la morsure de la tique et seulement dans 40 à 60 % des cas. La recherche des anticorps ne présente donc aucun intérêt dans cette phase.
- Au cours de la phase précoce disséminée : les anticorps sont présents dans 70 à 90 % des cas, ainsi, devant un résultat négatif il peut être utile de refaire un dosage quatre à six semaines plus tard afin de vérifier une éventuelle ascension des anticorps ou de faire une ponction lombaire en présence de signes neurologiques.
- Enfin, les anticorps sont en général présents dans la phase tardive. [6]

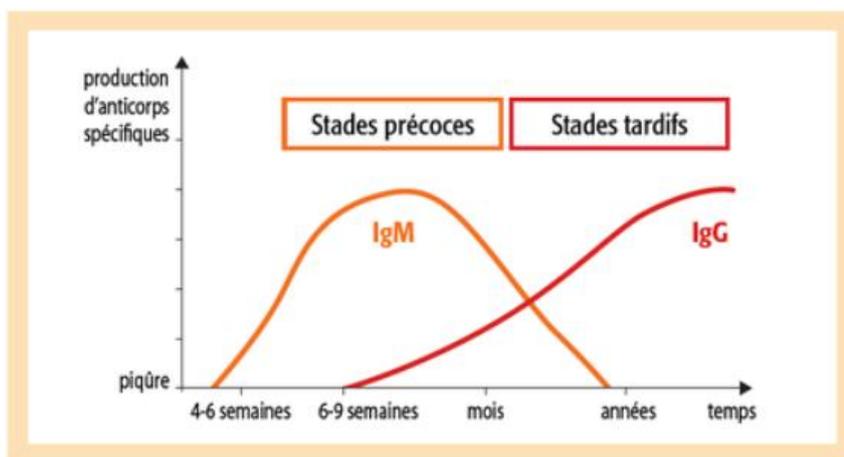


Figure 15 : Détection de la réponse immunitaire suite à une piqûre de tique infectée par B.B (Biomerieux) [30]

Les différents tests sérologiques reposent sur la détection de la réaction anticorps des patients contre les antigènes de *B. burgdorferi* s.l. Les antigènes de *B. burgdorferi* s.l utilisés comme support de la réaction peuvent être l'antigène cellulaire bactérien complet et/ou, pour réduire le risque de faux négatifs liés à l'hétérogénéité des antigènes inter- et intra espèce, des antigènes particuliers purifiés et/ou recombinants. [29]

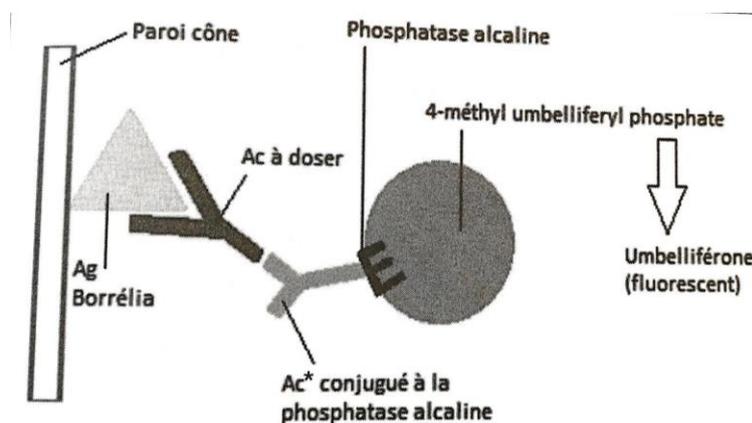
Les antigènes les plus communément impliqués dans la composition des réactifs ELISA ou WB, sont :

- La flagelline (41 kDa), comprend plusieurs parties dont FlaA, FlaB, antigènes immunodominants, qui engendrent une réponse anticorps importante précoce, quelques semaines après le début de l'infection. Mais la spécificité de cette réponse anti-flagelline est faible à cause d'une antigénicité commune avec d'autres micro-organismes flagellés ou avec des structures de l'hôte (tissu nerveux, synovial, myocardique). Certains préfèrent utiliser des portions internes de la flagelline contenant un domaine variable de genre. Ces antigènes génèrent moins de réactions croisées que la molécule entière mais ce résultat est obtenu au détriment de la sensibilité. [29]
- La protéine de surface OspC (21–25 kDa) est un antigène immunodominant précoce. C'est-à-dire que cette protéine est la plus spécifique et provoque la synthèse d'anticorps IgM. Cette protéine est exprimée à la surface de *B. burgdorferi* si pendant la phase de repas sanguin de la tique et pendant le début de l'infection chez les mammifères. [29]
- Les protéines immunogènes de surface OspA (31 kDa), OspB (34 kDa) sont exprimées par *B. burgdorferi* si lors des stades tardifs de l'infection. Elle est située à la surface de la bactérie avant son switch en OspC. [29]
- La protéine VlsE (34–35 kDa) est une lipoprotéine responsable d'une grande pathogénicité. Les anticorps anti VlsE sont fabriqués tardivement sous forme d'IgG. [57]
- La protéine P100 est une protéine constituant le cytoplasme des bactéries, les anticorps sont d'apparition tardive. [57]
- La protéine p39 est une protéine de membrane qui est très spécifique. [57]
- La protéine p18 est une protéine de surface externe mais moins superficielle, dont les anticorps sont d'apparition plus tardive en IgG, sauf dans les neuroborrélioses où elles sont d'apparition précoce. [57]

#### a) Test ELISA : méthode de dépistage quantitatif :

La technique immunoenzymatique permet de révéler la présence d'anticorps réagissant avec l'antigène de *B. burgdorferi* si grâce à un deuxième anticorps, antiglobuline humaine, marqué avec un substrat enzymatique. La mesure de l'intensité de la réaction enzymatique est directement corrélée à la quantité d'anticorps présent dans le sérum. Cette valeur est comparée à celle d'un calibrateur interne. Cela vise à améliorer la reproductibilité des résultats. Les résultats peuvent être exprimés par une valeur numérique quantitative. Les tests ELISA permettent la détection séparée ou combinée d'IgM et d'IgG. [29]

Ces tests permettent le dosage sur liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sang total.



Test Elisa avec une seule souche de borrelie (©Viviane Schaller)

Figure 16 Principe de l'ELISA. Schaller, V., & Horowitz, R. (2015). Maladie de Lyme : L'épidémie qu'on vous cache (Mensonges et propagande) (French Edition). THIERRY SOUCCAR.

La conduite à tenir selon les résultats sérologiques obtenus [6] :

IgM	IgG	Interprétation
limite	-	Sérum de suivi à 3-4 semaines (nouveau ELISA à refaire)
+	+/-	Stade précoce, Western blot et sérum de suivi à 3-4 semaines
+	+	Borréliose aiguë Western blot et sérum de suivi à 3-4 semaines
-	+	Cicatrice sérologique mais pas seulement : la grande majorité des ACA et des arthrites de Lyme évolutives, guéries par une cure d'antibiotiques sont IgM(-) et IgG(+)

**b) Test Western Blot : méthodes de confirmation qualitatives :**

Elle est appelée Western blot ou Immuno-empreinte.

Le principe est basé sur le transfert sur une membrane après migration sur gel de polyacrylamide, des protéines (antigènes) de *Borrelia* séparés en fonction de leur poids moléculaire, sur laquelle réagissent les anticorps présents dans le sérum du patient. Elles permettent de distinguer les anticorps de type IgG et IgM. [6]

Les bandes les plus importantes sont la bande Fla (p41 kDa) et OspC pour les IgM, p83/P100 kDa et p58 kDa pour les IgG.

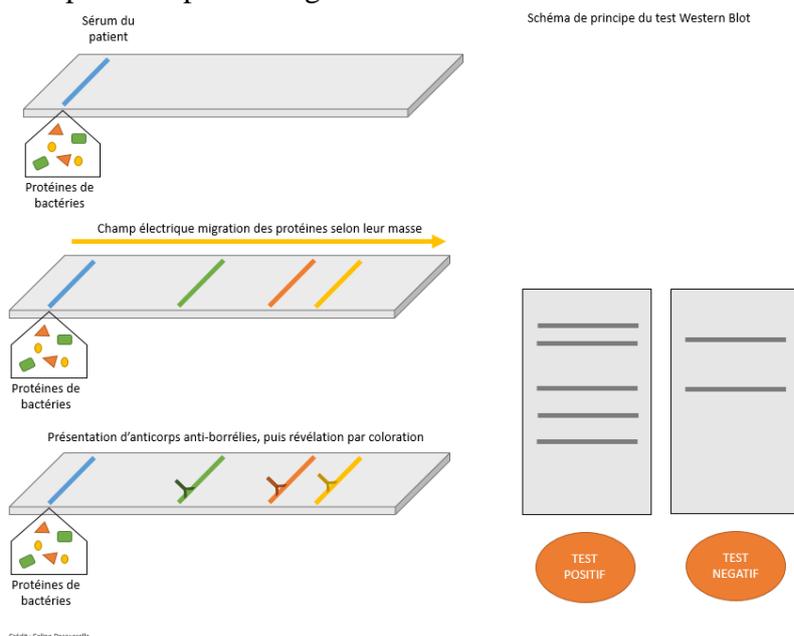


Figure 17 Principe du WB

De nombreuses équipes ont tenté de déterminer des critères de positivité pour leur test d'immunoempreinte. Pour cela, la majorité de ces auteurs prennent en compte à la fois le type et le nombre d'antigènes immunoréactifs. La disparité de ces critères est en partie le reflet du manque de standardisation de ces tests. Outre les différentes contingences techniques, la variabilité antigénique des souches infectantes en est également responsable. Pour pallier ce problème de standardisation, certaines équipes ont développé des panels d'anticorps monoclonaux dirigés contre plusieurs antigènes de diverses souches. Le but est d'utiliser la détection de ces antigènes comme standards internes afin de réajuster le poids moléculaire apparent des protéines antigéniques observées dans différentes études et d'interpréter de manière fiable les résultats. Une étude européenne multicentrique récente a été réalisée sur ce principe, malgré cela, les auteurs n'ont pas réussi à définir des critères de positivité universels

en immunoempreinte adaptés au diagnostic de la borréliose de Lyme en Europe. Différents critères de positivité sont cependant disponibles. Avant d'être adoptés, ils doivent être testés pour chaque laboratoire selon les normes minimales techniques recommandées par l'EUCALB [29].

Référence	Technique d'analyse	Critères de positivité
Grodzicki, 1988 [78]	IE	2 ou plusieurs bandes en IgM, et/ou 2 ou plusieurs bandes en IgG, ou au moins une bande en IgG ET au moins une bande en IgM parmi les antigènes suivants P14, P18, P19, P21, P23, P25, P28, P31, P34, P39, P41, P55, P58, P66, P75 et P88
Dressler, 1993 [59]	IE, MAbs	2 bandes en IgM parmi les antigènes suivants : P18, P21, P28, P37, P41, P45, P58 et P93 ; 5 en IgG parmi les antigènes suivants: P18, P21, P28, P30, P39, P41, P45, P58, P66 et P93
Engström, 1995 [73]	IE, MAbs	2 bandes en IgM, parmi les antigènes suivants : P24, P39 et P41 ; 2 bandes en IgG, parmi les antigènes suivants : P20, P24-22 forte, P35, P39 et P88
Norman, 1996 [72]	IE, MAbs	4 bandes parmi les 11 antigènes suivants : P18, P21, P23, P27, P31, P34, P39, P41, P66, P75 et P93 (protéines reconnues pour les 3 espèces)
Hauser, 1998 [79]	IE, MAbs	Pour PKa2 ( <i>B. burgdorferi</i> sensu stricto): 1 bande au moins en IgG parmi les antigènes suivants P17, P21, POspC, P56, P58 et P83-100 ; en IgM, la bande P41 forte ou au moins 1 bande parmi les antigènes suivants P17, OspC et P39 Pour PKo ( <i>B. afzelii</i> ) : au moins 2 bandes en IgG parmi les antigènes suivants : P14, P17, P21, OspC, P30, P39, P43, P58 et P83-100 ; en IgM, une bande P41 forte ou au moins 1 bande parmi les antigènes suivants : P17, OspC, P39
Robertson, 2000 [74]	IE, MAbs	PBi ( <i>B. garinii</i> ): au moins 1 bande en IgG parmi les antigènes suivants : P17, P21, OspC, P39 et P83-100. En IgM, une bande P41 forte ou au moins 1 bande parmi OspC et P39 7 règles d'interprétation en fonction de la souche utilisée, 2 à 3 bandes en général, en IgM les antigènes P41 et OspC sont importants, en IgG certains des antigènes suivants P17, OspC, P39, P41, P43 et P58 P83/100 sont pris en compte, selon la souche utilisée.

IE : Immunoempreinte ; MAbs : calibration par anticorps monoclonaux.

Figure 18 Critère de positivité du WB, d'après la littérature [29].

### c) Interprétation des résultats :

L'interprétation de la recherche d'anticorps de la borréliose doit toujours se faire au regard du tableau clinique. On peut ainsi admettre que devant un résultat douteux ou négatif associé à un tableau clinique évocateur un second prélèvement permettra de conclure.

Des résultats positifs dans les deux classes d'anticorps (IgM et IgG) conduisent à la réalisation d'un Immunoblot afin de confirmer le résultat.

L'interprétation de ces résultats doit aussi prendre en compte que :

- les Ac peuvent persister longtemps même en cas de traitement efficace. Les contrôles ne sont pas utiles pour le suivi d'un traitement
- une baisse de la protéine VISe peut permettre de conclure à un succès thérapeutique. Mais l'absence de diminution ne signe pas un échec thérapeutique ou une indication à retraiter, tout dépend de la clinique
- la présence d'Ac peut être due à une infection préalable passée inaperçue.

Un traitement antibiotique précoce, avant tout prélèvement à visée diagnostique, lors de la phase précoce, peut retarder l'apparition des anticorps et provoquer des résultats faussement négatifs. [6]

### d) Détection de l'avidité des anticorps :

Ce test repose sur la démonstration de l'augmentation de l'avidité des anticorps IgG ou IgM vis-à-vis d'un antigène cellulaire bactérien complet, au fur et à mesure de l'évolution de l'infection. Il s'agit d'une sérologie ELISA classique avec une étape d'incubation des sérums en présence d'une solution d'urée, ce qui permet le décrochage des anticorps les moins avides. Plus l'avidité des anticorps est faible, plus l'infection est récente. À l'inverse, plus elle est forte et plus l'infection est ancienne. L'étude de patients à différents stades de la borréliose de Lyme a montré que dans les méningoradiculites aiguës de Lyme, l'avidité des anticorps était inférieure à 20 %, tandis que dans les formes tardives, cutanées ou articulaires, elle était supérieure à 60 %. Néanmoins, cette avidité peut aussi être élevée chez les patients présentant des cicatrices sérologiques asymptomatiques. [29]

### **e) Autotest :**

Détection des anticorps IgM spécifiques des *Borrelia* à partir d'une goutte de sang, il doit être réalisé 2 à 6 semaines suivant la piqûre d'une tique ou dès l'apparition de l'érythème, sur un endroit du corps susceptible d'avoir été exposé à la piqûre d'une tique [31].

Leurs modalités d'évaluation nécessitent encore des études complémentaires pour permettre la validation de leur sensibilité et de leur spécificité. De plus, l'utilisation du dispositif d'autodiagnostic est difficile à justifier compte tenu des particularités cliniques de la Borréliose de Lyme en plus de l'insuffisance de ses performances et des non conformités observées. [32]

## **2. DIAGNOSTIC DIRECT :**

L'approche directe a pour avantage une spécificité attendue de 100 %, essentiellement pour la culture. Malheureusement la sensibilité n'est pas au rendez-vous, du fait de la localisation tissulaire et du faible nombre de bactéries présentes aux niveaux des sites biologiques prélevés. [6]

A l'examen microscopique les spirochètes ne sont pas visualisés par la coloration de Gram couramment utilisée pour visualiser les bactéries présentes dans les échantillons cliniques en routine au laboratoire. Une coloration argentique ou une coloration par immunofluorescence directe peuvent être réalisées. Leur sensibilité et spécificité sont faibles. [6]

### **a) La culture :**

La culture est et reste la technique de référence. C'est ce que l'on appelle un « gold standard » permettant de définir une population de patients positifs pour la borréliose de Lyme, en cas d'isolement de *B. burgdorferi* sensu lato. Mais elle est en fait réservée à des laboratoires spécialisés, comme le Centre National de Référence en France. [6]

La sensibilité de la culture est de l'ordre de 50 % à partir d'érythème migrant, mais chute autour de 10 % à partir de liquide céphalo-rachidien, ou dans le contexte d'ACA.

La spécificité est par contre de 100 %, car il n'existe a priori pas de portage sain de *B. burgdorferi* sensu lato, et son isolement est spécifique d'une maladie de Lyme évolutive. [6]

La culture in vitro utilise des milieux liquides spécifiques : BSK-II, BSK-H et MKP, incubés à une température à 32-34 °C. Le temps de génération moyen des *Borrelia* est long (7 à 20 heures), d'où un délai de positivité des cultures en général supérieur à 15 jours, voire plusieurs semaines. La croissance ne troublant pas le milieu BSK, les cultures doivent être systématiquement vérifiées une fois par semaine au microscope à fond noir pendant 8 semaines avant de conclure à un résultat. Les *Borrelia* étant des bactéries très fragiles, les prélèvements doivent également êtreensemencés immédiatement au lit du patient dans le milieu BSK. [33]

### **b) Examen direct :**

L'examen microscopique au fond noir ou en contraste de phase, ne possède pas les performances suffisantes pour être un outil utile au diagnostic biologique de la borréliose de Lyme. Sa sensibilité est très faible en raison d'une charge bactérienne réduite dans les tissus ou les liquides de ponction. De plus, quelle que soit la technique microscopique utilisée (observation de l'état frais au microscope à fond noir, ou observation après fixation et coloration argentique ou coloration au Giemsa), la spécificité de l'examen direct est modérée, des artefacts pouvant en effet être responsables d'interprétations faussement positives, y compris par un observateur entraîné. [33]

**c) La recherche génomique :**

La recherche d'ADN de *Borrelia* par amplification génique directement sur échantillon peut être proposée. Sa spécificité doit être de 100 %, ce qui n'est pas toujours le cas selon les fabricants, dont les cibles, les amorces et les méthodes ne sont pas standardisées. La cible est soit chromosomique (rRNA, FlaB, recA, p66, hbb), soit plasmidique (OspA, OspB). À noter qu'un résultat positif de PCR *Borrelia* spp ne peut déterminer si l'infection est active ou non. La sensibilité de la PCR varie selon le stade de la maladie et sa localisation : 65 à 90 % dans les biopsies cutanées en cas d'érythème migrant et d'ACA, 50 % dans le liquide articulaire (70 % dans les biopsies synoviales) et 10 à 30 % dans le LCS. La place de la PCR *Borrelia* spp dans les urines et le sang n'est pas bien établie à ce jour, les résultats entre les études étant très contradictoires. Des recherches sont nécessaires pour développer la performance des PCR. Néanmoins, cette technique s'améliore. Les PCR avec des cibles plasmidiques sembleraient avoir de meilleures sensibilités. La PCR reste utile, notamment dans les cas de diagnostics difficiles de borréliose de Lyme, et est indiquée en seconde intention dans la majorité des recommandations. [34]

### 3. STRATEGIE DIAGNOSTIC EN FONCTION DES PHASES DE LA MALADIE [26] :

#### a) *Erythème migrant* :

Le diagnostic d'érythème migrant est clinique, et peut être facilité à l'anamnèse par la notion de piquûre de tique récente (datant de quelques jours à quelques semaines), mais dont l'absence ne doit pas conduire à réfuter le diagnostic.

Il est recommandé de ne pas faire de sérologie sanguine, ni de PCR *Bb* sl sur le sang ou les urines devant un érythème migrant isolé, en raison d'une mauvaise valeur prédictive négative (pouvant conduire par erreur à écarter le diagnostic).

En cas de doute clinique, il est recommandé de mesurer la lésion et de revoir le patient 48 à 72 heures plus tard : une augmentation progressive du diamètre de la lésion est suffisante pour affirmer le diagnostic et traiter.

#### b) *Erythème migrant à localisation multiples* :

Le diagnostic d'érythème migrant multiple est clinique et repose sur l'aspect des lésions, et surtout la notion de leur extension progressive centrifuge.

La réalisation de la sérologie n'est pas recommandée.

#### c) *Lymphocytome borrélien* :

Devant une suspicion de lymphocytome borrélien, la sérologie sanguine est recommandée : ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot.

Il est à noter que la sérologie peut être négative dans environ 10 % des cas, selon l'ancienneté de la lésion. Dans ce cas, le contrôle de la sérologie peut être utile à 3 semaines. Comme au stade de l'érythème migrant multiple, des manifestations extra-cutanées neurologiques, articulaires, cardiaques ou ophtalmologiques peuvent être présentes et doivent être recherchées à l'examen. En cas de doute diagnostique et notamment si la sérologie est négative, un avis dermatologique est recommandé, qui conduira généralement à la réalisation d'une biopsie cutanée pour analyse histologique, éventuellement complétée par une recherche de *Bb* sl par culture/PCR. L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire avec un aspect de pseudolymphome.

#### d) *Atteintes neurologiques précoces* :

La survenue d'une atteinte du système nerveux, quelle qu'elle soit, justifie un avis neurologique spécialisé en urgence.

En cas de paralysie faciale, un examen ORL est recommandé, afin d'éliminer une atteinte pétreuse et de l'oreille moyenne.

La sérologie sanguine est recommandée (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot), en cas de suspicion d'atteinte neurologique précoce et notamment en cas de paralysie faciale. Elle peut toutefois être négative.

En cas de suspicion de neuroborréliose, un examen du LCR doit être réalisé à la recherche d'une pléiocytose à prédominance de cellules mononuclées et d'une production intrathécale d'anticorps spécifiques de *B. burgdorferi* sl. Un sérum doit alors être prélevé de façon concomitante au LCR (un délai maximum de 2 heures doit être respecté). La réalisation de la synthèse intrathécale a une valeur prédictive positive nettement plus élevée que la seule détection des anticorps dans le sérum ou dans le LCR seul. Cependant, une synthèse intrathécale positive peut persister plusieurs années après l'infection, même après le succès du traitement antibiotique. La confirmation de la neuroborréliose active de Lyme nécessite la

présence de signes supplémentaires d'inflammation du LCR, tels que la pléiocytose. La sensibilité diagnostique de la synthèse intrathécale est d'environ 80 % pour les patients avec une neuroborréliose précoce et proche de 100 % lorsque la durée de la maladie est supérieure à 6 à 8 semaines.

La présence d'une méningite lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie doit faire évoquer le diagnostic de borréliose de Lyme, ainsi que les autres étiologies. La positivité de l'index anticorps confirme le diagnostic de borréliose de Lyme. La négativité de ces tests n'élimine pas le diagnostic en phase précoce. Cependant en cas de tests négatifs répétés (sérologie sanguine et LCS et/ou cytologie négatives), des diagnostics différentiels doivent être évoqués. Cas particuliers : chez l'enfant, en cas de paralysie faciale périphérique isolée et unilatérale, sans notion d'antériorité d'érythème migrant et sans signe méningé, même frustré, il est recommandé de pratiquer en première intention une sérologie sanguine (et non une ponction lombaire) :

- en cas de sérologie positive, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite ;
- en cas de sérologie initiale négative, un suivi clinique rapproché est nécessaire (recherche d'autres étiologies ou apparition de nouveaux signes neurologiques), de même qu'une nouvelle sérologie sanguine de contrôle à 3 semaines. En cas de séroconversion, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite.

#### ***e) Atteintes articulaires :***

Il est recommandé de prendre un avis rhumatologique, en particulier pour la ponction articulaire.

Devant une mono ou oligoarthritis survenant dans les 6 mois après une piqûre de tique, le diagnostic de borréliose de Lyme articulaire repose sur la notion d'une piqûre avérée de tique récente, un érythème migrant récent et/ou une sérologie sanguine positive, associée si besoin à la ponction de liquide articulaire pour une PCR.

La sérologie sanguine est recommandée (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot).

Le diagnostic peut être évoqué dans les situations suivantes :

- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire négative (et en l'absence d'autre cause) ;
- sérologie sanguine positive et PCR sur liquide articulaire non faite (et en l'absence d'autre cause) ;
- PCR sur liquide articulaire positive à *Bb* sl.

#### ***f) Atteintes cardiaques :***

En cas de tableau clinique compatible et de notion de piqûre de tique, il est recommandé de réaliser une sérologie sanguine de borréliose de Lyme (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot).

En cas de sérologie positive et de troubles de la conduction de type bloc auriculo-ventriculaire ou des troubles du rythme, il est recommandé de recourir à un avis spécialisé en cardiologie.

#### ***g) Atteintes ophtalmiques :***

Une sérologie sanguine doit être effectuée (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot). Elle est généralement positive.

Une PCR à la recherche de *Bb* sl dans l'humeur aqueuse et une recherche d'anticorps dans le LCS sont recommandées en seconde intention en cas de doute diagnostique. La ponction de l'humeur aqueuse sera faite en milieu spécialisé et sur avis d'un ophtalmologue.

#### ***h) Acrodermatite chronique atrophiante :***

La sérologie sanguine est recommandée (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot).

En cas de sérologie sanguine positive, le diagnostic est confirmé.

Une sérologie sanguine négative à ce stade de la maladie n'est pas en faveur du diagnostic d'ACA chez les patients immunocompétents.

Des diagnostics différentiels doivent alors être évoqués.

Un avis dermatologique est recommandé au moindre doute, qui pourra conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée pour examen histologique et recherche de *Bb* sl par culture/PCR si besoin.

#### ***i) Atteintes neurologiques tardives :***

Le diagnostic repose sur :

- l'anamnèse : notion de piqûre de tique, d'érythème migrant ;
- la sérologie (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot) qui est généralement positive, particulièrement en IgG ;
- les examens complémentaires, qui peuvent comprendre, orientés par l'examen clinique neurologique, une IRM cérébrale et/ou médullaire, un électroencéphalogramme en cas de manifestations centrales, un électroneuromyogramme en cas d'atteinte périphérique ;
- l'étude du liquide cérébro-spinal en milieu spécialisé qui est fondamentale pour le diagnostic, montrant une hypercellularité lymphocytaire +/- une hyperprotéinorachie, sans hypoglycorachie :
  - o le taux d'anticorps du LCS en IgG anti-*Bb* sl doit être étudié de façon comparative au taux sanguin selon un protocole validé pour définir l'index anticorps anti-*Bb* sl et attester ainsi de la sécrétion intrathécale spécifique d'anticorps anti-*Bb* sl,
  - o la positivité de l'index anticorps établit le diagnostic,
  - o l'absence de production intrathécale ne suffit pas à éliminer formellement une forme neurologique tardive de borréliose de Lyme (une absence de production intrathécale d'anticorps peut s'observer en cas d'ACA associée à une forme neurologique tardive de borréliose de Lyme). Ces patients devront bénéficier d'un bilan complémentaire en centre spécialisé.

#### ***j) Troubles psychiatriques :***

Devant tout tableau psychiatrique initial ou atypique dans son évolution, une origine organique doit être recherchée lors d'un bilan somatique général.

En cas de tableau psychiatrique atypique associé à d'autres symptômes et à une exposition aux tiques, il est recommandé de pratiquer une sérologie de borréliose de Lyme (ELISA dans un premier temps, puis en cas de résultat positif ou douteux, réalisation du Western Blot).

Il est recommandé de prendre l'avis d'un psychiatre ou d'un pédopsychiatre.

Récapitulatif [35] :

formes		Examens complémentaires
<b>Localisée précoce</b>	Erythème migrant	Aucun
<b>Disséminées précoces</b>	Erythème migrant à localisation multiple	Aucun
	Lymphocytome borrélien	Sérologie en 2 temps (ELISA puis si positif ou douteux, réalisation du WB) Si négatif, contrôle à 3 semaines Si doute diagnostique : avis dermatologique ± biopsie cutanée pour analyse histologique ± recherche de <i>Bb</i> sl par culture/ PCR
	Atteintes neurologiques précoces	Sérologie en 2 temps ± ponction lombaire avec cytologie et biochimie du LCS et établissement de l'index anticorps anti- <i>Bb</i> sl (comparatif LCS/sérum)
<b>Articulaires, cardiaques et ophtalmiques</b>	articulaires	Sérologie en 2 temps Ponction de liquide articulaire pour PCR
	cardiaques	Sérologie en 2 temps ECG
	ophtalmiques	Sérologie en 2 temps ± PCR à la recherche de <i>Bb</i> sl dans l'humeur aqueuse et recherche d'Anticorps dans le LCS
<b>Disséminées tardives</b>	Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)	Sérologie en 2 temps Si sérologie négative : avis dermatologique, qui pourra conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée pour examen histologique et recherche de <i>Bb</i> sl par culture/PCR si besoin
	Atteintes neurologiques tardives	Sérologie en 2 temps Examens complémentaires orientés par l'examen clinique neurologique : IRM cérébrale et/ou médullaire, EEG en cas de manifestations centrales, ENG en cas d'atteinte périphérique + ponction lombaire avec cytologie et biochimie du LCS et établissement de l'index anticorps anti <i>Bb</i> sl (comparatif LCS/sérum)
	Troubles psychiatriques	Sérologie en 2 temps

Figure 19 : résumé des diagnostics biologiques [35]

## 4. PERFORMANCE DES TESTS DIAGNOSTIQUES

[36] :

Formes cliniques	Diagnostic indirect			Diagnostic direct	
	ELISA	Western Blot	Deux temps ELISA puis WB si ELISA +	PCR	Culture
<b>Erythème migrant</b>	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 de 65 à 90% dans les biopsies cutanées	Sensibilité de 50% dans une biopsie cutanée Spécificité>99%
<b>ACA</b>	Sensibilité moyenne de 97% Spécificité moyenne de 95%		Sensibilité de 100% Spécificité>99%	Sensibilité de 65 à 90% dans les biopsies cutanées Spécificité>99%	Sensibilité 10 à 20% dans une biopsie cutanée Spécificité>99%
<b>Neurologiques tous stades confondus</b>	Sensibilité moyenne de 77% Spécificité moyenne de 92%	Sensibilité de 77 à 100% Spécificité moyenne de 92%		Sensibilité de 10 à 30% dans le LCS (mais surtout dans l'atteinte neurologique précoce)	Sensibilité de 10% dans le LCS
<b>Arthrite</b>	Sensibilité moyenne de 96% Spécificité moyenne de 94%	Sensibilité>99%		Sensibilité 50% dans le liquide articulaire 70% dans les biopsies synoviales Spécificité>99%	Sensibilité<5% dans le liquide articulaire Spécificité>99%
<b>Cardiaques</b>					
<b>Ophtalmologiques</b>					

Cases vides : pas de données dans la littérature

NB : La FFMTV est en désaccord avec la partie du tableau relative aux ELISA et WB

Figure 19 : HAS Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés juin 2018. [36]



### 3. Le questionnaire du Dr Horowitz [37] :

Le Dr Horowitz a élaboré une liste de 9 critères qui permettent de mener au mieux un diagnostic pas toujours facile. En outre, c'est aussi au Dr Richard Horowitz que l'on doit le questionnaire – totalement anonyme – qui peut orienter le diagnostic médical vers la maladie de Lyme (ML) ou le syndrome infectieux multisystémique (SIMS) (29).

#### SECTION 1 : FRÉQUENCE DES SYMPTÔMES – SCORE 1

Évaluez la fréquence de vos symptômes en fonction des scores suivants : 0 pts : Jamais

1 pt : À l'occasion

2 pts : Fréquemment

3 pts : Presque continuellement

1. Fièvres, bouffées de chaleurs, frissons ou sudations inexpliqués
2. Changements de poids inexpliqués (perte ou gain)
3. Fatigue, épuisement
4. Pertes de cheveux inexpliquées
5. Ganglions enflés
6. Mal de gorge
7. Douleur testiculaire ou dans la région pelvienne
8. Cycle menstruel irrégulier et inexpliqué
9. Douleurs mammaire, production de lait inexpliquée
10. Vessie irritable ou dysfonction de la vessie
11. Dysfonction sexuelle ou perte de libido
12. Estomac dérangé (maux d'estomac)
13. Changements au niveau des intestins : constipation ou diarrhée
14. Douleurs thoraciques ou douleurs aux côtes
15. Souffle court ou toux
16. Palpitations cardiaques, arythmies, blocs cardiaques
17. Murmure cardiaque ou prolapse valvulaire
18. Douleurs aux articulations ou enflure
19. Raideurs au cou ou dans le dos
20. Douleurs musculaires ou crampes
21. Contractions spontanées dans le visage ou autres muscles
22. Maux de tête
23. Craquements au niveau du cou ou raideurs
24. Picotements, engourdissements, sensation de brûlure, douleur lancinante (coups de couteau)
25. Paralysie faciale (paralysie de Bell)
26. Vision double ou floue
27. Bourdonnements, tintements (sonneries) ou douleurs dans les oreilles
28. Aggravation du mal des transports, vertiges
29. Étourdissements, mauvais équilibre, difficultés à marcher
30. Tremblements
31. Confusion, difficultés à penser/ à réfléchir
32. Difficultés à se concentrer ou à lire
33. Oublis, mémoire à court-terme déficiente
34. Désorientation, se perdre, se rendre au mauvais endroit
35. Difficultés de langage ou d'écriture
36. Sauts d'humeur, irritabilité, dépression
37. Troubles du sommeil : trop, pas assez, réveil se fait très tôt
38. Les symptômes sont exacerbés par la consommation d'alcool, pires gueules de bois

Additionnez toutes les notes obtenues. Ceci est votre SCORE 1.

Total Score 1 :

## SECTION 2 : SYMPTÔME LES PLUS COURAMMENT RENCONTRÉS AVEC LYME – SCORE 2

Pour chacun des points suivants, si vous aviez obtenu une note de 3 pour ce même symptôme en répondant à la section 1, veuillez maintenant ajouter 5 points additionnels.

- Fatigue
- Oublis, mémoire à court-terme déficiente
- Douleurs aux articulations ou enflure
- Picotements, engourdissements, sensation de brûlure, douleur lancinante (coups de couteau)
- Troubles du sommeil : trop, pas assez, réveil se fait très tôt

Total Score 2 :

## SECTION 3 : INCIDENCE POUR LYME – SCORE 3

Encerchez chacune des affirmations avec lesquelles vous êtes d'accord.

1. Vous avez été mordu par une tique sans évidence d'éruption cutanée (rougeur) ou symptômes grippaux. 3 points
2. Vous avez été mordu par une tique, présenté une lésion d'érythème migrant (ou une éruption cutanée indéfinie), suivi de symptômes grippaux. 5 points
3. Vous vivez dans une région où la Maladie de Lyme est considérée endémique. 2 points
4. Un membre de votre famille a reçu le diagnostic de la maladie de Lyme et/ou une infection transmise par une tique. 1 point
5. Vous éprouvez des douleurs musculaires migratoires (dont l'emplacement varie). 4 points
6. Vous éprouvez des douleurs articulaires migratoires. 4 points
7. Vous éprouvez des sensations de picotements, d'engourdissements, de brûlures qui migrent et/ou vont et viennent. 4 points
8. Vous avez reçu précédemment un diagnostic de Fatigue chronique ou de Fibromyalgie. 3 points
9. Vous avez reçu précédemment un diagnostic de désordre auto-immun spécifique (Lupus, Sclérose en plaques, Arthrite rhumatoïde) ou un diagnostic non-spécifique de désordre auto-immun. 3 points
10. Vous avez obtenu un résultat positif à un test pour la maladie de Lyme (IFA, ELISA, Western blot, PCR et/ou culture de *Borrelia*). 5 points

Total Score 3 :

## SECTION 4 : ÉTAT DE SANTÉ EN GÉNÉRAL – SCORE 4

1. À propos de votre état de santé physique : au cours du dernier mois (30 jours), pendant combien de jours estimez-vous ne pas vous être senti en bonne santé physique?...jours.

Déterminez le nombre de point accumulés en fonction du nombre total de jours : 0-5 jours = 1 point 6-12 jours = 2 points 13-20 jours = 3 points 21-30 jours = 4 points

2. À propos de votre état de santé mentale : au cours du dernier mois (30 jours), pendant combien de jours estimez-vous ne pas vous être senti en bonne santé mentale?...jours.

Déterminez le nombre de point accumulés en fonction du nombre total de jours : 0-5 jours = 1 point 6-12 jours = 2 points 13-20 jours = 3 points 21-30 jours = 4 points

Total Score 4 :

## SCORE FINAL

Total de tous les scores :

## RÉSULTATS

Si vous avez obtenu un score total de 46 ou plus, il y a de fortes probabilités que vous souffriez de la maladie de Lyme et vous devriez consulter un médecin pour une évaluation plus poussée.

Si vous avez obtenu un score total situé entre 21 et 45, il est possible que vous souffriez de la maladie de Lyme et vous devriez consulter un médecin pour une évaluation plus poussée.

Si vous avez obtenu un score total en-dessous de 21, il est peu probable que vous souffriez de la maladie de Lyme.



## E. TRAITEMENTS:

Les professionnels de santé doivent se tenir aux recommandations de la HAS de juin 2018.

D'après ces recommandations, un traitement doit être instauré si, et seulement si un érythème migrant apparaît. Le traitement consiste à une antibiothérapie.

L'objectif du traitement antibiotique d'une borréliose de Lyme est la réduction la plus importante possible, voire l'éradication complète des *Borrelia*, quelle que soit leur localisation au niveau tissulaire. En effet, bien que l'érythème migrant disparaisse spontanément en quelques semaines/mois sans traitement dans la plupart des cas, *Borrelia burgdorferi* sensu lato peut persister dans la peau, avec une évolution possible dans un délai variable, vers la survenue de phénomènes infectieux plus tardifs. L'antibiothérapie est donc indispensable et doit être débutée rapidement dès l'apparition des signes cliniques cutanés. Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est administré précocement. [34]

Ces recommandations sont issues des recommandations de bonne pratique de la HAS de juin 2018.

### 1. Forme localisée :

En cas d'érythème migrant isolé sans autre signe clinique, l'antibiothérapie est indispensable et doit être débutée rapidement.

Le traitement recommandé est :

- Doxycycline 200mg en 1 ou 2 prise/jour ou amoxicilline 1g x3/j pendant 14 jours en première intention ;
- Azithromycine à la posologie de 1000 mg le premier jour puis 500 mg pendant six jours si la première ligne impossible.

Avant et après traitement, il est recommandé de demander au patient de prendre en photo l'érythème migrant aux différentes phases d'évolution. La réponse au traitement est en général excellente, avec une disparition rapide et complète de l'érythème migrant entre 1 semaine et 1 mois après le début de l'antibiothérapie. En l'absence de réponse clinique après 1 mois, il est recommandé de s'assurer de la bonne observance du traitement par le patient et de discuter un diagnostic différentiel. Il est recommandé de surveiller et revoir les patients traités pour un érythème migrant simple en cas d'évolution atypique, de symptômes persistants ou l'apparition de nouveaux symptômes. L'échec thérapeutique nécessite un examen spécialisé, notamment par un dermatologue. [26]

La doxycycline a l'avantage d'avoir une meilleure pénétration dans le système nerveux central, ce qui est important au vu de la possibilité, même si elle est rare, de *Bb* si de diffuser dans le système nerveux central chez les patients ayant un érythème migrant. De plus, la doxycycline est active contre *Anaplasma phagocytophilum*, transmis également par la tique et responsable de l'anaplasmose granulocytaire. [34]

Chez l'enfant âgé de moins de huit ans, la doxycycline n'est pas recommandée. L'amoxicilline (50mg/kg/jour en 3/jour), le cefuroxime (20-30mg/kg/jour en 2/jour), l'azithromycine (20mg/kg le premier jour puis 10mg/kg/j pendant quatre jours), la clarithromycine (15 mg/kg/j en deux prises pendant 14 jours) et la phénoxyméthyl pénicilline (50 000-100 000 UI/kg/jour en 3/j) ont tous montré une bonne tolérance et une efficacité dans ce groupe d'âge dans des études contrôlées. La doxycycline peut être donnée aux enfants âgés de plus de huit ans à la dose de 4 mg/kg/jour en deux prises. [34]

Chez la femme enceinte, aucune étude n'a été retrouvée sur les femmes enceintes ou allaitantes. Rien ne suggère qu'il faille traiter différemment les femmes enceintes du reste de la population, en dehors du fait que les cyclines sont contre-indiquées à partir du deuxième

trimestre. Chez la femme enceinte ou allaitante, le traitement de choix est l'amoxicilline. En cas d'allergie, l'azithromycine est une alternative. [34]

## 2. Erythème migrant à localisation multiple :

Le traitement doit être débuté en cas de suspicion clinique forte (notion de piqure de tique quelques jours à semaines avant, identifiée par le patient).

Le traitement de première intention recommandé en l'absence d'atteinte extra-cutané est :

- doxycycline (200 mg/j en 1 ou 2 prises) ou amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour) pour une durée de 21 jours.

Chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte le traitement de première intention recommandé est l'amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour chez l'adulte ; 50 à 100 mg/kg/j en 3 prises chez l'enfant) pour une durée de 21 jours.

- En 2e intention : azithromycine pendant 10 jours :

1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j chez l'adulte et la femme enceinte à partir du 2e trimestre de grossesse, en une prise ; 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j chez l'enfant, en une prise.[26]

## 3. Lymphocytome borrélien :

En cas de lésion clinique de lymphocytome, il est recommandé de traiter par doxycycline (200 mg en 1 ou 2 fois par jour) ou amoxicilline (1 à 2 g 3 fois par jour chez l'adulte ; 50 à 100 mg/ kg/j chez l'enfant en 3 prises) pendant 21 jours.

En 2e intention, l'azithromycine est recommandée pendant 10 jours :

- 1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j chez l'adulte et la femme enceinte à partir du 2e trimestre de grossesse, en une prise ;
- 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg par prise chez l'enfant, en une prise. [26]

## 4. Atteintes neurologiques précoces :

Les corticoïdes ne sont pas indiqués dans les paralysies faciales isolées à *Bbsl*.

Chez l'adulte et l'enfant de plus 8 ans (en présence ou absence de réaction méningée), le traitement recommandé en cas d'atteinte neurologique précoce est la ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) ou la doxycycline per os (200 mg/j chez l'adulte ; 4 mg/kg par jour chez l'enfant sans dépasser 200mg/j), pendant 21 jours. [26]

Pour le cas particulier de l'enfant avec paralysie faciale périphérique isolée et en l'absence de réaction méningée, il peut être proposé un traitement per os par amoxicilline 100 mg/kg/j réparti en 3 prises toutes les 8 heures, pendant 21 jours. Il existe un certain nombre d'études en faveur d'une bonne tolérance de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans. Un traitement par doxycycline pourrait être discuté au cas par cas avec des pédiatres infectiologues dans certaines circonstances particulières (contre-indication aux bêta-lactamines) au cours de la forme disséminée de la borréliose de Lyme, après information des parents de l'absence d'AMM en France de cette molécule chez l'enfant de moins de 8 ans. [26]

## 5. Atteintes articulaires :

Traitement recommandé : doxycycline (200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans, sans dépasser 200 mg), pendant 28 jours.

Pour l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération injectable est proposée : ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) pendant 28 jours. [26]

## 6. Atteintes cardiaques :

Si une surveillance cardiologique est nécessaire en hospitalisation, un traitement en intraveineuse par ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) sera débuté, avec un relais per os dès que possible par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte sauf chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres de grossesse ; 4 mg/kg/j chez l'enfant à partir de 8 ans), ou amoxicilline (3 g/j chez l'adulte et 100 mg/kg/j chez l'enfant), pour une durée totale de 21 jours.

Si le patient peut être traité en ambulatoire, un traitement par doxycycline ou amoxicilline per os sera débuté pour une durée de 21 jours. Le recours à un pacemaker temporaire peut être indiqué selon avis spécialisé. Le traitement des cardiopathies dilatées chroniques associées à un antécédent de borréliose de Lyme n'est pas recommandé au vu du manque actuel de preuve de lien de causalité. [26]

## 7. Atteintes ophtalmiques :

L'avis ophtalmologique spécialisé est indispensable, particulièrement si l'atteinte est postérieure ou accompagnée d'une neuropathie. Pas de protocole consensuel à ce jour pour le traitement des différentes atteintes ophtalmologiques. Comme au cours de la syphilis, les uvéites et les atteintes neuro-ophtalmologiques sont considérées comme des atteintes neurologiques de borréliose de Lyme. Le traitement repose sur l'antibiothérapie recommandée en cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme, associée à un traitement corticoïde, à discuter par les spécialistes. Un traitement corticoïde local est recommandé en cas de conjonctivite, épisclérite, sclérite et uvéite, surtout antérieure. Un traitement corticoïde systémique est proposé dans les formes sévères postérieures et neuro-ophtalmologiques. Un agent cycloplégique peut être ajouté si l'inflammation est importante, ainsi que la vitamine A. [26]

## 8. Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) :

- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention : doxycycline à 200 mg/j chez l'adulte sauf chez la femme enceinte aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse ou 4 mg/kg en 2 prises chez l'enfant de plus de 8 ans, pendant 28 jours.

- Traitement de 2<sup>ème</sup> intention : céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération injectable (C3G), la ceftriaxone à 2 g/j pendant 28 jours. En cas de contre-indication aux cyclines et de suspicion d'allergie aux bêta-lactamines, un avis allergologique spécialisé doit être pris. Le port de chaussettes de contention est indiqué afin d'éviter les conséquences de la stase veineuse. [26]

## 9. Atteintes neurologiques tardives :

- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention : ceftriaxone par voie parentérale en une injection (2 g/j chez l'adulte ; 100 mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 2 g/j) pendant 28 jours.

- Traitement de 2<sup>e</sup> intention : doxycycline à la dose de 200 mg/j chez l'adulte ou 4 mg/kg/j chez l'enfant pendant 28 jours.

La pénicilline G intraveineuse peut aussi être utilisée à la posologie de 24 MUI/j pendant 28 jours.

Des prises en charge non médicamenteuses doivent être associées selon les besoins :

- rééducation motrice (kinésithérapie, ergothérapie) ;
- rééducation cognitive, orthophonie ;
- prise en charge de la douleur ;
- soutien psychologique ;
- prise en compte de l'impact social (activité professionnelle) et du handicap. [26]

## 10 .Troubles psychiatriques :

Le spécialiste en maladies infectieuses sera sollicité afin de proposer un traitement antibiotique adapté si le diagnostic de borréliose de Lyme disséminée tardive se confirme. Le traitement sera identique à celui de la forme neurologique tardive de borréliose de Lyme. [26]

Récapitulatif [35] :

Formes		Traitements
<b>Localisée précoce</b>	Erythème migrant	1 <sup>ère</sup> ligne : doxycycline (200 mg/j en 1 ou 2 prises) ou amoxicilline (1gx3/j) pendant 14 jours 2 <sup>ème</sup> ligne : azithromycine (1000 mg le 1er jour puis 500 mg) pendant 7 jours
	Erythème migrant à localisation multiple	1 <sup>ère</sup> ligne : doxycycline (200 mg/j en 1 ou 2 prises) ou l'amoxicilline (1 à 2 g x 3/j) pendant 21 jours 2 <sup>ème</sup> ligne : azithromycine (1000 mg le 1er jour puis 500 mg) pendant 10 jours
<b>Disséminées précoces</b>	Lymphocytome borrélien	
	Atteintes neurologiques précoces	Ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale ou la doxycycline per os (200 mg/j) pendant 21 jours
<b>Articulaires, cardiaques et ophtalmiques</b>	Articulaires	1 <sup>ère</sup> ligne : doxycycline (200 mg/j en 1 ou 2 prises) ou amoxicilline (1gx3/j) pendant 28 jours 2 <sup>ème</sup> ligne : ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale) pendant 28 jours
	Cardiaques	Pas séparable de celui des autres manifestations secondaires qui ont permis leur découverte : ● si surveillance cardiologique nécessaire en hospitalisation : ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale), avec un relais per os dès que possible par doxycycline (200 mg/j chez l'adulte) ou amoxicilline (3 g/j) pour une durée totale de 21 jours ● si traitement en ambulatoire : doxycycline ou amoxicilline per os pendant 21 jours
	Ophtalmiques	Pas de protocole consensuel à ce jour pour le traitement des différentes atteintes ophtalmologiques Le traitement repose sur l'antibiothérapie recommandée en cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme
<b>Disséminées tardives</b>	Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)	1 <sup>ère</sup> ligne : doxycycline (200 mg/j sauf chez la femme enceinte aux 2e et 3e trimestres de grossesse) pendant 28 jours. 2 <sup>ème</sup> ligne : ceftriaxone (2 g/j par voie parentérale) pendant 28 jours.
	Atteintes neurologiques tardives	1 <sup>ère</sup> intention : ceftriaxone par voie parentérale en une injection (2 g/j) pendant 28 jours 2 <sup>ème</sup> intention : doxycycline à la dose de 200 mg/j pendant 28 jours La pénicilline G intraveineuse peut aussi être utilisée à la posologie de 24 MUI/j pendant 28 jours
	Troubles psychiatriques	

Figure 20 : résumé des traitements selon les stades [35]



# 11. Effets secondaires principaux et complications des traitements de la borréliose de Lyme [34] :

## 1. AMOXICILLINE :

- Troubles digestifs : diarrhées, colites pseudo membraneuses
- réactions d'hypersensibilité
- exanthème du tronc d'origine non allergique peut apparaître au 8e jour

## 2. CEFTRIAZONE, CEFUROXIME :

- Troubles digestifs : diarrhées, colites pseudo membraneuses
- réactions d'hypersensibilité

## 3. DOXYCYCLINE :

- ulcérations œsophagiennes
- photosensibilité : une éviction solaire est nécessaire et l'utilisation de crème solaire pendant la durée du traitement
- coloration des dents de lait et à une hypoplasie de l'émail

Chez les femmes enceintes, en raison du risque de coloration des dents de lait, on préférera, si possible, un autre antibiotique, surtout si le traitement doit être prolongé. Dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable même au-delà du premier trimestre. [34]

## 4. MACROLIDES :

- Troubles digestifs : diarrhées, colites pseudo membraneuses
- ototoxicités dose-dépendantes
- troubles du rythme et de la conduction cardiaques
- atteintes hépatiques
- nombreuses interactions médicamenteuses.

Pendant la grossesse, l'azithromycine semble un choix raisonnable parmi les macrolides, sans danger particulier connu pour l'enfant

## 5. REACTION DE JARISCH-HERXHEIMER :

Une aggravation transitoire des symptômes d'intensité et de durée variables, nommée par certains « réaction de Jarisch-Herxheimer » après introduction du traitement est estimée à environ 15 % (5-25 %) dans les études. [34]

## 6. INFECTIONS SEVERES :

La prescription d'une antibiothérapie prolongée peut également exposer à des risques menaçant le pronostic vital. Récemment, a été reporté, sur le site du CDC (Centers for Disease Control and Prevention), le cas de cinq patients avec des infections sévères secondaires au traitement d'une borréliose de Lyme chronique. Quatre sur les cinq infections étaient liées à une infection de cathéter de longue durée (voie veineuse centrale) : un décès

secondaire à un choc septique sur bactériémie liée au cathéter, un choc septique à *Acinetobacter* spp., une spondylodiscite secondaire à une infection de cathéter à *Pseudomonas aeruginosa*, une colite à *C. difficile* sous traitement prolongé par ceftriaxone et bactrim®, une infection à *Staphylococcus aureus* compliquée d'une spondylodiscite et d'un abcès épidual ayant nécessité un drainage chirurgical. Quelques cas d'effets secondaires sévères ont également été publiés dans la littérature. Un cas de décès, lié à une complication de cathéter, a été rapporté, chez une patiente de 30 ans, à la suite d'une infection de son cathéter à *Candida parapsilosi*. Un autre patient est décédé d'une colite pseudomembraneuse secondaire à une infection à *Clostridium difficile* après une antibiothérapie prolongée (cefuroxime et telithromycine pendant 4 mois) pour une borréliose de Lyme chronique, ainsi qu'une anémie hémolytique avec atteinte rénale induite par la ceftriaxone. Des complications biliaires, nécessitant une cholécystectomie ont également été décrites après traitement par ceftriaxone. [34]

## 7. BACTERIES MULTIRESISTANTES :

Une antibiothérapie prolongée expose également au risque d'émergence de bactéries multirésistantes. En 2014, dans les CHU français, environ 10 % des souches de *Escherichia coli* responsables d'infections sont résistantes aux C3G. L'incidence des infections à *E. coli* résistants aux C3G augmente. Elle était de 0,55 pour 1 000 jours d'hospitalisation en 2014, soit + 200 % par rapport à 2008. L'impact écologique des céphalosporines injectables (surtout la ceftriaxone) sur la flore commensale digestive est important. En 2015, l'ANSM a publié un rapport qui classe les C3G parmi les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes. La prise antérieure de C3G est un facteur de risque majeur de résistance aux C3G chez les entérobactéries. [34]

## 12. Thérapies naturelles :

### 1. AROMATHERAPIE :

L'usage de l'aromathérapie doit se faire avec les conseils de pharmacien ou médecin. Les informations ci-dessous sont issues du manuel d'aromathérapie du DU produits naturels réalisé par le Professeur Thierry Hennebelle.

#### **a) *Ajowan* :**

Partie utilisée : Fruit

Composition : Thymol et Carvacrol

Propriétés : antiseptique, bactéricide, fongicide

Posologie : 2 gouttes d'un mélange à 20% par voie orale 3/j pendant 15 jours

Effets indésirables : effet antiagrégant plaquettaire, irritation de la muqueuse digestive

Précaution d'emploi : avec traitement anticoagulant, chirurgie, ulcère digestif, trouble de la coagulation

Contre-indication : femme enceinte et allaitante, enfants de moins de 6 ans

#### **b) *Camomille romaine* :**

Composition : Chamazulène

Propriétés : anti inflammatoire, anti oxydante

Posologie : 2 gouttes d'un mélange à 20-100% par voie orale 3/j pendant 15 jours

Effets indésirables : aucun connu

Contre-indication : 3 premiers mois de grossesse

#### **c) *Cannelle de chine* :**

Partie utilisée : feuilles et petites branches

Composition : cinnamaldéhyde, eugénol

Propriétés : antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire

Posologie : 2 gouttes d'un mélange à 10% 3/j par voie orale pendant 15 jours

Effets indésirables : irritation muqueuse buccale

Précaution d'emploi : <18 ans, allaitement

Contre-indication : allergie à la substance ou au baume du Pérou, grossesse, <6ans

#### **d) *Eucalyptus citronné* :**

Partie utilisée : feuilles et branches terminales

Composition : (varie en fonction de la provenance) citronellal, citronellol

Propriétés : anti inflammatoire puissant, antalgique, antiseptique

Posologie : 3 à 4 gouttes d'un mélange à 30% en application locale 3/j pendant 7 à 10 jours

Effets indésirables : aucun connu

Contre-indication : 3 premiers mois de grossesse

#### **e) *Eucalyptus à cryptone* :**

Partie utilisée : feuilles

Composition : p-cimène 18, eucalyptol, cryptone, phellandral, spathulénol

Propriétés : Antalgique, anti-inflammatoire, immunostimulant, antibactérienne

Posologie : 2 gouttes d'un mélange à 20% par voie orale 3/j pendant 15 jours

Effets indésirables : pas d'information

Précaution d'emploi : pas d'information

**f) *Gaulthérie couchée* :**

Partie utilisée : parties aériennes  
Composition : salicylate de méthyle  
Propriétés : Analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, répulsif  
Posologie : 3 à 4 gouttes d'un mélange à 10% en application locale 3/j pendant 5 à 7 jours  
Effets indésirables : allergie possible  
Interactions médicamenteuses : AVK, anticoagulants  
Précaution d'emploi : Ne pas dépasser 2,5%  
Contre-indication : grossesse, allaitement, <18ans, traitement par anticoagulants, chirurgie, troubles de la coagulation, allergie aux salicylés

**g) *Hélichryse italienne* :**

Partie utilisée : parties aériennes fleuries  
Composition : y curcumène, acétate de néryle, italdiones  
Propriétés : antalgique  
Posologie : 3 à 4 gouttes d'un mélange à 20- 100% en application locale 3/j pendant 5 à 7 jours  
Précaution d'emploi : prudence lors d'usage prolongé  
Contre-indication : grossesse

**h) *Menthe poivrée* :**

Partie utilisée : feuilles  
Composition : menthol, menthone, acétate de menthyle  
Propriétés : antalgique, antibactérien, spasmolytique  
Posologie : 3 à 4 gouttes d'un mélange à 10% en application locale 3/j pendant 5 à 7 jours  
Effets indésirables : dermatite de contact, éruption cutanée  
Précaution d'emploi : <4 ans  
Contre-indication : <2ans, épilepsie, allergie, 3 premiers mois de grossesse

**i) *Poivre noir* :**

Partie utilisée : fruit  
Composition : limonène  
Propriétés : antiseptique, anti inflammatoire, relaxant musculaire, anxiolytique  
Posologie : 2 gouttes d'un mélange à 10% par voie orale 3/j pendant 15 jours ou 3 à 4 gouttes d'un mélange à 10% en application locale 3/j pendant 5 à 7 jours  
Effets indésirables : sensibilisation cutanée possible (produit d'oxydation du limonène)  
Précaution d'emploi : garder au frais  
Contre-indication : grossesse

**j) *Verveine citronnée* :**

Partie utilisée : feuilles  
Composition : citral, citrol  
Propriétés : anti inflammatoire, antalgique, antiseptique, activité antimicrobienne  
Posologie : 2 gouttes d'un mélange à 10% par voie orale 3/j pendant 15 jours  
Effets indésirables : tératogène, allergie, effets possible sur la glycémie, phototoxicité possible  
Interaction médicamenteuse : inhibition possible du CYP2B6  
Précaution d'emploi : médicaments métabolisés par le CYP2B6, dose journalière maximale proposée pour la femme enceinte : 16 mg (1 goutte)  
Contre-indication : 3 premiers mois de grossesse

**k) Vétiver :**

Partie utilisée : rhizome

Composition : sesquiterpènes originaux

Propriétés : anti inflammatoire, sédatif, antiseptiques, bactéricides, antalgiques et spasmolytiques

Posologie : 3 à 4 gouttes d'un mélange à 10% en application locale 3/j pendant 5 à 7 jours

Effets indésirables : aucun connu

Précaution d'emploi : en fonction de l'origine (Java, Chine, Brésil, Mexique) ou en cas d'origine inconnue car présence possible d'isoeugénol potentiellement génotoxique

## 2. LA PHYTOTHERAPIE :

L'emploi de la phytothérapie doit se faire avec un avis médical et sur une courte durée (1 semaine). Les informations ci-dessous sont issues du manuel de phytothérapie du DU produits naturels réalisé par le Professeur Thierry Hennebelle.

**a) Douleurs articulaires :**

<p>Arnica : fleur d'<i>arnica</i> <i>Montana</i></p>	<p>en teinture diluée : Arnicagel® (Weleda) à appliquer en couche mince 2 à 4 fois par jour ou teinture pure d'arnica (Gilbert) à imprégnée sur un pansement</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Arnica_des_montagnes">https://fr.wikipedia.org/wiki/Arnica_des_montagnes</a></p>	
<p>Cajeput : <i>Melaleuca</i> <i>leucadendra</i></p>	<p>5% d'huile essentielle de feuilles fraîches et rameaux en fine couche 2-3 fois par jour.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Melaleuca_leucadendra">https://fr.wikipedia.org/wiki/Melaleuca_leucadendra</a></p>	
<p>Cassis : feuille de <i>ribes nigrum</i></p>	<p>2-4 g de drogue écrasée (broyée dans la main) en infusion, 3 fois par jour</p> <p><a href="https://ru.wikipedia.org/wiki/Смородина_чёрная">https://ru.wikipedia.org/wiki/Смородина_чёрная</a></p>	

<p>Cynorrhodon : <i>Rosa canina</i></p>	<p>2,5 g de la drogue en poudre ou en infusion 2 fois par jour.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Rosa_canina">https://fr.wikipedia.org/wiki/Rosa_canina</a></p>	 <p>Pl. 001. Rose des chiens. Rosa canina L.</p>
<p>Encens : oléorésine de <i>boswellia serrata</i></p>	<p>250 à 1200mg d'extrait sec éthanolique en 3 prises.</p> <p><a href="https://en.wikipedia.org/wiki/Boswellia">https://en.wikipedia.org/wiki/Boswellia</a></p>	
<p>Frêne : feuille de <i>fraxinus excelsior</i></p>	<p>20 g de feuilles divisées pour 1l d'eau, en infusion, en 2 à 3 prises.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Frêne_élevé">https://fr.wikipedia.org/wiki/Frêne_élevé</a></p>	
<p>Harpagophyton : racine d'<i>harpagophytum procumbens</i></p>	<p>4,5g de drogue en infusion pendant 8h à diviser en 3 prises ou 435mg de poudre 3 fois par jour (Harpadol).</p> <p><a href="https://projectmateriamedica.wordpress.com/2014/07/22/harpagophytum-procumbens/">https://projectmateriamedica.wordpress.com/2014/07/22/harpagophytum-procumbens/</a></p>	
<p>Ortie : parties aériennes et feuilles d'<i>urtica dioica</i></p>	<p>2-4g de drogue en infusion 3 à 6 fois par jour ou Elusanes ortie®.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Grande_ortie">https://fr.wikipedia.org/wiki/Grande_ortie</a></p>	
<p>Pin : aiguilles, rameaux et HE de <i>pinus sylvestris</i>, <i>pinus mugo</i>, <i>pinus nigra</i> ou <i>pinus pinaster</i></p>	<p>Par voie cutanée, plusieurs gouttes pour onction sur la zone affectée en préparation liquide ou semi solide à des concentrations de 10-50% d'HE.</p>	

<p>Reine des prés : feuilles et sommités fleuries de <i>filipendula ulmaria</i></p>	<p>2,5 à 6g de fleurs en infusion en 1 à 3 prises ou 1 cas de sommités fleuries par prise en infusion.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Filipendula_ulmaria">https://fr.wikipedia.org/wiki/Filipendula_ulmaria</a></p>	
<p>Sapin : bourgeons ou jeunes pousses fraîches de <i>picea abies</i></p>	<p>200 à 300g dans le bain.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Épicéa_commun">https://fr.wikipedia.org/wiki/Épicéa_commun</a></p>	
<p>Saule : écorce de <i>salix spp</i></p>	<p>1 cac d'écorce divisée en décoction 3 fois par jour.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Saule">https://fr.wikipedia.org/wiki/Saule</a></p>	
<p>Térébenthine : baume obtenu par perçage du tronc de <i>larix decidua</i></p>	<p>appliquer par voie cutanée.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Larix_decidua">https://fr.wikipedia.org/wiki/Larix_decidua</a></p>	

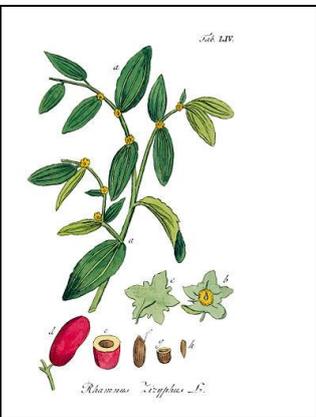
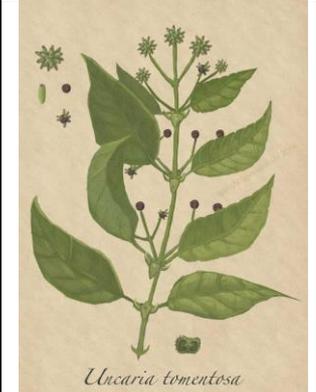
**b) Fatigue :**

<p>Cola : graine de <i>cola nitida</i></p>	<p>1-3g en décoction 3 fois par jour</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Cola_nitida">https://fr.wikipedia.org/wiki/Cola_nitida</a></p>	
<p>Guarana : graine de <i>paullinia cupana</i></p>	<p>450mg de poudre jusqu'à 5 fois par jour (Cupaline®Arkogélules)</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Guarana">https://fr.wikipedia.org/wiki/Guarana</a></p>	

<p>Maté : feuilles d'<i>ilex</i> <i>paraguariensis</i></p>	<p>2-4 g en infusion par jour</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Ilex_paraguariensis">https://fr.wikipedia.org/wiki/Ilex_paraguariensis</a></p>	
<p>Thé vert : feuille de <i>camellia</i> <i>sinensis</i></p>	<p>1cac en infusion 3 à 5 fois par jour</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Théier">https://fr.wikipedia.org/wiki/Théier</a></p>	
<p>éleuthérocoque : racine d'<i>eleutherococ-</i> <i>cus</i> <i>senticosus</i>,</p>	<p>0,5 à 4g en infusion.</p> <p><a href="https://herbalmateriamedica.wordpress.com/2014/08/02/eleutherococcus-senticosus/">https://herbalmateriamedica.wordpress.com/2014/08/02/eleutherococcus-senticosus/</a></p>	
<p>Ginseng : racine de <i>panax</i> <i>ginseng</i></p>	<p>250-1200mg de poudre de ginseng blanc 1 à 8 fois par jour (Ginseng®Arkogélules) ou 600mg de poudre de ginseng rouge 3 fois par jour</p> <p><a href="https://kruidwis.blogspot.com/2012/01/ginseng.html">https://kruidwis.blogspot.com/2012/01/ginseng.html</a></p>	
<p>Hibiscus : calice et calicule d'<i>hibiscus</i> <i>sabdariffa</i></p>	<p>5-10g par jour en infusion.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Hibiscus_sabdariffa">https://fr.wikipedia.org/wiki/Hibiscus_sabdariffa</a></p>	

<p>Rhodiola : racine et rhizome de <i>sedum roseum</i></p>	<p>144-200mg d'extrait sec à 67-70% d'éthanol par jour en 1 prise</p> <p><a href="http://www.lifile.com/Encyclopedia/SUCCULENTS/Family/Crassulaceae/34516/Sedum_roseum">http://www.lifile.com/Encyclopedia/SUCCULENTS/Family/Crassulaceae/34516/Sedum_roseum</a></p>	
--	--	---

**c) Soutien de l'immunité :**

<p>Jujubier : fruits de <i>ziziphu sjujuba</i></p>	<p>6-15g de fruits par jours en l'état ou sous forme d'extrait aqueux ou hydro alcoolique</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Jujubier_commun">https://fr.wikipedia.org/wiki/Jujubier_commun</a></p>	
<p>Rehmannia : racine et rhizome de <i>rehmannia glutinosa</i></p>	<p>9-15g par jour en infusion ou décoction</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Rehmannia_glutinosa_illustration.jpg">https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Rehmannia_glutinosa_illustration.jpg</a></p>	
<p>Scutellaire chinoise : racine de <i>scutellaria baicalensis</i></p>	<p>3-9g par jour en infusion ou décoction.</p> <p><a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Scutellaria_baicalensis">https://fr.wikipedia.org/wiki/Scutellaria_baicalensis</a></p>	
<p>Una de gato ou griffe de chat : écorce d'<i>uncaria tomentosa</i></p>	<p>60-100ml par jour d'une décoction à 20g/L j</p> <p><a href="https://galensgarden.co.uk/herbs-and-homoeopathy/herbs-for-herbivores/cats-claw-uncaria-tomentosa/">https://galensgarden.co.uk/herbs-and-homoeopathy/herbs-for-herbivores/cats-claw-uncaria-tomentosa/</a></p>	



## F. PREVENTION :

### 1. Prévention primaire :

La meilleure prévention primaire actuelle consiste à se protéger contre les piqûres de tiques [38].

#### 1. LORS D'UNE PROMENADE EN FORET :

- Porter des chaussures fermées, des vêtements longs et fermés, de couleur claires (pour repérer plus facilement les tiques) et port d'un chapeau
- Glisser les bas de pantalon dans les chaussettes, voire utiliser des guêtres
- Eviter de marcher au milieu des herbes hautes, des buissons et des branches basses et privilégier les chemins balisés.
- Se munir d'un tire-tique
- Usage d'un répulsif :

Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques qui repoussent les arthropodes et les empêchent ainsi de piquer l'homme ou l'animal.

L'arthropode est perturbé dans son repérage de l'hôte. Il ne pique donc pas et il n'est pas tué par le répulsif, contrairement à l'insecticide. Le choix du répulsif et son efficacité dépendent de différents facteurs dont l'âge de la personne et des conditions dans lesquelles le produit sera utilisé. Pour tous les répulsifs, il convient d'éviter le contact avec les yeux, les muqueuses et les lésions cutanées étendues et d'éviter l'utilisation en cas d'antécédents d'allergie cutanée. Les personnes susceptibles de développer des effets secondaires sont : les nourrissons et les jeunes enfants (moins de 2 ans), les femmes enceintes et les personnes allergiques. Pour être actif, un répulsif doit être appliqué correctement et il doit contenir un pourcentage précis de principe actif pour être totalement efficace. Sa durée d'efficacité peut varier de façon conséquente en fonction du principe actif lui-même mais également en fonction de l'activité du sujet (transpiration, baignade,...). [39]

Il n'existe pas de vaccin contre la borréliose de Lyme pour l'homme. Le vaccin contre l'encéphalite à tiques est recommandé avant un séjour en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie, du printemps à l'automne.

#### Les répulsifs cutanés :

Les produits répulsifs contre les tiques et les substances actives qu'ils contiennent sont soumis au règlement biocides (UE) 528/2012. En Europe, 12 substances actives susceptibles de présenter une efficacité contre les tiques sont approuvées ou en cours d'examen en vue de leur approbation. Les résultats d'études de laboratoire, réalisées au moyen d'essais in vivo ou in vitro, confirment l'efficacité répulsive de plusieurs molécules contre les tiques [40] :

- l'icaridine ou picaridine est la molécule répulsive la plus utilisée dans les produits répulsifs en Europe. Il a peu d'odeur, n'est pas gras et n'abîme pas les plastiques,
- l'IR3535 (N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) et le KBR 3023, molécules plus récentes
- le DEET serait la molécule avec le plus de propriétés répulsives en usage cutané sur les acariens, notamment les tiques. Cependant, il altère certains tissus synthétiques (rayonne, spandex, vinyl...) et des matières plastiques (lunette, bracelet et montre)
- l'acide décanoïque
- l'acide laurique
- le géranol pour les parties découvertes
- Le Para-menthane-3,8-diol : extrait d'eucalyptus *Corymbia citriodora*, semble efficace contre les tiques. Il est commercialisé en France sans limite d'âge et peu d'études ont été faites sur sa toxicité potentielle

Ne pas appliquer en même temps qu'une protection solaire et respecter bien le rythme des applications indiqué sur la notice. Les huiles essentielles, extraites de plantes (lavande, citronnelle...), volatiles, ne sont pas recommandées en raison de leur durée répulsive brève (<1h).

### Les répulsifs vestimentaires :

Il constitue un complément à l'utilisation de répulsifs cutanés. La perméthrine est particulièrement utilisée. C'est plus un insecticide de contact qu'un répulsif. Les effets secondaires notés ont surtout été d'ordre dermatologique avec une irritation de la peau. De manière générale, le produit peut être appliqué en pulvérisation (face externe des vêtements), et il a un effet de 6 semaines, appliqué par immersion, il a un effet de 6 mois. Il résiste au lavage et au repassage. La perméthrine est la seule molécule d'imprégnation proposée en France. [40]

Une actualisation annuelle sur les répulsifs cutanés et vestimentaires est faite chaque année et publiée dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire dans le numéro spécial « Conseil aux voyageurs » qui dépend du Ministère de la Santé. [40]

## 2. APRES LA PROMENADE :

Inspecter tout le corps en examinant tout particulièrement les localisations habituelles, c'est à dire les sites où la peau est la plus fine, tels que les aisselles, les plis du genou, les zones génitales, le nombril, les conduits auditifs et le cuir chevelu. Il est préférable que l'examen soit réalisé le plus rapidement possible. Cet examen doit être attentif car le stade du vecteur le plus souvent en cause est la nymphe qui ne mesure que 1 à 3 mm. Réitérer cet exam le lendemain. [38]

## 3. AUTRES ESPACES VERTS [41] :

### *a) Aménager son jardin :*

- les tiques ayant besoin d'ombre et d'humidité, on peut réduire leur présence en créant des aires dégagées et ensoleillées :
- couper la végétation
- élaguer la base des arbres
- enlevez les tas de feuilles et scellez les murs de pierre et les allées empierrées
- placer les haies et les massifs loin des zones fréquentées
- laisser sécher complètement la pelouse entre deux arrosages et composter ou brûler la végétation coupée.
- Si l'habitat jouxte une forêt, aménager une bande d'un mètre de large avec des plantes espacées sur du paillis sec (écorce) ou du gravier. Recouvrir les aires de jeux et les aires de pique-nique de cette même matière et aménager de petits chemins. Les tiques auront ainsi beaucoup plus de difficultés à entrer et à circuler dans le jardin. Un pesticide pourra être appliqué de manière sélective sur ces zones aménagées pour augmenter l'effet barrière.

### *b) Déparasiter les animaux domestiques :*

Animaux domestiques (chiens, chats) et sauvages peuvent ramener des tiques adultes, qui pourront pondre des milliers d'œufs, dans les parcs et jardins. C'est pourquoi il faut régulièrement déparasiter les animaux domestiques, que ce soit mécaniquement (avec brosse et peigne) ou à l'aide de répulsifs ou d'acaricides. [41]

c) **Pour les animaux sauvages [41] :**

- Installer une clôture pour empêcher le passage de chevreuils qui constituent la source de nourriture de plus des trois-quarts des tiques adultes, et sont donc essentiels à leur reproduction.

Pour les rongeurs, mulot sylvestre ou campagnol roussâtre, la tâche s'avère plus compliquée. Contrôler leur population par piégeage demeure en effet peu efficace, ces derniers et leurs tiques recolonisant rapidement les endroits. La solution consisterait à les déparasiter eux aussi à l'aide de pièges automatiques spécialement créés à cet effet.

C'est de cette façon que des citoyens du New Jersey ont fait chuter de 90 % l'abondance des tiques et la prévalence de l'infection de *Borrelia burgdorferi* après seulement deux ans d'utilisation. Dans le Connecticut, les autorités ont également mis en place des stations pour déparasiter les chevreuils avec des résultats convaincants.

- Favorisez leurs ennemis naturels :

Les tiques ont relativement peu d'ennemis naturels, mais des témoignages concordants indiquent toutefois que les pintades et les poules constituent de redoutables mangeurs de tiques.

On peut également les confronter à leurs propres parasites : des vers microscopiques de différentes espèces (*Steinernema carpocapsae* ou *Heterorhabditis bacteriophora*), complètement inoffensifs pour l'homme et les animaux domestiques (mélanger les vers avec de l'eau et dispersez-les dans votre jardin en veillant à garder la zone traitée bien humide pendant une bonne semaine pour permettre aux vers de bien s'y établir). L'efficacité de cette méthode n'est cependant pas garantie car ces vers sont également actifs contre de nombreux insectes (dont certains utiles contre les maladies végétales) ; cela provoque un effet de dilution et diminue l'impact sur les tiques en milieu naturel.

Plus efficaces, les champignons entomopathogènes, qui parasitent les arthropodes, insectes et acariens, et finissent invariablement par les tuer. *Beauveria bassiana* ou *Metarhizium anisopliae* sont les plus utilisés en lutte biologique. Les habitants du comté de Dutchess (New York) assistés d'équipes scientifiques ont ainsi réduit de 60 % la densité des tiques dans leurs propriétés, en capturant les rongeurs avec des pièges spéciaux qui les pulvérisent de spores de ces champignons. Les rongeurs sont ensuite libérés et les champignons s'occupent de les déparasiter en tuant leurs tiques.

Les renards et les fouines seraient bénéfiques pour lutter contre la maladie de Lyme. C'est ce que révèle une étude publiée le 19 juillet 2017 sur le site de The Royal Society : plus le nombre de renards et de fouines était important, plus le nombre de tiques infectées était faible. En effet, en réduisant le nombre de rongeurs hôtes des infections, les prédateurs pourraient participer à la diminution du risque de leur transmission à l'homme. [42]

## 2. Prévention secondaire :

La prévention secondaire de ces maladies consiste à éviter la borréliose de Lyme et les autres MVT après une piqûre. Ces mesures s'appliquent même si les mesures de prévention primaire ont été observées. [38]

Lors d'une piqûre de tique, celle-ci doit être retirée au plus vite. Pour cela, l'utilisation d'un tire tique est recommandé, cela permet de ne pas arracher la tête de la tique. En revanche, l'éther, l'alcool ou tout autre produit chimique est à proscrire, car cela provoquerait la régurgitation de la tique et la transmission de la *borréli*a.

Le tire tique se présente sous 2 tailles différentes, en fonction de la taille de la tique (nymphe ou adulte). Pour le retrait, mettre le tire tique perpendiculairement à la peau, faire passer les

branches du crochet de part et d'autre de la tique, réaliser un mouvement rotatif, sans tirer, et la tique se décroche d'elle-même.

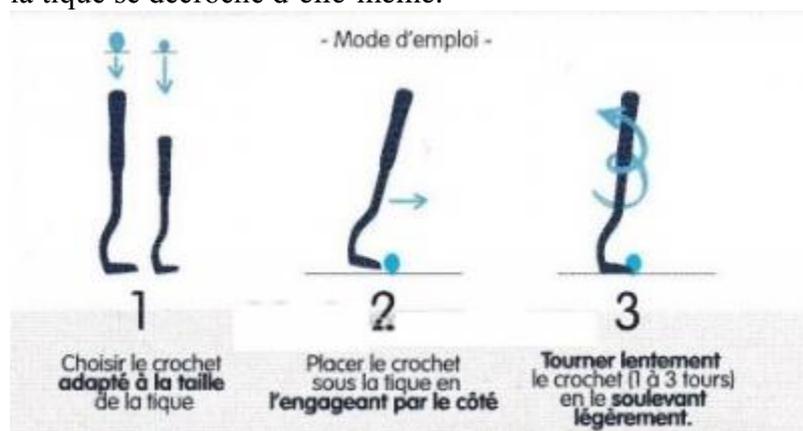


Figure 21 : Méthode d'utilisation d'un tire tique [58]

Appliquer ensuite un antiseptique sur la zone.

Une surveillance au point de piqure est nécessaire pendant 30 jours afin de détecter l'apparition d'un érythème migrant.

Il est recommandé de noter dans le dossier médical du patient (et dans le carnet de santé des enfants) la notion de piqure de tique (date, localisation anatomique), de prendre des photos (montrer à un médecin ou pharmacien pour identification), de noter la localisation géographique.

On peut recommander au patient de signaler la piqure via l'application « Signalement Tique » !

# Partie 2 : Les perspectives de recherches

## A. TESTS DIAGNOSTIQUES:

### 1. Test PCR-Phages [43] :

Après trois ans de travail, l'équipe de recherche du Dr Louis Teulières est parvenue à caractériser les phages spécifiques de toutes les souches connues de *Borrelia*, trouver des éléments communs à tous ces phages et sur cette base, à mettre au point un test PCR. Le projet est financé par Phelix, une œuvre de charité, sous la direction scientifique du CHU de Leicester.

Le principe de ce test est simple et part du constat que dans un milieu où vivent les *Borrelia*, il existe aussi des bactériophages qui sont des virus prédateurs spécifiques à cette bactérie (chaque espèce de bactérie a son propre bactériophage). Ainsi, si dans un milieu nous trouvons des bactériophages de *Borrelia*, il existe forcément la bactérie *Borrelia* car ces bactériophages ont besoin des *Borrelia* pour vivre. Les phages sont capables de pénétrer les biofilms, peuvent décimer les bactéries cibles, les rendre vulnérables aux antibiotiques ou intégrer leur ADN dans celui de la bactérie cible. Ils vont partout où se trouvent les bactéries et accèdent facilement aux foyers bactériens. Alors qu'il est difficile de trouver des *Borrelia* dans une prise de sang total, car elles sont en très petites quantités, il est plus facile de trouver des phages car ils sont plus nombreux (il y a entre 10 et 100 phages par bactérie). Ce test recherche donc l'ADN des phages spécifiques aux *Borrelia*, et un résultat positif fait état d'une infection active. À l'heure actuelle, ce test s'effectue sur prise de sang total.

Il ressort des études faites sur la calibration que ce test possède une sensibilité cinq fois supérieure aux sérologies classiques (ELISA, Western Blot). De même, il est 30% plus sensible que la PCR classique qui recherche l'ADN de la bactérie. Il est particulièrement intéressant en phase précoce de la maladie quand l'organisme n'a pas encore eu le temps de créer d'anticorps, et quand les lymphocytes n'ont pas encore acquis de mémoire pour se transformer en présence de l'agent pathogène. De même, il est tout à fait utile en phase tardive de la maladie, où il conserve une sensibilité supérieure aux autres tests.

Toute personne peut désormais se procurer un kit en France, en Europe ou aux USA, pour effectuer ce test certes pas encore homologué par les autorités, mais qui permet de savoir si on est bien infecté ou pas par la *Borrelia*. Il coûte 235 euros, non remboursés, ainsi que 25 euros de frais de port. Une partie de ce montant sert à rémunérer le laboratoire, les bénéfices restants étant réinvestis en intégralité pour la recherche de phages spécifiques de *Borrelia* dans les urines et la salive, pour la recherche de tests similaires pour d'autres infections (*Bartonella* en priorité, *Rickettsia*, et *Mycoplasma*), ainsi que pour la mise au point d'un traitement par phages contre le Lyme. L'idée est de mettre au point des enzymes utilisées par les phages pour percer la paroi des *Borrelia* et y injecter leur acide nucléique, les faire ensuite éclater et se disperser. Si ce traitement voit le jour, il sera une alternative ou une aide aux antibiotiques pour ces infections.

## 2. Test en cours d'évaluation : Dosage du CXCL13 [44] :

Le CXCL13 est une chimiokine, attirant les lymphocytes B permettant la production intrathécale d'anticorps. Cette chimiokine est détectable à des concentrations élevées dans le LCR de patients atteints de neuroborréliose.

Cependant, des taux élevés de CXCL13 peuvent être détectés dans d'autres infections inflammatoires neurologiques (telles que la neurosyphilis, l'infection par le VIH, la sclérose en plaques et les lymphomes cérébraux), il n'est donc pas spécifique d'une infection à *Borrelia burgdorferi*. Son taux dans le LCR décline rapidement au cours d'un traitement antibiotique adapté.

Le CXCL13 est donc un moyen diagnostique complémentaire en cas de neuroborréliose aiguë. Sa production est précoce (microglie, macrophages, cellules dendritiques) en cas d'invasion du SNC par les spirochètes. Il pourrait donc être utilisé en tant que marqueur diagnostique dans les neuroborrélioses très précoces (< 2 semaines), lorsque la synthèse intrathécale n'est pas encore positive.

Il pourrait également, en cas de symptômes neurologiques persistants, servir de marqueur d'activité de l'infection différenciant infection active d'infection ancienne lorsque la synthèse intrathécale est encore positive.

C'est aussi un marqueur d'activité adéquat pour le contrôle thérapeutique (diminue vite après le traitement d'une neuroborréliose précoce).

CXCL13 n'est pas recommandé pour le diagnostic d'une neuroborréliose tardive.

Ce nouveau test est disponible et son coût demeure pour le moment à la charge du patient. L'interprétation des résultats doit être assurée par un professionnel de santé suffisamment au fait de la maladie et formé à ce type d'approche. Si le test est proposé par défaut sur un prélèvement sanguin, il est également possible à partir d'autres supports, comme une biopsie, le liquide céphalo-rachidien ou le liquide synovial d'une articulation. Le test de base devrait aussi être proposé sur prélèvement salivaire, c'est plus simple pour les enfants.

## 3. Méthodes diagnostics non recommandées par manque de données ou avec données contradictoires [44] :

### 1. LE TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOCYTAIRE

#### (LTT) :

C'est un test qui explore une hypersensibilité de type retardée (type IV de la classification de Gell et Coombs) déclenchée par borrelia, c'est-à-dire médiée par les lymphocytes T mémoires. Il s'agit de réaliser l'incubation des lymphocytes ou des monocytes périphériques circulants du patient avec une suspension de *B. burgdorferi* sl et d'observer la prolifération ou la transformation des leucocytes au contact de cet antigène. Cette stimulation lymphocytaire T est très précoce et indépendante de la production d'anticorps. Les résultats sont exprimés en indice de stimulation (SI), avec SI > 10 considéré comme positif et SI < 10 comme négatif. À l'heure actuelle, aucune directive ne recommande d'utiliser les tests de transformation des lymphocytes en raison de leur manque de spécificité.

## 2. CCL19 :

Dans une étude récente, la chimiokine CCL-19 est un potentiel facteur de risque immunologique de PTLDS (Post-Treatment Lyme Disease Syndrome).

## 3. APOLIPOPROTEINE B-100 :

L'APOB-100 est une cible des réponses des cellules B et T dans un groupe de patients atteints d'arthrite de Lyme. Les articulations de ces patients ont eu des niveaux nettement élevés de protéine d'APOB-100.

## 4. INTERFERON GAMMA :

Les études ont montré que les interférons gamma ont été associés à l'exposition de *Borrelia*. Les interférons gamma circulants ont été élevés chez les patients avec une maladie de Lyme précoce, tardive ou PTLDS et chez les patients séropositifs et asymptomatiques. Ce test ne peut être utilisé en routine pour le moment car son seul rôle de témoin de présence de *Borrelia* a été établi. Sa spécificité et sa reproductibilité requièrent plus de recherche.

## 5. INTERFERON ALPHA :

Une étude a démontré une activité IFN- $\alpha$  plus élevée chez les patients atteints de PTLDS, ce qui suggère l'existence d'un processus de maladie lié au système immunitaire chez les patients présentant des symptômes persistants, contribuant peut-être aux symptômes persistants.

## 6. CD57 :

Le CD57 est un marqueur naturel des cellules tueuses mais est également exprimé sur d'autres cellules. La méthode est basée sur une technique d'immunophénotypage. Stricker et Winger ont rapporté une baisse du nombre de lymphocytes CD57 + chez 73 patients atteints de BL tardive avant de commencer les antibiotiques ; le nombre de lymphocytes a augmenté après le traitement. La spécificité du marqueur CD57 pour la BL est probablement faible, car de faibles taux de CD57 ont également été trouvés chez des patients atteints de nombreuses maladies auto-immunes, infections ou cancers.

## 7. TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE :

2 catégories de test de diagnostic rapide existent : une technique par immunochromatographie (disponible en pharmacie) et une technique par microfluide (pas encore disponible). Ces tests rapides semblent à ce jour avoir une spécificité et une sensibilité médiocres, et demandent des recherches plus approfondies.

## B. « SIGNALEMENT TIQUE » :

CiTIQUE [12] est un programme de recherche participative partenarial qui vise à mieux comprendre l'écologie des tiques et les maladies qu'elles transmettent, dont la maladie de Lyme. CiTique fait travailler ensemble à toutes les étapes du projet des citoyens et des chercheurs.

Les actions débutées/réalisées :

### 1. Co-construction des questions de recherche et des protocoles d'échantillonnage :

Pour ce faire, un travail sous forme d'ateliers rassemblant un large éventail d'acteurs (chercheurs, citoyens, professionnels, associations) a déjà débuté.

### 2. Création d'une application smartphone et collecte d'informations :

La participation des citoyens à une collecte massive d'information sur les tiques qui ont piquées les humains ou les animaux, est encouragée par la diffusion d'une application gratuite pour smartphone qui permet aux personnes d'indiquer notamment la date et le lieu de la piqûre mais aussi les conditions écologiques du lieu de la piqûre. Depuis son lancement le 15 juillet 2017, cette application qui a été développée en partenariat avec le Ministère de la Santé et l'ANSES dans le cadre du plan Lyme, a été téléchargée plus de 45 000 fois, et ce sont plus 15 000 signalements qui ont été réalisés par les citoyens.

Les données collectées par cette application sont automatiquement intégrées à une base de données et un pipeline informatique génère la cartographie des piqûres, consultable en temps réel grâce à cette application.

Par ailleurs, les autres informations collectées (végétation, météo, lieux, personnes piquée, etc.) seront utilisées pour répondre à des questions de recherche encore non résolues concernant l'écologie des tiques. Enfin, les personnes piquées peuvent bénéficier via cette application d'informations de prévention complémentaires ainsi que de rappels concernant le suivi de leurs piqûres. Enfin, il est proposé aux personnes d'envoyer la tique piqueuse à une adresse unique pour toute la France (CiTIQUE – Laboratoire Tous Chercheurs, Centre INRAE Grand Est-Nancy, 54280 Champenoux) afin que cette tique soit analysée de manière approfondie.

### 3. Collecte massive de tiques :

Une large campagne de communication vis-à-vis des citoyens et des professionnels de santé humaine et vétérinaire a débuté, organisée de manière à mettre en place une collecte massive de tiques piqueuses.

- Il y a deux façons de faire parvenir les tiques au laboratoire :
  - Soit directement par courrier, en renfermant la tique dans un morceau de papier absorbant, en le scotchant bien à une feuille et en l'envoyant via la poste.
  - Soit via un kit de collecte contenant un tube d'éthanol pour conserver la tique.

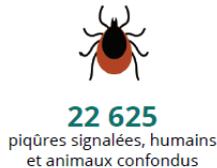
## 4. résultats :

Les résultats du programme CiTique ont été réalisés avec les données récoltées sur la période qui s'étend de Juillet 2017 à Novembre 2019. 22625 piqûres ont été signalées, dont environ 76% chez l'Homme. La majorité des piqûres sont dans les massifs forestiers (48%) lors de promenades, randonnées. Mais de plus en plus, les piqûres surviennent sur le lieu de résidences (33%) dans les jardins privés.

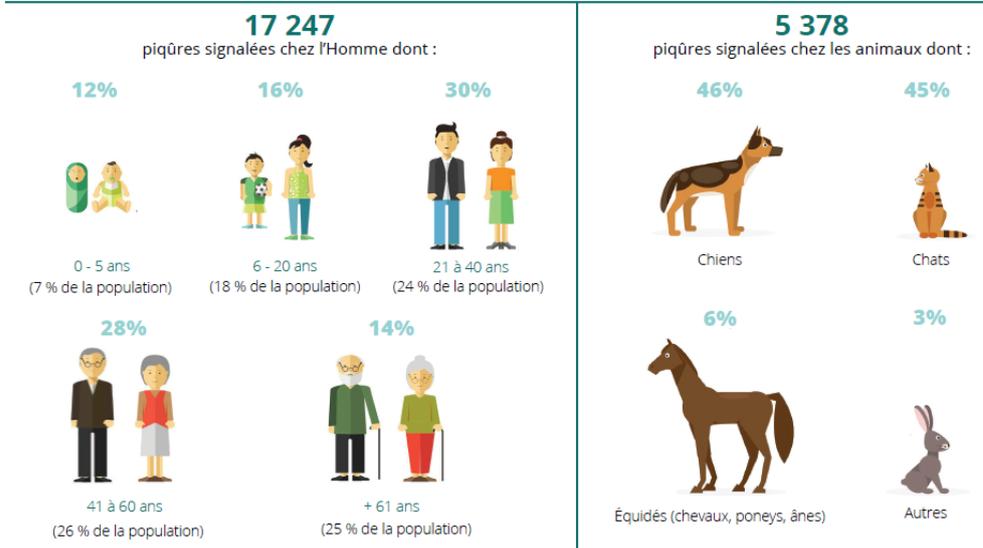
Ces résultats sont présentés sous forme résumée :

### LES CHIFFRES DE CITIQUE

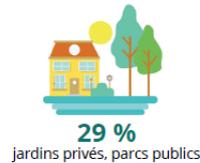
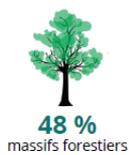
Juillet 2017 à Novembre 2019



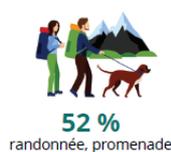
+ d'information sur [www.citique.fr](http://www.citique.fr)



**Où ?**  
a-t-on été piqué le plus ?



**Raison de la présence**  
sur les lieux de piqûre



#### Ce qu'on en dit :

L'analyse des données obtenues grâce aux signalements de piqûres en 2019 confirme les résultats de 2018. Le nombre de piqûres signalées chez l'Homme a explosé au printemps puis fortement diminué au mois d'août. 29% des personnes ayant signalé une piqûre se sont faites piquer dans un parc ou jardin, contre 48% en forêt. Ce résultat est cohérent avec le fait que 33% des personnes ont signalé avoir été piquées sur leur lieu de résidence. **Moralité : il faut aussi faire attention aux tiques dans les lieux familiaux !**

#### Faites avancer la science !

en signalant vos piqûres, en envoyant vos tiques  
et/ou en participant vous-mêmes à l'analyse des tiques reçues !



Disponible sur  
App Store

DISPONIBLE SUR  
Google play

© CITIQUE : données collectées grâce à l'application Signalement TIQUE : INRA, DGS & ANSES | mise en page : CPiE Nancy Champenoux | illustrations : freepic / 123rf / macrovector

Figure 22: Résultats du programme CiTique [12]

## C. VACCINS :

- Le candidat vaccin de Valneva (société de biotechnologie spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de vaccins innovants), VLA15 est actuellement le seul programme en développement clinique contre la maladie de Lyme. Il est en Phase 2 de développement clinique avec une voie claire vers la commercialisation. [46]

VLA15 est un vaccin multivalent à sous-unités de protéines ciblant la surface externe de la protéine A (OspA), l'une des protéines de surface les plus dominantes exprimées par les bactéries lorsqu'elles sont présentes dans une tique.

- Mme Sarah Bonnet (directrice de recherche au sein de l'unité mixte de recherche biologie moléculaire et immunologie parasitaires de l'Inra) coordonne le projet « Visions », qui vise à évaluer l'efficacité vaccinale de certaines molécules sur le gorgement ou la transmission d'agents bactériens. Les résultats seront publiés en 2021. De plus, l'Inra, la Cirade et le CNRS ont ensemble répondu à l'appel à projets de l'ANR : identifier les molécules impliquées dans le gorgement et la transmission et de mettre en évidence les molécules qui permettraient d'évaluer l'exposition des personnes aux tiques, ou des antécédents de piqûre de tiques. [13]

## D. TELE-DECLARATION DES ERYTHEMES

### MIGRANTS EN ZONE RURALE : *LYME*

#### *SNAP*[47] :

Le projet Lymesnap a commencé en janvier 2017 et vient de se terminer en juin 2018.

Lymesnap est un projet de recherche participative visant à obtenir une meilleure estimation du nombre de nouveaux cas de maladie de Lyme en Pays de Combrailles dans le Puy-De-Dôme. Pour ce faire, ils sont faits appel à la population pour recenser les cas de forme cutanée de la maladie de Lyme en Pays de Combrailles entre avril 2017 et mars 2018.

Le projet Lymesnap a pour but d'évaluer la faisabilité de la télé déclaration de l'érythème Migrant pour estimer l'incidence de la maladie de Lyme dans les Combrailles en faisant appel aux nouvelles technologies. Il a été financé dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) et a été mené sur la période du 1<sup>er</sup> avril 2017 au 31 mars 2018.

En mars 2017, une campagne d'information a été organisée à l'attention des habitants et professionnels de santé du Pays des Combrailles. Ont été incluses dans l'étude les personnes ayant d'une part envoyé une photo de lésion cutanée suspecte (adresse mail spécifique au CHU), entre avril 2017 et mars 2018, et d'autre part répondu à un questionnaire. Les images ont été analysées par deux médecins qui jugeaient de la probabilité de la présence d'un érythème migrant.

Sur les 31 personnes incluses dans l'étude, 24 ont répondu au questionnaire. Les participants ont envoyé facilement les photos, en se faisant aider dans 9 cas (famille, pharmacien, médecin ou infirmier), et pour 95% des photos la qualité était bonne ou très bonne. Le diagnostic d'érythème migrant a été confirmé pour 12 photos sur les 31 reçues.

Une étude a été menée en parallèle auprès des médecins et des pharmaciens des Combrailles, via un questionnaire en ligne envoyé mensuellement. La majorité des déclarations ont été recensées pendant les mois de mai à août, que ce soit par la population, les médecins ou les pharmaciens.

L'estimation de l'incidence des érythèmes migrants par télé déclaration est un outil prometteur. Toutefois cette étude pilote montre des limites à sa réalisation : la nécessité d'une campagne de sensibilisation préalable (affiches, flyers, presse, radio, réunion d'informations), une utilisation variable des nouvelles technologies dans la zone des Combrailles, un besoin en

ressources humaines pour la collecte des données cliniques en appui à l'analyse des images pour améliorer le diagnostic des érythèmes migrants.

## E. NOUVEAU PROJET (2019-2023) : DAPPEM [48].

Le DAPPEM, Développement d'une APPLICATION d'identification des Erythèmes Migrants à partir de photographies est financé par la région Auvergne –Rhône-Alpes et le FEDER (Fond européen).

Son objectif est le développement d'une application informatique à destination des citoyens et des médecins pour optimiser la prise en charge et la prévention de la maladie de Lyme. Le projet va d'abord permettre l'élaboration d'un modèle informatique d'analyse de tâche rouge, puis le développement d'une application d'identification d'érythème migrant. L'application sera conçue de manière à pouvoir revenir facilement sur ses choix dans le temps, en fonction des retours des usagers ; le but étant de la déployer au niveau national.



# Partie 3 : Les controverses

La maladie de Lyme est probablement un cas unique en médecine car les polémiques entre experts continuent de polariser le débat, au détriment des patients.

Le sérodiagnostic de la maladie de Lyme est principalement à l'origine des conflits ou des différences d'interprétation observées notamment dans le contexte de maladie de Lyme chronique.

En mars 2019, une série de tables rondes au sénat ont été organisées pour mieux comprendre cette pathologie.

## A. RAPPEL DES FAITS :

La 16<sup>ème</sup> conférence de consensus de 2006 constitue les premières recommandations Française pour la maladie de Lyme. Elle est dirigée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) avec le concours des autres sociétés savantes concernées, et a défini les « démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives » dans la lutte contre la borréliose de Lyme. [49]

En juillet 2012, la Direction Générale de la Santé (DGS) avait sollicité le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) afin d'établir un bilan des connaissances sur l'épidémiologie, les réactifs et les traitements de la borréliose de Lyme. [50]

En réponse à cette saisine le HCSP a publié un rapport daté du 28 mars 2014. En résumé, ce rapport appelle [51] :

- à développer des tests fiables
- à développer les connaissances sur les co-infections
- à évaluer les traitements, y compris en cas de sérologie négative
- à développer la recherche
- à mieux cibler et adapter les campagnes de prévention
- à professionnaliser les associations de patients (démarche de démocratie sanitaire)
- à étudier les croyances et les attitudes du corps médical

Ce rapport introduit la notion de sémiologie polymorphe persistante après morsure de tique, avec pour définition « ce syndrome correspond à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention) alléguées au décours d'une infection préalable à *Borrelia burgdorferi* documentée sur le plan biologique et correctement traitée ».

Pour ce rapport, l'ANSM avait établi un état des lieux des réactifs en relevant les données fournies par les fabricants dans les notices. Sur la base de cet état des lieux, le rapport du HCSP notait des insuffisances dans les informations mentionnées sur les notices et dans les données d'évaluation des performances des réactifs indiquées par les fabricants sur ces notices. Ainsi en mars 2015, la DGS a saisi l'ANSM afin qu'elle poursuive le travail sur les informations et les données de performance fournies par les industriels. [50]

L'ANSM a établi le rapport du contrôle du marché des notices des réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme en novembre 2016 et l'a publié sur son site internet, faisant apparaître que le nombre de réactifs satisfaisant aux recommandations mentionnées en termes de sensibilité et de spécificité est de 13/33 pour les réactifs de dépistage et de 9/13 pour les réactifs de confirmation.

L'absence de commercialisation ou de contrôle de qualité inter-laboratoire des autres tests, notamment ceux étudiant la réponse cellulaire T, rend tout avis impossible concernant leur utilisation en routine pour le diagnostic de la maladie de Lyme. [50]

A l'occasion de ce rapport, l'ANSM avait demandé aux fabricants d'améliorer les informations contenues dans les notices et/ou de fournir des évaluations de performances complémentaires. Elle avait également émis des recommandations destinées aux fabricants pour qu'ils optimisent les informations contenues dans les notices et les évaluations des performances des réactifs. Le nouveau rapport, en date de septembre 2018, intègre les informations contenues dans les notices mises à jour et /ou les évaluations de performances complémentaires fournies par les fabricants. De nouveaux réactifs ont été recensés et ajoutés à ce rapport :

- 33/36 des réactifs ELISA ou équivalents sont conformes ;
- 16/16 des réactifs par immunoempreinte, c'est-à-dire la totalité, sont conformes ;

(En termes de notices et d'évaluation de performances de sensibilité et de spécificité).

- Le test rapide à usage professionnel présente des incomplétudes au niveau des évaluations de performances.
- L'autotest est conforme en termes de performances mais se limite à la détection des IgM.

En 2015, la Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques (FFMVT) fut créée. Elle regroupe 3 associations de malades (France Lyme, Lympact, et le Relais de Lyme), des médecins et des chercheurs (Raouf GHOZZI : Président, Christian PERRONNE : Vice-Président, Hugues GASCAN : Secrétaire, Thierry Medynski : Trésorier, Yves MALTHIÈRY : Trésorier-adjoint).

En septembre 2016, le plan national de lutte contre la maladie de Lyme et des maladies transmissibles par les tiques fut lancé par la ministre des affaires sociales et de la santé, Marisol Touraine [49]. Articulé autour de cinq axes stratégiques et de quinze actions, ce plan est supposé mobiliser l'ensemble des parties prenantes dans l'amélioration de la prévention et de la prise en charge de ces maladies. La réactualisation du protocole de 2006 sous l'égide de la Haute Autorité de santé (HAS) s'inscrit dans l'axe stratégique 3 de ce plan et a pour objectif l'établissement d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) destiné à limiter l'errance diagnostique et thérapeutique à laquelle se trouvent confrontés nombre de patients.

La HAS a ainsi mis en place, début 2017, un groupe de travail pluridisciplinaire associant des représentants de l'ensemble des sociétés savantes et des associations de patients. Des désaccords entre la SPILF et la HAS se font ressentir pour l'élaboration de ce PNDS. Le PNDS est reconverti en « recommandation de bonne pratique pour les maladies transmissibles par les tiques » publiée en juin 2018 par la HAS seule. Ces textes prévoient une actualisation périodique.

Mais ces recommandations n'ont pas été endossées par les sociétés savantes ayant participé au groupe de travail. Dès sa publication, sa validité a été attaquée de front par plusieurs sociétés savantes, au premier rang desquelles la SPILF (en rédigeant un communiqué de presse le 19 juillet 2018) et l'Académie nationale de médecine (en rédigeant un communiqué de presse le 2 juillet 2018). Les divisions affichées au sein de la communauté médicale et scientifique ont eu pour effet de désorienter encore plus les patients. Dans le même temps, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), équivalent britannique de la HAS, a publié en avril 2018 ses recommandations sur la prise en charge et les a réactualisées en octobre 2018, sans susciter le même climat de défiance

En septembre 2018, la direction générale de la santé (DGS) du ministère a quant à elle chargé ces mêmes sociétés savantes - et elles seules - d'élaborer de nouvelles recommandations pratiques alors même que la HAS indiquait qu'elle ne remettrait pas en cause les siennes.

Dans ce contexte, la commission des affaires sociales du Sénat a décidé d'organiser en mars 2019, quatre tables rondes afin de donner la possibilité de s'exprimer à l'ensemble des parties prenantes et sensibilités qui ont participé au groupe de travail de la HAS.

Ces quatre tables se sont attachées à couvrir les principaux enjeux associés à la prévention et à la prise en charge de la borréliose de Lyme [13] :

- la première a tenté de poser un cadrage épidémiologique et biologique de la maladie, en examinant les facteurs de développement de la population de tiques hôtes (*Ixodes ricinus*), les difficultés du recensement des piqûres de tiques et des cas de maladies vectorielles et les mécanismes de transmission des agents pathogènes de la borréliose, pour lesquels des incertitudes persistent ;

- la deuxième a porté sur les outils d'aide au diagnostic, en mettant en évidence l'indispensable complémentarité entre l'analyse du tableau clinique du patient et les tests sérologiques ;

- la troisième a mis en lumière les fortes dissensions qui demeurent autour de la stratégie thérapeutique, les débats se cristallisant sur la prise en charge de symptômes persistants après possible exposition à une piqûre de tique et dont les causes restent non expliquées, et sur la notion afférente de «symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique » proposée par la recommandation de la HAS ;

- la quatrième a fait le point sur les enseignements tirés de ces rencontres avec les représentants des autorités sanitaires et a bénéficié d'un éclairage britannique, par la voix du professeur Saul Faust, immunologiste pédiatrique et infectiologue à l'université de Southampton, président du comité d'élaboration des recommandations du NICE sur la maladie de Lyme au Royaume-Uni.

En mai 2019, sont publiées les « recommandations des sociétés savantes française ». Elles affirment la fiabilité des tests. [52]

A la controverse médicale s'ajoute désormais une potentielle pluralité de recommandations des autorités sanitaires qui n'est pas de nature à clarifier le dossier.

5 centres de référence pour la prise en charge des maladies vectorielles à tiques (CRMVT) prévus dans le plan national ont été désignés : le CHU de Clermont-Ferrand associé au CHU de St Etienne, le CHU de Marseille, le CHU de Rennes, le CHU de Strasbourg associé au CHU de Nancy, le Groupe hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges associé au CHU de Créteil.

Ces établissements d'expertise, de prise en charge de recours et de coordination, devront travailler en synergie entre eux ainsi qu'avec tous les centres de compétences hospitalières de la zone, en cours d'identification par les Agences Régionales de Santé, pour mettre en œuvre la nouvelle organisation des soins. Ils s'engageront à respecter les recommandations nationales, accorderont une large place à la démocratie sanitaire pour prendre en compte les attentes des patients et des associations et développeront des projets de recherche clinique, en lien avec les structures de recherche. [4]

La recherche apparaît comme l'unique moyen de mettre fin à ces controverses. En effet, cela permettrait de faire avancer le débat, par une meilleure connaissance de la physiopathologie, des mécanismes immunologiques, de l'éventuelle persistance de *Borrelia* chez l'homme après traitement antibiotique prolongé, et l'implication d'autres agents pathogènes dans le SPPT.

L'objectivation du caractère chronique de la maladie de Lyme est au cœur de la problématique et semble aujourd'hui cruciale, notamment en raison de la progression de cette question dans de nombreuses sphères (autorités de santé, Parlement européen, États-Unis...) et des tensions engendrées par les positions de principe, trop rigides. [53]

Le Parlement européen, par sa résolution du 15 novembre 2018 sur la maladie de Lyme, a déterminé que la borréliose de Lyme était un problème sanitaire d'ampleur européenne.

Dans un délai de six mois à compter de la promulgation de la présente loi, le Gouvernement présente au Parlement un rapport qui, en liaison avec des programmes similaires à l'étranger, permet de :

- définir précisément ce qu'est la forme sévère ou chronique de chaque maladie vectorielle à tiques ;
  - conduire des études randomisées de traitement de plus de 4 mois afin d'évaluer les bénéfices d'un traitement prolongé antibiotique, antiparasitaire et/ou anti-inflammatoire
  - disposer de tests biologiques fiables de dépistage (non sérologiques) ;
  - comprendre les interactions entre les co-infections transmises par les tiques ;
  - comprendre les interactions avec d'autres infections non transmises par les tiques ;
  - comprendre le comportement du système immunitaire en réactions aux co-infections ;
  - clarifier et quantifier les risques de contamination in utero, par le sang et par le sexe ;
  - explorer des voies thérapeutiques nouvelles non uniquement basées sur des antibiotiques.
- [53]

## B. LA BACTERIE FAIT DEBAT:

### 1. Professeur Alain Trautmann :

Biologiste, Directeur du département Immunologie et hématologie de l'Institut Cochin et au CNRS, président du fonds de recherche « BioTique » de la FFMVT.

« Les médecins ont des avis opposés sur cette pathologie. La population est inquiète et une controverse s'est installée, principalement pour deux motifs : biologique et humain. En effet, la bactérie *Borrelia* est complexe et son intrusion dans l'organisme entraîne une maladie difficile à traiter. En outre, à la division des médecins sur le traitement à apporter à cette maladie, s'ajoutent les fausses informations propagées par certains. La complexité de *Borrelia* résulte de ses différentes formes : elle peut prendre une forme spirochète et atteindre une taille de plusieurs centaines de microns, ce qui en fait une bactérie d'une taille importante. Cette bactérie, comme toute bactérie, peut entrer en forme dormante afin de résister aux agressions, comme les traitements antibiotiques. Cette forme dormante n'est pas reconnue de la même manière par l'organisme que la forme spirochète et n'induit pas la production, par l'organisme, d'anticorps spécifiques. La bactérie *Borrelia* n'est pas éliminée au terme d'un traitement antibiotique d'un mois, comme il a été démontré chez la souris, le singe et le chien. En réalité, le traitement de certaines maladies bactériennes implique des traitements prolongés, à l'instar de celui de la tuberculose qui exige la prise de sept antibiotiques en cocktail durant une période allant de huit mois à deux ans. Faut-il pour autant donner des antibiotiques à tout va ? Certainement, pas ! Les antibiotiques sont toxiques et s'attaquent à notre microbiote intestinal, certains patients atteints de la tuberculose pouvant décéder à la suite de leur traitement. Cependant, lorsqu'une personne souffre d'une maladie infectieuse grave, leur prescription s'impose ! Par ailleurs, la bactérie *Borrelia* ne se trouve pas, de manière pérenne, dans le sang puisqu'elle s'ingère très vite dans les tissus conjonctifs et cartilagineux. Cette présence complique, de manière objective, les tests de dépistage. En outre, cette bactérie perturbe profondément le fonctionnement du système immunitaire de la souris et il y a tout lieu de croire que c'est le cas chez l'homme. » [13]

### 2. Professeur Yves Hansmann :

Spécialiste des pathologies infectieuses et tropicales au CHU de Strasbourg.

« Les *Borrelia* n'appartenant pas au groupe des fièvres récurrentes ont été mises en évidence plus récemment et renommées *Borrelia*. Cela vient probablement du fait qu'elles sont moins expressives dans les maladies qu'elles provoquent : leur présence est plus discrète dans notre organisme, et les maladies qu'elles provoquent évoluent parfois pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, en l'absence de traitement. » [55]

« [...] Quant à la présence d'un biofilm, elle a été prouvée in vitro, non chez les patients mais en laboratoire. Or beaucoup de bactéries ont des comportements différents en laboratoire et dans les êtres vivants parce que les conditions ne sont pas les mêmes. » [13]



## C. LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE CRITIQUE:

### 1. Docteur Hugues Gascan :

Immunologiste, directeur de recherche au CNRS.

« Il y a deux grands types de tests ELISA. Les premiers, apparus, dans les années 1950, s'inscrivaient dans une perspective probabiliste induite par l'application en épidémiologie des statistiques bayésiennes. Ils permettent ainsi de définir une probabilité d'être malade. Encore faut-il que l'agent pathogène soit à la fois virulent et unique ! Ces ELISA ne sont cependant pas calibrés, faute d'un étalonnage. Depuis les années 80, il est possible de mesurer les molécules et ainsi de les quantifier à l'aune d'unités reconnues à l'échelle internationale. Les ELISA ne disposent pas de maîtres étalons et répondent à trois catégories : positif, négatif ou douteux. En outre, avec trente-deux marques différentes d'ELISA, il est impossible de comparer ces tests, faute de l'existence d'un standard purifié et ainsi de préciser le seuil au-delà duquel la séropositivité est avérée. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) se contente de fournir des recommandations d'ordre commercial. Mais, rien n'existe sur l'acuité et la sensibilité, pondérale et non statistique.

Les résultats selon les marques des tests ne sont pas uniformes. Imaginez le tollé que provoquerait une telle situation sur le SIDA ! Outre cette absence de standard, l'ensemble des pathogènes n'est couvert par aucun kit ELISA. Enfin, 30 % des personnes ne développent pas d'anticorps lorsque la bactérie pénètre leur organisme. Ainsi, seulement 50 % des cas de borréliose peuvent être détectés par le test ELISA. Les signes cliniques, au niveau de la HAS, prévalent, et non le résultat de la sérologie ELISA. »

« Le test Western Blot devrait être proposé en première ligne. Sa sensibilité peut d'ailleurs être optimisée, grâce à la chimioluminescence qui n'est malheureusement pas présente dans les tests commerciaux actuels. Un test ainsi traité peut s'avérer extrêmement sensible et particulièrement révélateur. » [13]

### 2. Professeur Yves Malthiéry :

Ancien chef de service de biochimie et ancien directeur d'unité Inserm au CHU d'Angers.

« La borréliose peut être contractée avec une autre souche que celle de *Borrelia burgdorferi* qui ne représente que 60 % des cas en Europe. Il faudrait ainsi inclure les autres souches pathogènes de détection dans les tests ELISA. Ainsi, avoir des anticorps ne signifie pas développer une pathologie. Les personnes, dont le résultat ELISA est négatif, tendent à être rejetées du cadre très rigide de la prise en charge de la maladie de Lyme. »

« La médecine évolue en matière de recherche de causes et de traitements. Il y a bien sûr un délai pour les tests, puisque le premier test ELISA ne teste pas l'intrusion de la bactérie de l'organisme, mais la réaction de celui-ci. Il faut ainsi attendre une quinzaine de jours après l'infection primaire pour constater l'apparition d'anticorps. Toute sérologie prématurée risque ainsi d'être fallacieusement interprétée comme négative. En revanche, il est assez difficile d'avoir en mémoire la date de l'infection primaire. C'est la raison pour laquelle il convient de doser deux types d'anticorps présentant une cinétique différente dans la production d'anticorps suite à une infection, afin de déterminer le début de l'infection. Une fois encore, il est certain qu'un tel examen ne doit pas être prématuré.

Au vu du coût social et économique représenté par les cas non diagnostiqués, prescrire un Immuno Blot ou un Western Blot bien construit, voire des types de réaction en chaîne par polymérase (PCR) d'amplification bactérienne, permettant de tester les anticorps sériques sur plusieurs souches bactériennes de *Borrelia* à la suite d'une infection, s'avère modique. Je ne

comprends pas pourquoi un tel test n'est pas pris en charge en cas d'ELISA négatif ! La PCR, sophistiquée en 2005, est devenue routinière. Ce test ne permet de répondre qu'à la question posée. La maladie de Lyme ne peut être diagnostiquée sur un seul test ! Or, on ne fonde pas un diagnostic sur un seul test biologique ! On teste avant tout la réaction de l'organisme et ses particularités qui vont réagir de manière chronique et il est quelque peu illusoire de vouloir identifier l'agent pathogène à l'origine de cette pathologie devenue chronique. On commence seulement à obtenir des études de prédisposition génétique qui permettent de comprendre le comportement parfois abusif de certains systèmes immunitaires qui va donner lieu à certaines pathologies et connaître des problèmes d'auto-immunités, c'est-à-dire sécréter des anticorps qui vont se retourner contre l'organisme. C'est pourquoi, les marges pathologiques de certaines maladies chroniques, comme la maladie de Lyme, et certains processus auto-immunes peuvent s'avérer flous et ne sont pas, pour l'heure, assez étudiés. » [13]

### 3. Professeure Catherine Chirouze :

Infectiologue au CHU de Besançon.

« Les outils actuels pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme me semblent, au contraire de ce qui vient d'être dit, performants, à la condition de les appliquer à bon escient et dans les délais impartis. Si la cinétique d'apparition des anticorps implique la possibilité de sérologie négative, les signes cliniques peuvent nous aider à établir un diagnostic. Par ailleurs, d'autres outils combinés, comme la sérologie et la PCR dont les résultats doivent être analysés avec précaution, permettent d'identifier les autres formes cliniques de *Borrelia*. Tout dépend également de l'endroit du corps où ces outils sont appliqués : selon qu'il s'agit du liquide céphalo-rachidien, du liquide articulaire ou encore de la peau, les performances de ces tests peuvent différer et s'avérer même en-deçà de ceux de la sérologie. A ce panel, il convient d'ajouter la synthèse intrathécale d'anticorps. L'ensemble de ces outils permet ainsi d'obtenir des réponses selon les phases de la maladie. On sait que plus on avance dans le temps de la maladie, plus on est performant dans son identification. Quand bien même la sérologie peut demeurer négative, la continuité de signes durant plusieurs années conduit à élargir le simple spectre de la borréliose de Lyme pour expliquer l'origine de ces symptômes. » [13]

### 4. Professeur Yves Hansmann :

« L'examen des lésions ne permet pas, à lui seul, d'identifier une borréliose de Lyme car cette maladie ne provoque pas des lésions caractéristiques en histologie. Seul un examen bactériologique pour découvrir l'agent infectieux responsable de la maladie permet de poser diagnostic avec certitude. » [13]

### 5. Dr Richard Horowitz [37] :

« Le protocole d'analyses en deux étapes, avec un test ELISA suivi d'un Western Blot, passera à côté de la majorité des cas de maladie de Lyme étant donné la faible sensibilité de ces tests.

Si le Western Blot nous fournit plus d'informations, il a aussi ses limites. Il existe plus de 300 souches de *Borrelia* dans le monde. Les réactions croisées d'une souche à l'autre sont fréquentes, d'où les nombreux faux négatifs. L'intérêt du Western Blot dépend de l'expérience du laboratoire, de la souche (ou des souches) de *Borrelia* à laquelle a été exposé le patient, et de l'identification de certaines bandes qui reflètent l'exposition à *Borrelia burgdorferi*.

Les bandes spécifiques aux *Borrelia* détectent les protéines de surface (Osp) présentes à la surface des micro-organismes qui sont observées dans la maladie de Lyme. Si l'une de ces bandes est présente sur un Western Blot, il y a de fortes chances pour que le patient ait été exposé à *Borrelia burgdorferi*, surtout si la clinique correspond. Si deux bandes spécifiques ou plus sont présentes, les chances augmentent d'autant. Je fais toujours appel à des laboratoires extrêmement qualifiés lorsque je demande un Western Blot, étant donnée la divergence des résultats, semblable à celle rencontrée avec les tests ELISA.

La PCR (amplification en chaîne par polymérase) est un test ADN important pour les patients dont les tests sanguins sont négatifs. Cependant, plusieurs analyses sont souvent nécessaires dans le temps, sur des échantillons de différents tissus (sérum, liquide d'aspiration articulaire, tissu synovial, urine, sang du cordon, placenta et/ou liquide céphalorachidien) et effectuées par un laboratoire fiable. La sensibilité globale de la PCR sur n'importe quel échantillon est d'environ 30 % et sa spécificité est supérieure à 99 % (l'examen est très spécifique de la maladie et il y a très peu de faux positifs). D'après certains chercheurs, de nouveaux tests PCR, plus sensibles, cutanées) sont très décevants. La sensibilité varie de 5 à 71 % maximum pour les prélèvements cutanés, et n'atteint que 40 à 44 % pour les échantillons de sang périphérique. »

## 6. Pr Christian Perronne :

Chef de service en infectiologie à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches.

« Si incroyable cela puisse paraître, la sérologie des tests ELISA a d'ailleurs été calibrée délibérément pour que la maladie de Lyme reste officiellement une maladie rare : elle a été établie sur des personnes en bonne santé (des donneurs de sang), avec un verrouillage fixé a priori, imposant que le test ne dépiste pas plus de 5% de malades dans la population générale. » [56]

« Lorsque la sérologie de Lyme a été développée, aucune méthode fiable n'était disponible pour l'utiliser comme un étalon-or de comparaison. Comme la plupart des signes et symptômes ne sont pas spécifiques, aucun résultat de diagnostic clinique fiable n'avait pu être établi. Le faible rendement de la culture et la difficulté liée à la technique étaient régulièrement un autre obstacle majeur. Une valeur-seuil pratique devait être déterminée de façon arbitraire pour les tests sérologiques sur les donneurs de sang. À la fin des années soixante-dix, quand la Maladie de Lyme a été découverte, elle avait naturellement été pensée comme un phénomène rare et régional. Par conséquent c'est une faible prévalence qui a été définie car les experts craignaient que les sérologies ne produisent trop de faux positifs. Les patients et les populations de contrôle sont mal définis avec une grande variabilité dans les valeurs prédictives positives et négatives d'un test à l'autre. La culture de *B. burgdorferi* ou une détection de son génome par Amplification en Chaîne par Polymérase (PCR) peuvent à l'occasion confirmer le diagnostic clinique chez les patients séronégatifs, mais aucune de ces méthodes n'est suffisamment sensible pour être considérée comme fiable, en particulier dans la pratique de routine. De ce fait, de nombreux patients ayant des signes et des symptômes correspondant à la maladie de Lyme, mais dont les tests sont négatifs, sont écartés du système de soins. » [54]

« Plusieurs facteurs conduisant à la séronégativité ont été identifiés dans les cas confirmés de la Maladie de Lyme : (1) le seuil arbitraire des tests ; (2) la séquestration des anticorps dans des complexes immuns ; (3) la grande variété d'espèces et sous-espèces de *Borrelia* qui coexistent dans différentes parties du monde ; et (4) les co-infections d'autres agents pathogènes qui peuvent être responsables de tout ou partie des symptômes ou qui peuvent modifier la réponse immunitaire. » [54]

## 7. Dr Marc Victor Assous :

Maître de conférence, praticien hospitalier, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel.

Pour la sérologie ELISA, « le seuil est déterminé en additionnant, selon les auteurs, deux ou trois écart-types à la moyenne des densités optiques des témoins. Les recommandations de l'EUCALB sont de tester au moins 100 témoins négatifs de la population normale de la même zone géographique et de vérifier qu'au plus 5% de ces témoins sont positifs au seuil choisi.» [13]

## 8. M. Thierry Sirdey :

Directeur des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro, ANSM.

« Deux opérations de contrôle national ont été menées dans les laboratoires de biologie médicale, elles n'ont pas montré de défaillance des tests. Concrètement, des échantillons sont adressés à l'aveugle aux laboratoires, accompagnés d'un « scénario », un état clinique, ce qui a permis de détecter des problèmes dans l'interprétation des résultats. L'utilisation de ces tests est complexe ; il y a des faux positifs, liés à d'autres pathologies. Autrement dit, les tests en eux-mêmes ne posent pas problème, mais il y a du travail à faire sur l'interprétation des résultats. Pour que celle-ci soit correcte, les biologistes ont besoin de bien connaître d'une part la maladie, d'autre part les limites des tests. Nous avons vérifié la conformité des tests à la directive 98-79. Et nous avons répondu à une question pendante depuis longtemps : les tests vendus en Europe sont-ils bien spécifiques, adaptés pour détecter la *Borrelia* répandue dans nos contrées, qui n'est pas la même qu'aux États-Unis ? C'est à présent vérifié. De même nous avons vérifié que les fabricants avaient évalué la sensibilité de leurs tests aux différents stades de la maladie. Les notices sont à présent en conformité avec les prescriptions européennes, y compris concernant la possibilité d'une recherche soit dans le sang, soit dans le liquide céphalo-rachidien. Nous avons vérifié que les industriels avaient apporté des validations sur toutes ces revendications. Ceux qui n'ont pas voulu réaliser d'études complémentaires ont retiré du marché certains produits - nous aurions pu l'imposer, si cela n'avait pas été le cas. » [13]

## 9. Docteur Viviane Schaller :

Docteur en pharmacie, biologiste. Elle a dirigé le laboratoire d'analyses biologiques Schaller à Strasbourg pendant 25 ans.

« La recherche des *borrelies* dans de nombreux prélèvements de sang périphérique que j'observe entre lame et lamelle me conduit à constater leurs mobilités particulières, leurs formes extrêmement variées, longues, courtes, punctiformes, sinueuses, fines, larges, ramifiées, enkystées ou en colliers de perles. [...] Certains interlocuteurs me font remarquer que l'on peut confondre ces spirochètes avec d'autres bactéries similaires. Il n'en est rien. [...] C'est donc la mobilité de ces *borrelies* qui permet de faire le diagnostic différentiel. [...] De nombreux dossiers seront ainsi traités, permettant de confronter systématiquement les techniques sérologiques ELISA et WB associés à une observation microscopique sur sang périphérique et une confirmation par PRC. La conclusion de ces confrontations permet de mettre en évidence 90% de réponses positives par l'examen direct microscopique, contre un pourcentage bien inférieur de positivité avec les techniques indirectes. »

## D. LA CHRONICITE :

### 1. Professeur Christian Rabaud :

Infectiologue au centre hospitalier universitaire de Nancy et président du groupe de travail de la Haute autorité de santé sur la borréliose de Lyme.

« La découverte de la maladie peut être tardive et la chronicité de la pathologie ne m'apparaît pas aujourd'hui comme une réalité établie. En outre, les patients qui cumulent anticorps et signes cliniques, ne sont pas systématiquement diagnostiqués comme souffrant de la maladie de Lyme. Ces indices n'emportent donc pas la décision du médecin qui peut se retrouver confronté à d'autres décisions thérapeutiques. En effet, une fois en contact avec la maladie, les anticorps persistent, même si le patient peut développer d'autres pathologies intercurrentes qui n'ont strictement rien à voir avec la maladie de Lyme. » [13]

### 2. Docteur Hugues Gascan :

« La composition génétique des individus doit être prise en compte : certaines personnes peuvent se débarrasser d'infections sans antibiotique et ne pas être malades, tandis que d'autres vont sombrer dans la maladie qui peut devenir chronique. Suivant la loterie de la génétique, vous êtes ainsi dans un cas ou dans l'autre, ce qui explique la présence dans certaines familles de patients chroniques et, chez d'autres, de l'absence, parmi des personnes piquées à plusieurs reprises, d'apparition de la maladie. » [13]

### 3. Professeur Yves Hansmann :

« Il est exceptionnel de retrouver la présence de la *Borrelia* après un traitement. Il y a peu de comparaison possible entre l'homme et le singe. De plus, dans les études sur le singe, il n'est pas précisé si les *Borrelia* retrouvées étaient vivantes, ni si elles ont provoqué des symptômes particuliers. De même, on ne sait pas si un lien de cause à effet a été établi entre la présence de la bactérie et des symptômes cliniques. Pour ces raisons, on ne peut pas titrer d'interprétation des données qui ont été publiées. » [13]

« En cas de formes tardives, les symptômes peuvent persister, que le traitement proposé soit court ou long. Cependant, il est important de prévenir les patients que ces symptômes ne sont pas le fait de la persistance de la bactérie. La plupart du temps en effet, celle-ci n'est pas retrouvée après un traitement bien conduit. Il s'agit plutôt d'une atteinte séquellaire liée à des dommages irréversibles provoqués par l'infection à un tissu, dont le fonctionnement est perturbé. Cela signifie aussi qu'un nouveau traitement antibiotique n'aura aucune chance d'améliorer la situation, puisque le but de l'antibiotique n'est pas de restaurer les tissus abimés, mais d'éliminer la bactérie. Dans mon expérience, je n'ai jamais constaté d'évolution péjorative vers des formes handicapantes empêchant les patients de se mobiliser, comme on peut le voir au cours d'autres maladies, comme la sclérose en plaque. En d'autres termes, une fois stabilisée par le traitement antibiotique, la borréliose de Lyme peut continuer à se manifester mais elle ne progresse plus. On ne voit pas de patients finir leur vie sans pouvoir mobiliser leurs membres, à moins que n'interviennent d'autres phénomènes, sans rapport avec la borréliose. [...] quand tel est la cas, d'après mon expérience, le diagnostic de borréliose de Lyme est erroné et doit être rectifié.» [55]

### 3. Professeur Christian Perronne :

« La reconnaissance comme ALD a été évoquée lors de la discussion à la HAS. Elle me semble légitime pour les formes les plus graves. Beaucoup de formes de la maladie sont bénignes : certains patients guérissent tout seuls, d'autres guérissent après trois semaines d'antibiotiques. Mais les incapacités à long terme peuvent être énormes : certaines personnes n'ont pas pu travailler pendant des années, toutefois quand elles retournent au travail, elles sont guéries. » [13]

### 4. Docteur Raouf Ghozzi :

Médecin interniste, infectiologue à l'hôpital de Lannemezan, président de la Fédération française des maladies vectorielles à tiques.

« Sur l'ALD, je me suis rendu à la CNAM, début mars, pour comprendre pourquoi certains protocoles étaient acceptés et d'autres refusés. On est sur du hors liste. Si tous les critères requis sont respectés, le médecin conseil doit accepter l'ALD. Mais, et c'est logique, celle-ci peut être remise en question au bout d'un certain délai, en fonction de l'évolution du patient. » [13]

### 5. M. Saul Faust :

Professeur d'immunologie et de maladies infectieuses à l'université de Southampton, Royaume-Uni.

« Dès le départ, nous avons refusé de débattre des définitions, notamment en ce qui concerne les symptômes chroniques ou tardifs, car personne n'était d'accord sur ce point et c'eût été une perte de temps. Nous avons préféré nous en tenir aux patients symptomatiques et non symptomatiques. Nous ne voulions pas non plus fixer des périodes arbitraires pour qualifier telle ou telle maladie, ce qui nous a permis de dépasser les clivages initiaux. Ainsi, nos recommandations n'ont pas fait référence à la maladie de Lyme chronique ou aux symptômes tardifs. Pourquoi, en effet, s'embarrasser de définitions qui ne font pas l'unanimité ? » [13]

## E. LA SPPT:

### 1. Dominique Le Guludec :

Présidente de la HAS.

« Certaines personnes ayant été potentiellement exposées aux tiques présentent des signes cliniques polymorphes persistants comme des douleurs musculaires, des maux de tête, une fatigue, des troubles cognitifs ; tous ces troubles pouvant être invalidants. En l'état actuel des connaissances, nous ne savons pas si ces signes sont dus à l'existence d'une borréliose de Lyme persistante après traitement ou à d'autres agents pathogènes qui seraient transmis par les tiques, ou même encore d'autres maladies. Or, ces personnes se retrouvent en errance diagnostique, sans prise en charge appropriée, et ont parfois recours à des tests douteux et des traitements inadaptés, non validés et potentiellement à risque d'effets secondaires. Même si les incertitudes scientifiques sont réelles, tous les patients doivent être pris en charge et leur souffrance doit être entendue. La HAS précise dans le SPPT quelle doit être l'attitude diagnostique et thérapeutique à l'égard de ces patients qui subissent ces signes cliniques depuis plus de six mois et plusieurs fois par semaine. Quel que soit le résultat de leur sérologie, la HAS recommande un traitement pour soulager les symptômes, en attendant d'en savoir plus sur la maladie dont souffre le patient et de réaliser un bilan étiologique pour éliminer les pistes de maladies inflammatoires, de pathologies infectieuses ou non infectieuses. Si ce bilan n'aboutit à aucun diagnostic, un traitement antibiotique d'épreuve de 28 jours devra être proposé. Aucune prolongation de traitement antibiotique ne devra être entreprise en dehors de protocoles de recherche encadrés par un centre spécialisé des maladies vectorielles à tiques. Ces centres devront proposer une prise en charge multidisciplinaire et pluriprofessionnelle adaptée aux symptômes de chaque personne et documentée afin de faire avancer les connaissances.

Contrairement à ce que j'ai pu lire, la HAS n'a donc ni affirmé, ni infirmé l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme. Elle a fait part de l'impossibilité de se prononcer en l'état actuel des connaissances et des études. Ce faisant, elle n'a cédé à aucune pression, mais a fait primer la rigueur, l'objectivité et l'intégrité scientifiques sur toute autre considération. Notre priorité est la prise en charge adaptée des usagers. » [13]



# F.LA SYMPTOMATOLOGIE SOMATIQUE

## PERSISTANTE (SSP) [52] :

Extrait des Recommandations des sociétés savantes françaises [52] : certains patients présentent des symptômes persistants polymorphes à l'origine d'un retentissement fonctionnel, attribués à une borréliose de Lyme, une autre infection transmise par les tiques, voir une co-infections. Cette situation regroupe les patients ayant été traités de manière adaptée pour une borréliose de Lyme documentée, mais ne présentant plus de signe objectif d'infection active et ceux, traités ou non traités, consultant pour une borréliose de Lyme supposée mais non confirmée. Les symptômes sont attribués à la borréliose de Lyme par un tiers ou par le patient lui-même. Ces deux types de patients ont été initialement distingués dans les études nord-américaines, mais il paraît logique de les regrouper car ils partagent la même symptomatologie, certains mécanismes physiopathologiques sous-jacents et les principes de prise en charge.

### 1. Approche épidémiologique :

Six études réalisées aux États-Unis, aux Pays-Bas, et en France ont été publiées. Elles portent sur plus de 2000 patients consultant pour une borréliose de Lyme supposée et obtiennent des résultats convergents. Les trois études françaises, les plus récentes, ont inclus plus de 1000 patients, dont seulement 12 % (à Besançon), 13 % (à Paris) et 15 % (à Nancy) présentaient une borréliose de Lyme confirmée ou probable à l'issue des investigations. Jusqu'à 80 % des patients relevaient d'un autre diagnostic, avec potentielle perte de chances du fait d'un retard diagnostique, et jusqu'à 85 % ont reçu une antibiothérapie inutile, parfois très prolongée (plusieurs années). Le parcours patient, pour une borréliose de Lyme supposée, a été bien évalué à Nancy. Au terme de la consultation initiale, 75 % des patients étaient réorientés vers le spécialiste concerné par la pathologie diagnostiquée et 25 % vers une approche plus approfondie justifiant une hospitalisation de jour. Les trois études françaises confirment le large spectre des diagnostics différentiels déjà décrit aux États-Unis dans les années 90, la plupart correspondant à des maladies neurologiques (12–19 %), rhumatologiques (15–43 %), psychiatriques ou psychologiques, telles que le syndrome d'épuisement professionnel (13–25 %), ou systémiques/auto-immunes. La part des diagnostics indéterminés s'élève lorsque le diagnostic de symptomatologie somatique persistante (SSP) n'est pas pris en compte. Ce trouble, reconnu de longue date sous diverses appellations, est caractérisé par :

- des symptômes physiques chroniques et invalidants qui ne peuvent être totalement attribués à une cause lésionnelle
- des symptômes cognitifs et comportementaux spécifiques.

### 2. Approche diagnostique :

#### 1. CONSULTATION INITIALE :

Elle nécessite un interrogatoire minutieux et un examen clinique complet, avec une approche globale tenant compte du contexte, de l'environnement du patient, de son parcours. Il est indispensable de se réserver un temps prolongé pour une première consultation, ou d'en prévoir plusieurs.

L'interrogatoire comprend les temps suivants :

- laisser se dérouler le récit de maladie ayant abouti chez le patient à l'hypothèse qu'il souffre d'une borréliose de Lyme ;
- lister les arguments que retient le patient en faveur d'une borréliose de Lyme ;

- évaluer son degré de conviction de souffrir d'une borréliose de Lyme ;
- rechercher si des hypothèses alternatives ont été évoquées par ses médecins, ses proches ou lui-même et pourquoi il les juge moins plausibles ;
- explorer les symptômes rapportés, leur évolution dans le temps, les facteurs d'aggravation ou de soulagement, et lister par ordre d'importance ceux qui ont le plus d'impact négatif sur la qualité de vie du patient.

L'examen clinique doit être attentif et complet, en particulier rhumatologique, neurologique, dermatologique et psychiatrique. La détresse psychique est notamment explorée, en particulier les symptômes anxieux et dépressifs. Il est indiqué au patient qu'à ce stade, il n'est pas question d'établir un lien de causalité entre les symptômes physiques et psychologiques, qui peuvent constituer aussi bien des causes que des conséquences, voire les deux en raison d'une causalité circulaire. Les cercles vicieux contribuant à la perpétuation des symptômes impliquent des mécanismes cérébraux (sensibilisation centrale, conditionnement psychologique), mais aussi somatiques (déconditionnement physique) et sociaux (organisation du système de soins, rôle des médias, complotisme) qui sont la cible des traitements proposés. En ce qui concerne les examens complémentaires, il faut s'assurer qu'un bilan minimal ait été réalisé. En revanche, il ne faut pas multiplier les investigations biologiques ou radiologiques destinées à éliminer des diagnostics improbables, au risque de découvertes fortuites (incidentalomes), susceptibles d'induire des diagnostics erronés et de renforcer les convictions et inquiétudes du patient. Il ne faut pas rejeter ou délégitimer les investigations réalisées précédemment, car le patient les a investies, au sens affectif comme au sens pécuniaire. Il ne doit pas être tenu a priori responsable ou acteur des controverses dans le monde médical et médiatique. Le bilan est orienté selon les symptômes et l'examen clinique ainsi que les examens déjà réalisés.

## 2. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE :

La présence de fièvre ou d'un syndrome inflammatoire est peu évocatrice du diagnostic de borréliose de Lyme et doit faire rechercher d'autres maladies infectieuses chroniques, mais aussi des maladies de système. De multiples pathologies peuvent être à l'origine de douleurs diffuses. En l'absence de signe objectif, le diagnostic de SSP doit être envisagé. Il est toutefois primordial pour l'alliance thérapeutique que ce diagnostic ne soit pas présenté comme un diagnostic d'élimination, mais bien comme un diagnostic positif, basé sur la mise en évidence de symptômes cognitifs et comportementaux. En d'autres termes, il est souvent inacceptable pour un patient de s'entendre dire « les examens sont normaux, donc cela doit être. . . » et il est préférable d'expliquer que le tableau clinique est très évocateur d'une SSP.

## 3. Approche thérapeutique :

La prise en charge du patient souffrant de maladies rhumatologiques, neurologiques, cardiaques, dermatologiques, inflammatoires et psychiatriques caractérisées relève des spécialistes concernés ou des médecins de la douleur, en concertation avec le médecin traitant. De facto, en générale, la prise en charge d'une SSP repose sur différents éléments :

- indiquer au patient que les symptômes rapportés sont aspécifiques et qu'ils peuvent relever de plusieurs causes ;
- éviter les simplifications abusives et stigmatisantes, susceptibles d'être comprises comme « c'est dans la tête », au profit d'explications plus détaillées et surtout personnalisées, faisant intervenir des causalités circulaires ;
- bien distinguer chez un patient donné les facteurs prédisposant, précipitants et d'entretien, qui font notamment intervenir des conduites d'évitements et des renforceurs sociaux ;

- exposer pourquoi, du point de vue médical, l'hypothèse de la borréliose de Lyme ne peut être retenue autrement que comme un facteur précipitant éventuel en cas d'antécédent de borréliose de Lyme, pour expliquer les symptômes présentés ;

- expliquer l'absence d'intérêt des antibiothérapies prolongées (disparition du facteur déclenchant, aucune preuve d'efficacité dans des études contrôlées de qualité). Pour rester cohérent et crédible, il est recommandé de ne pas proposer de traitement antibiotique pour donner le sentiment d'avoir entendu la demande du patient, et encore moins pour lui montrer que cela ne marchera pas. Si de tels traitements peuvent s'accompagner d'une amélioration, celle-ci est très incomplète et pas différente de celle observée sous placebo. Par ailleurs, ces traitements ne sont pas sans risque et sélectionnent des résistances bactériennes ;

- proposer des explications alternatives personnalisées pour les symptômes. De puissants facteurs de pérennisation à aborder avec le patient sont les relations souvent conflictuelles avec le système de soins, ainsi que les incertitudes angoissantes véhiculées par internet ;

- proposer un diagnostic positif. En l'absence de terminologie consensuelle, le choix du terme sera guidé par sa compatibilité avec les représentations du patient et par l'objectif de mettre un terme à l'errance diagnostique, en s'efforçant d'aboutir à une décision partagée. La terminologie de SSP est proposée au niveau européen. Le terme générique de troubles fonctionnels est également bien accepté. Outre la formulation positive du diagnostic, on augmentera son acceptabilité en indiquant qu'il s'agit de troubles fréquents. On veillera à reconnaître le caractère pénible des symptômes et l'invalidité qu'ils sont susceptibles de générer lorsque le diagnostic n'est pas posé. On insistera aussi sur la possibilité de thérapies diverses, objets de nombreuses recherches. On restera toutefois modeste dans les ambitions thérapeutiques en visant l'atténuation des symptômes et de leur retentissement sur la vie quotidienne. Une résolution complète peut être espérée, en particulier lorsque le trouble est récent ;

- rédiger un courrier détaillé, qui sera adressé au patient et à ses médecins, reprenant les différents points discutés, les arguments pour les causes alternatives aux symptômes, le diagnostic retenu et l'intérêt de limiter les explorations complémentaires ;

- proposer une consultation de suivi pour établir autant que faire se peut une alliance thérapeutique et montrer que l'on est prêt à assumer les choix faits et les décisions prises, et même le risque de s'être trompé

- évoquer, si le patient est réceptif à l'idée de facteurs d'entretien cognitifs et comportementaux, l'intérêt potentiel d'une thérapie cognitive et comportementale, en sachant qu'elle n'est malheureusement pas prise en charge par l'assurance maladie quand elle est assurée par un psychologue clinicien.

## 4. Professeure Catherine Chirouze :

Infectiologue au centre hospitalier universitaire de Besançon.

« Sur le syndrome persistant polymorphe après une éventuelle piqûre de tique (SPPT), qui a été un sujet de longue discussion lors de la définition du PNDS, des symptômes cliniques peu spécifiques peuvent s'avérer, s'ils sont simultanés, révélateurs de la maladie de Lyme. Dans la pratique clinique, ces troubles demeurent très fréquents et peuvent être associés à d'autres pathologies. Le risque est également d'enfermer les patients, qui présentent des troubles symptomatiques invalidants, dans un parcours de soins qui ne leur convient pas. Près de 15 % des patients présentant ces symptômes chroniques sont ainsi diagnostiqués comme souffrant d'une borréliose, dont celle de *Borrelia burgdorferi* est l'une des espèces possibles. Il est tout aussi important d'accompagner les personnes pour lesquelles il n'est pas possible de dresser un diagnostic. À titre personnel, je n'ai pas signé le PNDS, puisque je ne suis pas d'accord avec ce SPPT qui me semble enfermer les patients dans un parcours de soins inadapté à leur problématique. » [13]



## G. LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE EN DEBAT:

### 1. Professeur Alain Trautmann :

« Aux États-Unis, des travaux de recherche ont démontré que la doxycycline est efficace contre la forme spirochète de la bactérie *Borrelia*, mais pas du tout contre sa forme dormante. A l'instar du traitement contre la tuberculose, les deux formes de la maladie impliquent la prescription d'un cocktail d'antibiotiques. Je ne comprends d'ailleurs pas les motifs d'un tel blocage de la recherche en France sur ce sujet ! » [13]

### 2. Docteur Pierre Tattevin :

« La plupart des scientifiques dans le monde considèrent qu'il n'y a pas de preuve du caractère chronique de la maladie de Lyme. Des études de grande qualité, sur des centaines de patients, ont été réalisées pour déterminer si la prise, pendant une longue durée, de différents antibiotiques apportait un bénéfice aux patients, avec les hypothèses de crypto-infection ou d'action sur les bactéries en phase de dormance. Elles montrent que des patients qui conservent des symptômes après un premier traitement n'ont pas d'intérêt à reprendre un traitement antibiotique. Ces études ont inspiré les recommandations dans tous les pays ; ceux qui vont se faire soigner en Allemagne vont dans des cliniques parallèles privées mais les recommandations allemandes sont les mêmes que les chez nous. La consommation massive d'antibiotiques est une catastrophe annoncée : on voit parfois des ordonnances avec six ou sept antibiotiques prescrits pendant plusieurs mois... Le risque en utilisant à tort et à travers les antibiotiques est l'apparition d'antibiorésistances. Il deviendra impossible de traiter les otites des enfants, les infections urinaires, etc. » [13]

### 3. Professeur Saul Faust :

Professeur d'immunologie et de maladies infectieuses à l'université de Southampton, Royaume-Uni.

« On nous a reproché d'avoir recommandé deux cures de trois semaines d'antibiotiques. Il est vrai que pour la plupart des patients, une seule cure de trois semaines n'est pas nécessaire, mais les études ne permettent pas de trancher le débat, d'autant qu'elles reposent sur des situations très différentes. Au sein du Comité, nous avons décidé de préconiser la cure d'antibiotiques la plus longue et la plus forte possible. Cela rassure les patients et deux cures de trois semaines coûtent moins cher au système de santé anglais que si les malades consultent régulièrement leur médecin. Notre approche se veut pragmatique. » [13]

### 4. professeur Y. Hansmann :

« Il existe une étude, publiée en 2016, dont la méthodologie est très rigoureuse. Elle s'intéresse aux manifestations persistantes après une première antibiothérapie de borréliose de Lyme. Dans cette population de patients, l'administration d'antibiotiques pendant une durée de trois mois n'a pas permis de faire mieux que le traitement placebo, y compris quand les antibiotiques sont administrés avec des médicaments ayant une action anti inflammatoire, comme l'hydroxychloroquine. Mieux vaut par conséquent rester très réservé quant à l'indication de ces traitements prolongés. Leurs défenseurs reprochant à ces études de se limiter à trois mois de traitement, mais ces mêmes médecins n'ont jamais pris la peine d'étudier l'efficacité des traitements sur des durées plus longues. On peut donc conclure qu'il n'y a pas, à ce jour, d'arguments pour proposer des traitements prolongés. On peut aussi

conclure que les traitements de trois mois n'ont pas d'intérêt en cas de manifestations persistantes après un premier traitement de borréliose. » [55]

# Partie 4 : Rôle du pharmacien d'officine

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé deux questionnaires, l'un destiné aux professionnels de santé au comptoir des officines et l'autre destiné aux patients. Cette étude a été réalisée dans la région de la côte d'opale.

## A. QUESTIONNAIRE DESTINE A L'EQUIPE OFFICINALE :

### 1. Problématique :

La maladie de Lyme est une maladie aux connaissances incomplètes, aux nombreuses controverses comme nous venons de le voir et est assez récente dans l'enseignement des professionnels de santé.

L'équipe officinale a un rôle d'information crucial pour les patients, tant pour la prévention que pour l'orientation de ceux-ci auprès des différentes spécialités médicales. Ce questionnaire vise à l'analyse des connaissances et des comportements de l'équipe officinale au comptoir face aux questionnements et inquiétudes des patients.

### 2. Méthodologie :

Le questionnaire est à visé des pharmaciens/nes, préparateurs/trices, ou autres faisant partie de l'équipe officinale et présents au comptoir.

Il se compose de 25 questions, dont les 5 premières sur la présentation du profil, puis sur leur sensibilisation de la maladie, leur pratique et comportement face aux demandes des patients, les préventions qu'ils préconisent, leurs connaissances sur le diagnostic, leur esprit critique et les informations qu'ils peuvent se procurer. Le questionnaire a été validé par le Professeur Foligné.

Le questionnaire se présente comme ci-dessous :

1) Êtes-vous :

- Une femme
- Un homme

2) Êtes-vous :

- Pharmacien/ne
- Préparateur/rice
- Autre

3) Quel âge avez-vous ?

- <25 ans
- Entre 25 et 50 ans
- Plus de 50 ans

- 4) Date d'installation ou de pratique ?
- 5) Lieu d'installation
- Rural
  - Semi rural
  - ville
- 6) Etes-vous sensibilisé à la maladie de Lyme ?
- oui
  - non
- 7) Pensez-vous que notre région (Hauts-de-France) est une région à risque ?
- Oui
  - Non
- 8) Combien de patients diagnostiqués voyez-vous, par an, pour cette pathologie ?
- Moins de 5
  - Entre 5 et 10
  - Entre 10 et 20
  - Plus de 20
- 9) Donnez-vous des conseils à vos patients sur ce sujet ?
- oui
  - non, à qui l'adressez-vous ?
    - médecin
    - hôpitaux
    - autre :
- 10) Combien de patients viennent vous voir, par an, pour des questions sur les tiques et leurs pathologies ?
- De 0 à 10
  - De 10 à 20
  - Plus de 20
- 11) Que faites-vous quand un patient vient à la pharmacie avec une piqure de tique ?
- Vous la retirez vous-même
  - Vous envoyez le patient chez un médecin généraliste
  - Vous laissez faire le patient lui-même en lui expliquant comment faire
  - Vous lui proposez un autotest diagnostique
  - Vous signalez la piqure sur l'application « signalement tique »
- 12) Si oui, comment opérez-vous pour retirer une tique ?
- Pince à tique
  - Pince à épiler
  - Utilisation d'un désinfectant, si oui, lequel ? :
  - Ether

- 13) Des études ont montré que seulement au bout d'un certain temps d'attachement, la tique pouvait transmettre la bactérie, à votre avis quel est ce temps ?
- Dès l'attachement à la peau
  - Plus la tique reste attachée, plus le risque de transmission de la bactérie augmente
  - pas de transmission avant 24h d'attachement
- 14) Envoyez-vous le patient vers le médecin généraliste (choix multiple possible) :
- Systématiquement après morsure de tique
  - Si la tique est attachée depuis plus de 12h
  - Si vous n'avez aucune connaissance de la durée d'attachement
  - Si le patient observe l'apparition d'un érythème migrant dans les 2-3 jours après avoir retiré la tique
  - Non, si la tique a été retirée précocement (<12h)
  - Oui' s'il y a plusieurs piqûres de tiques
- 15) Lors de sortie en forêt, conseillez-vous plutôt au patient (choix multiple possible) :
- Le port de vêtements longs, avec les chaussettes par-dessus le pantalon
  - Le port de vêtements de couleurs claires
  - D'éviter les randonnées dans les hautes herbes
  - L'utilisation de répulsif
  - L'utilisation d'huile essentielle de lavande ou citronnelle
  - Au retour, une inspection du corps entier ainsi que celui des animaux
- 16) Pensez-vous qu'une tique qui chez le chien va donner la piroplasmose est la même qui peut nous donner la maladie de Lyme ?
- Oui
  - Non
- 17) Savez-vous où chercher des informations fiables et récentes ?
- Oui, le ou lesquels(s) ?
  - Non
- 18) Pensez-vous que la maladie de Lyme peut être chronique ?
- Oui
  - Non
  - Ne sait pas
- 19) Pensez-vous que la maladie de Lyme devrait :
- Faire partie des ALD
  - Etre une maladie à déclaration obligatoire par le médecin généraliste
  - Ne sait pas
- 20) Pensez-vous que les tests sérologiques de diagnostic sont fiables ?
- Oui
  - non
- 21) Savez-vous à quels moments les tests sérologiques sont recommandés ?

- dès l'apparition d'un érythème migrant
- lors d'érythème migrant à localisation multiple
- lors de signes articulaires, cardiaques ou neurologiques

22) Pensez-vous que l'antibioprophylaxie post-morsure de tique est nécessaire :

- Systématiquement pour tout le monde
- Si la tique est restée attachée plus de 24h
- si la durée d'attachement est inconnue
- S'il y a apparition d'un érythème migrant
- Systématiquement chez la femme enceinte, chez l'enfant ou chez l'immunodéprimé

23) Une prévention est-elle présente dans votre pharmacie ?

- Oui, affiche ou flyers dans la pharmacie
- Oui, mais seulement en période de recrudescence
- Non

24) Pensez-vous être suffisamment informé à propos des tiques et des pathologies qu'elles peuvent engendrer ?

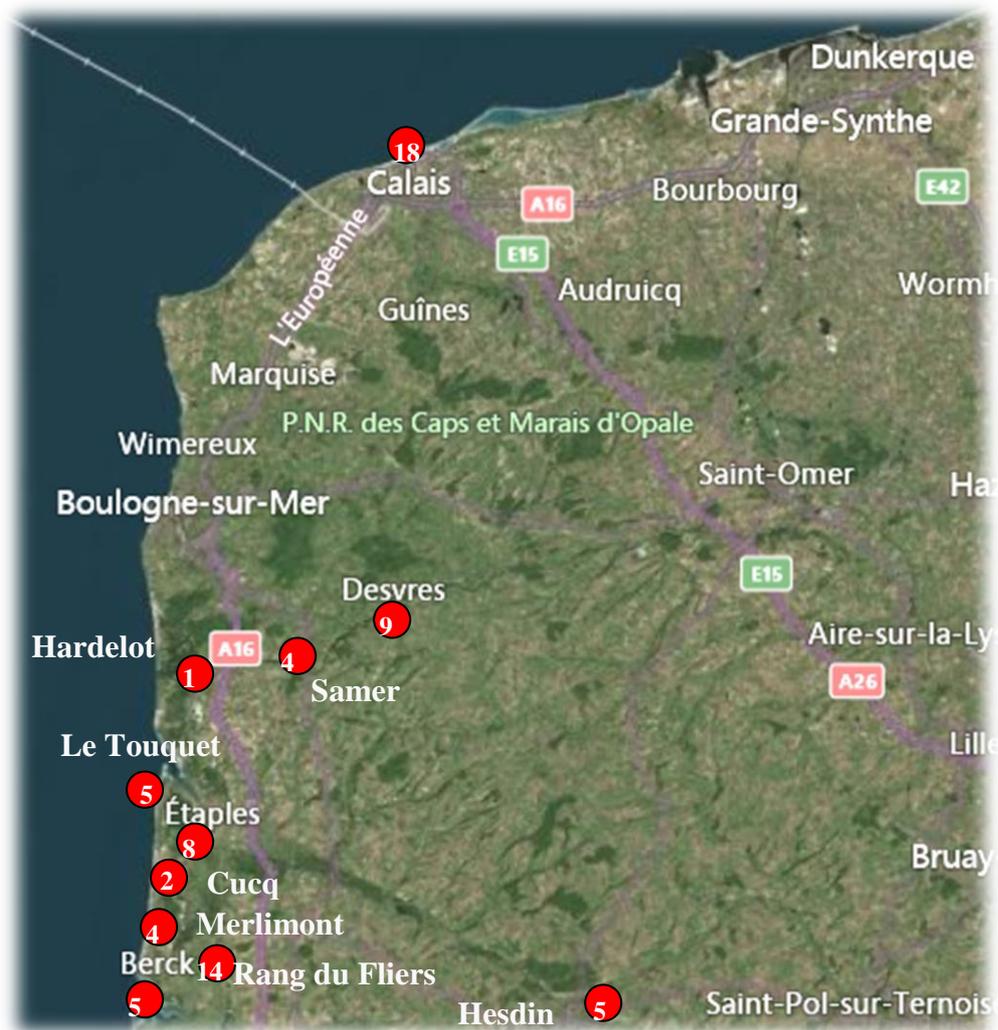
- Oui
- Non

25) Si non, comment aimeriez-vous être plus informé ?

- Médias
- Revues professionnelles
- Formations professionnelles

### 3. Diffusion :

La diffusion s'est faite « en main propre », je suis allée dans les pharmacies de la côte d'opale de Berck (au Sud) à Calais (au nord) jusque Hesdin dans les terres. Ce qui m'a permis de déposer au passage mon Curriculum vitae et par la suite trouver des remplacements à faire. J'ai ainsi récolté 75 questionnaires dont la localisation est représentée sur cette carte



### 4. Traitements des résultats :

A l'aide du logiciel Excel, les réponses ont été reportées sous forme de chiffres de 1 à 6 selon la réponse.

### 5. Résultats :

#### 1. PROFILS :

Parmi les répondants, la majorité (84%) sont des femmes, 45,3% sont des pharmaciens/nes et 49,3% sont des préparateurs/trices avec une majorité âgée entre 25 et 50 ans (69,3%).

La localisation des répondants est majoritairement en ville (46,6%) contre 38,7% en semi rural et 14,7% en rural.

84% sont sensibilisés à la maladie de Lyme et 93,3% pensent que notre région Haut de France est une région à risque.

## 2. PATIENTS DIAGNOSTIQUES :

Pour la majorité, le nombre de patients diagnostiqués vu par an est moins de 5 (74,7%) contre 22,7% entre 5 et 10 par an.

## 3. CONSEILS AUX PATIENTS :

Dans la majorité des cas (77%), des conseils sont prodigués aux patients contre 22,7% envoient plutôt en consultation chez le médecin.

Lorsqu'un patient vient à la pharmacie avec une morsure de tique en présence de la tique, 64% envoient chez le médecin généraliste, 41,3% laissent faire le patient lui-même en lui expliquant la marche à suivre et dans 33,3% des cas le professionnel de santé la retire.

Pour retirer la tique, 100% utilisent une pince à tique et 64,3% utilisent un désinfectant après l'avoir retiré.

L'application « signalement tique » n'est pas utilisée du tout, par méconnaissance peut être.

## 4. TRANSMISSION DE LA MALADIE :

26,7% des répondants pensent que la bactérie est transmise dès qu'il y a un attachement de la tique dans la peau. 77,3% pensent que plus la tique reste attachée, plus le risque de transmission de la bactérie augmente. 14,7% pensent qu'il n'y a pas de transmission avant 24h d'attachement de la tique à la peau.

Dans la majorité des cas, les répondants orientent le patient vers le médecin si celui-ci observe l'apparition d'un érythème migrant dans les 2-3 jours après avoir retiré la tique (76%).

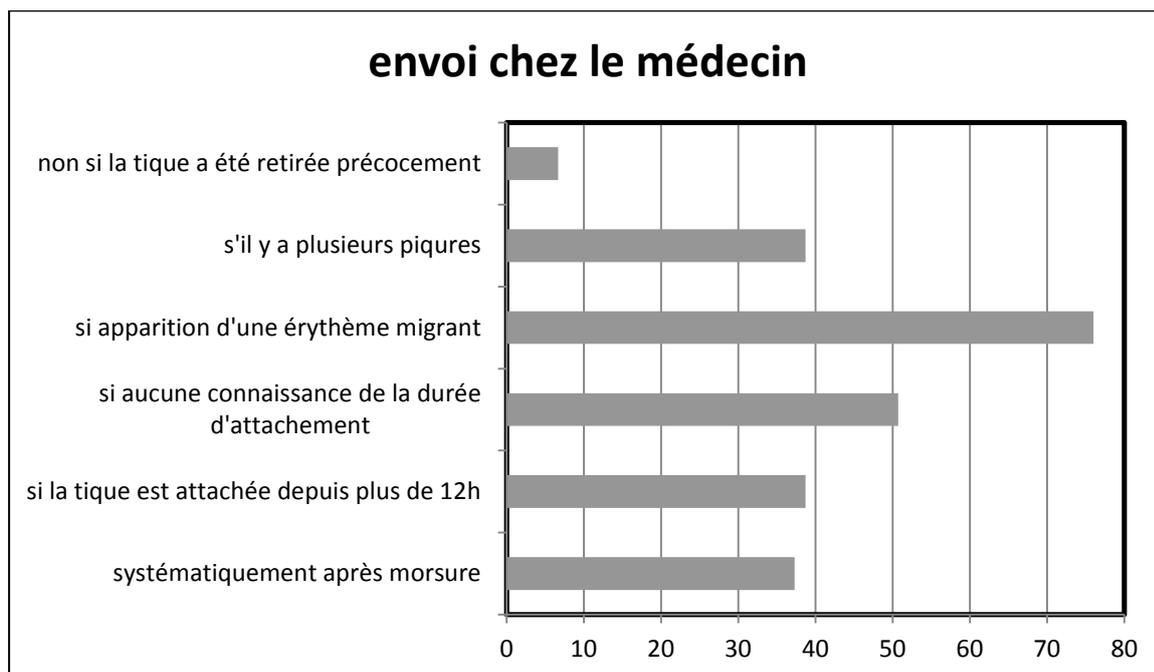
37,3% des répondants orientent le patient systématiquement après une morsure de tique.

38,7% orientent le patient si la tique est attachée depuis plus de 12h.

50,7% des répondants orientent vers le médecin si le patient n'a aucune connaissance de la durée d'attachement.

38,7% orientent vers le médecin s'il y a plusieurs morsures de tiques.

6,7% n'envoient pas chez le médecin si la tique a été retirée précocement.

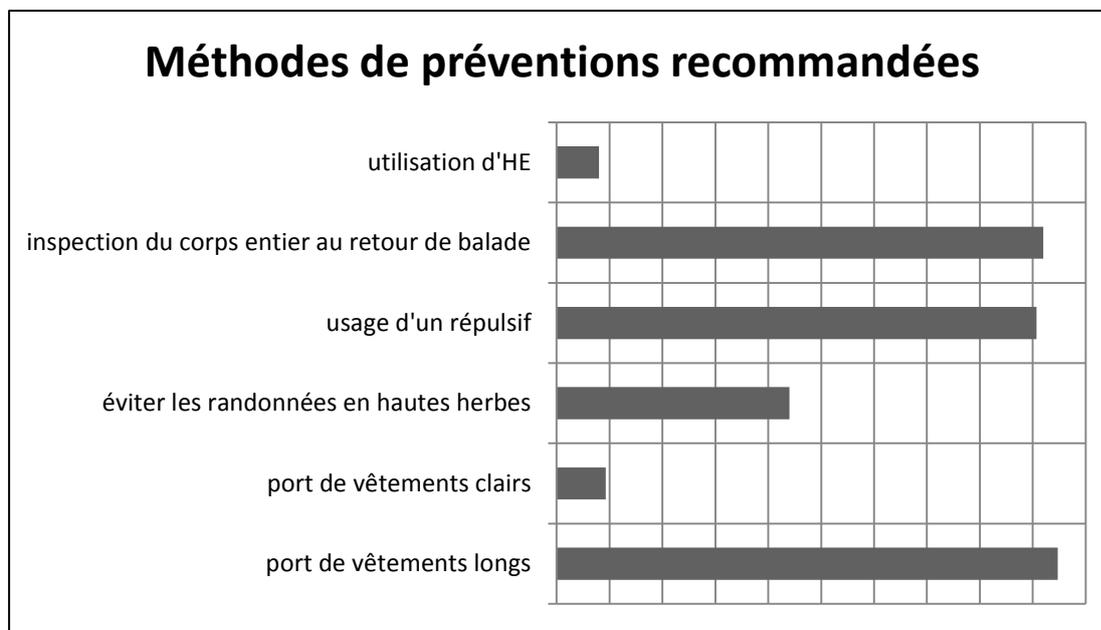


## 5. PREVENTION :

94,7% recommandent le port de vêtements longs, avec les chaussettes par-dessus le pantalon et 9,3% le port de vêtements clairs. 44% préconisent d'éviter les randonnées en hautes herbes.

90,7% conseillent l'utilisation d'un répulsif. 8% conseillent l'utilisation d'huiles essentielles de lavande ou citronnelle.

92% recommande une inspection du corps entier ainsi que celui des animaux au retour de la randonnée.



14,7% affirment qu'il y a une prévention (affiche, flyers) affichée dans leur pharmacie, 36% en affiche mais seulement en période de recrudescence et 48% affirment qu'il n'y en a pas.

## 6. S'INFORMER :

66,7% affirment ne pas savoir où chercher des informations fiables et récentes. Les pharmaciens/nes représentent 40% de ceux-ci.

12% affirment être suffisamment informés alors que 85,3% ne se sentent pas assez informés.

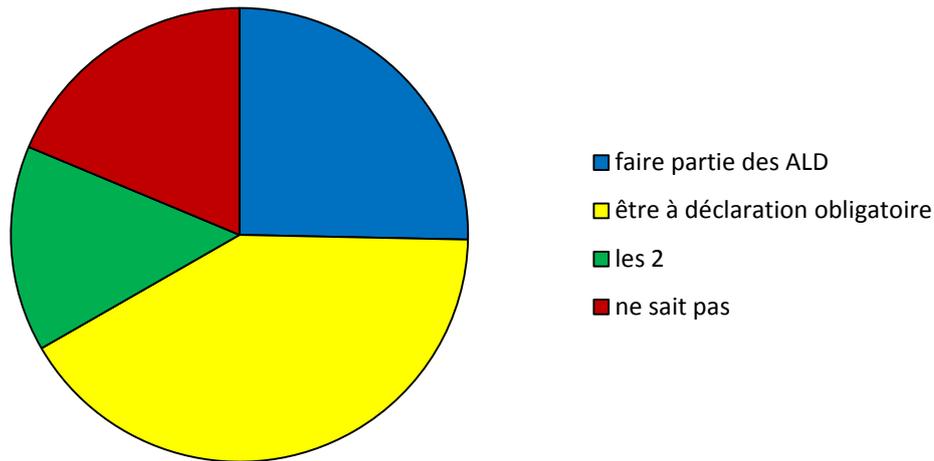
80% aimeraient être plus informés via des formations professionnelles, 42,6% via des revues professionnelles et 24% via les médias.

## 7. ESPRIT CRITIQUE :

80% pensent que la maladie de Lyme peut être chronique (12% ne savent pas).

40% pensent que la maladie de Lyme devrait faire partie des ALD et 56% pensent qu'elle devrait être une maladie à déclaration obligatoire par le médecin généraliste (19% ne savent pas).

## Avis sur la maladie de Lyme



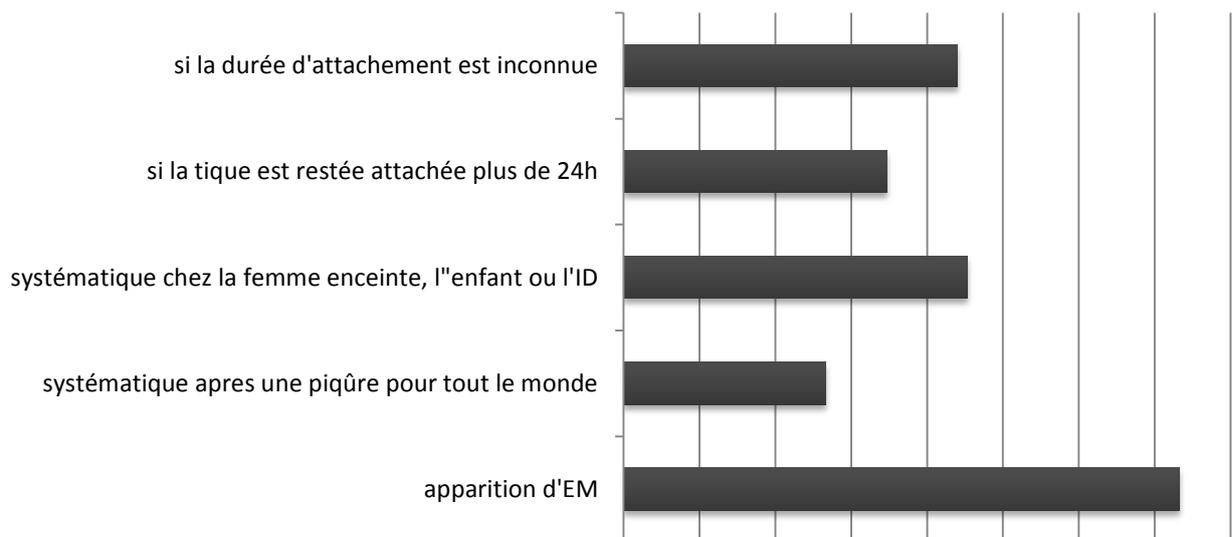
52% pensent que les tests sont fiables contre 44% qui ne le pensent pas.

## 8. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENTS :

66,7% affirment que les tests sérologiques sont recommandés dès l'apparition de l'érythème migrant. 24% affirment que c'est lors qu'il y a un érythème migrant à localisation multiples et 36% lorsqu'il y a des signes articulaire, cardiaques ou neurologiques.

73,3% pensent qu'un traitement antibiotique est nécessaire lors de l'apparition d'un érythème migrant alors que 26,7% pensent que c'est nécessaire systématique après une piqûre de tique pour tout le monde et 45,3% en systématique pour la femme enceinte, l'enfant ou l'immunodéprimé. 34,7% pensent qu'il est nécessaire si la tique est restée attachée plus de 24h et 44% pensent qu'il est nécessaire si la durée d'attachement est inconnue.

## ATB nécessaire



## 6. Interprétations :

La région Haut de France est perçue par ses habitants comme une région à risque et la majorité des professionnels de santé de l'équipe officinale est sensibilisée à cette maladie.

Ces professionnels n'hésitent pas, dans la majorité des cas, à prodiguer des conseils aux patients, ce qui est notre rôle primordial. Mais lorsqu'un patient s'est fait mordre par une tique, la plupart des professionnels de l'officine envoient chez le médecin pour la retirer. Pour ceux qui la retirent la bonne méthode est utilisée : la pince à tique et le désinfectant.

La prévention est également un des rôles cruciaux pour l'équipe officinale, le port de vêtements longs est bien prodigué ainsi que l'utilisation d'un répulsif. Le port de vêtements clairs est trop oublié et également la recommandation de ne pas marcher dans les hautes herbes. Dans la majorité des cas (48%) une prévention type affiche ou flyers n'est pas présente. L'application « signalement tique » n'est pas utilisée donc n'est surement pas connue.

Des études ont montrées que la tique ne transmet pas la bactérie dès l'attachement mais après un certain laps de temps (au moins 12H), dans la majorité des cas les répondant pensent vraie en disant que plus la tique reste attachée plus le risque de transmission augmente.

Le rôle du professionnel officinal est également de ne pas affoler le patient et de l'orienter au bon moment vers le médecin. Ce questionnaire révèle que l'équipe officinale oriente majoritairement vers le médecin lors d'apparition de l'érythème migrant et également si la durée de l'attachement de la tique est inconnue. Ceci me paraît cohérent.

Pour mettre à jour ses connaissances, le professionnel officinal doit savoir où trouver les informations récentes et fiables, ce qui n'est pas le cas pour la majorité (66,7%) des répondants. Parmi ces 66,7%, 40% sont des pharmaciens/nes.

Ce questionnaire le montre bien, les répondant pensent en majorité (66,7%) que les tests sérologiques sont recommandés dès l'apparition d'un érythème migrant alors que d'après les dernières recommandations de la HAS, les tests ne sont pas recommandés à ce stade là, mais seulement à partir de signes articulaires, cardiaques ou neurologiques.

Le traitement antibiotique est recommandé lorsqu'un érythème migrant apparaît, ceci est pensé par la majorité des répondants mais encore trop pensent qu'il faut en donner si la durée d'attachement est inconnue et en systématique chez les femmes enceintes, enfants et immunodéprimés.

Globalement, les répondants ne se sentent pas suffisamment informés sur les tiques et les pathologies qu'elles peuvent engendrer et aimeraient en savoir plus via des formations professionnelles.



## B. QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTS :

### 1. Problématique :

La maladie est un sujet d'actualité mais comment est-elle perçue par les patients, est-elle vraiment connue ?

### 2. Méthodologie :

Le questionnaire se compose de 16 questions dont une en liberté d'expression. Les 3 premières caractérisent le profil du répondeur, puis ensuite elles reposent sur la perception de la maladie et les connaissances.

Le questionnaire diffusé est le suivant :

1) Êtes-vous :

- Une femme
- Un homme

2) Quel âge avez-vous ?

- <25 ans
- Entre 25 et 50 ans
- Plus de 50 ans

3) Lieu de résidence :

- Rural
- Semi rural
- ville

4) Etes-vous sensibilisé à la maladie de Lyme ?

- oui
- non

5) Connaissez-vous des gens atteints de cette maladie ?

- oui
- non

6) Pensez-vous habiter dans une région à risque ?

- oui
- non

7) Savez-vous comment se transmet la maladie de Lyme ?

- Oui
- Non

8) Avez-vous déjà été piqué par une tique ?

- oui
- non

9) En cas de piqure de tique, vers qui vous dirigez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- médecin
- pharmacien
- hôpital
- aucun

10) En cas de piqure de tique, vous la retirez vous-même ?

- Oui,
  - comment ?
    - avec une pince à épiler
    - Avec une pince à tique
  - Vous utilisez :
    - un désinfectant
    - De l'éther

Non

11) Connaissez-vous l'application : « Signalement tique » ?

- Oui
- Non

12) Avez-vous déjà consulté un professionnel de santé pour une piqure de tique ?

- Oui
- Non

13) Pensez-vous être suffisamment informé sur cette maladie ?

- oui
- non

14) Si non, comment aimeriez-vous être plus informé ? (plusieurs réponses possibles)

- Médias
- Pharmacien
- Médecin
- Réseaux sociaux

15) Seriez-vous intéressé par le vaccin, s'il en existait un ?

- Oui
- Non

16) Sur ce sujet, quel est la principale question que vous vous posez ?

### 3. Diffusion :

Ils ont été diffusés de deux manières différentes : la première manière, par mes soins, dans les officines où j'ai travaillé, au comptoir, pendant que je préparais l'ordonnance du patient qui répondait. Et la deuxième, par un médecin généraliste qui les distribuait à ses patients dans la salle d'attente. 74 questionnaires ont ainsi été récoltés.

## 4. Traitements des résultats :

A l'aide du logiciel Excel, les réponses ont été reportées sous forme de chiffres de 1 à 4 selon la réponse.

## 5. Résultats :

### 1. PROFILS :

La majorité Des répondants sont des femmes (68,9%). L'âge des répondants est pour la majorité plus de 50 ans (48,6%). La localisation des répondants est majoritairement en ville (66,2%).

### 2. PERCEPTION :

55,4% déclarent ne pas être sensibilisés à la maladie de Lyme.

24,3% des répondants connaissent une personne atteinte.

La majorité des répondants (51,3%) pensent habiter dans une région (haut de France) à risque.

75,7% des répondants ne se sentent pas suffisamment informés sur cette maladie.

12,1% des répondants ont déjà consulté un professionnel de santé pour une piqûre de tique.

### 3. EXPERIENCES ET CONNAISSANCES :

La majorité des répondants (64,9%) déclarent savoir comment se transmet la maladie.

83,8% déclarent n'avoir jamais été piqué par une tique.

En cas de piqûre de tique, la majorité (73%) se dirige vers le médecin, 24,3% se dirigent vers le pharmacien, 14,8% vers l'hôpital et 6,8% vers aucun de ces 3.

68,9% des répondants déclarent qu'en cas de piqûre, ils la retirent eux même. Parmi ceux-là, 36,5% utilisent une pince à épiler et 63,5% utilisent une pince à tique. Dans 74,5% des cas un désinfectant est utilisé, et dans 21,6% des cas l'éther est utilisé.

85,1% des répondants déclarent ne pas connaître l'application « signalement tique ».

Pour la majorité des répondants, ils aimeraient être informés par le médecin (43,2%) puis par les médias (41,9%), puis par les pharmaciens (27%) et enfin par les réseaux sociaux pour 27,7% des répondants.

Pour la majorité (80,8%), les répondants seraient intéressés par le vaccin s'il en existait un.

### 4. EXPRESSION LIBRE :

Le but de cette question était de savoir quelles questions se posaient les patients au sujet de la maladie de Lyme.

La principale question qui revient est sur la gravité de la maladie : « cette maladie est-elle mortelle ? Soignable ? » « Est ce que ça peut être très grave pour l'Homme ? ».

Ensuite sur la piqûre de tique : « comment faire la différence entre une piqûre de tique et une autre piqûre ? » « Comment retirer la tique ? »

Sur la prévention : « existe-t-il un spray à diffuser sur les vêtements ou existe-t-il une pommade ou crème pour la peau qui éviteraient que les tiques ne s'approche de la personne lors des balades dans la nature ? »

Sur la transmission : « la maladie de Lyme peut-elle infecter les animaux ? » « Transmission de la maladie ? (forêt, remuer les pommes de pin ...) ? »

Le dépistage : « Où en est-on sur la fiabilité du test de dépistage ? » « Va-t-on régler un jour le sort du test inefficace et trompeur ? » « Sur le dépistage de la maladie qui peut se déclarer des années après »

La chronicité : « après avoir été piqué et avoir été soigné, n'y a-t-il plus de séquelles au bout de quelques années ? » « Effets secondaires de la maladie ? »

Sur les traitements : « Quels traitements ? »

Sur le vaccin : « y aura-t-il un jour un vaccin contre cette maladie et pourquoi y a-t-il de plus en plus de tiques ? »

## 6. Interprétations :

Plus de la moitié des répondants déclarent ne pas être sensibilisé par cette maladie, ce qui peut être mis en relation soit avec le fait qu'ils ne pensent pas habiter dans une région à risque, soit qu'ils ne connaissent pas de personnes atteintes ou soit qu'ils n'aient jamais été piqué par une tique. Ce qui peut s'expliquer par le fait que 66,2% des répondants habitent en ville (où les tiques sont moins présentes).

On constate que le médecin a un rôle primordial, en effet, c'est vers eux que se dirigent majoritairement les personnes piquées et c'est eux la source première d'information dès que les personnes en ont besoin.

Le professionnel de santé à l'officine est également essentiel. Il est aussi sollicité lorsqu'un patient vient pour une piqûre de tique (comment bien la retirer) mais également pour des demandes d'informations sur la maladie, sur la prévention et l'orientation vers le médecin quand cela est nécessaire. Il a également un rôle sur l'écologie des tiques en proposant aux personnes de signaler une piqûre que ce soit sur un animal ou sur un humain via l'application « signalement tique ».

## 7. Comparaison avec l'étude du BEH :

En juin 2019, la santé publique publie un article intitulé : « Pratique de prévention et connaissance de la borréliose de Lyme : baromètre santé 2016 ». Le Baromètre est une enquête aléatoire réalisée par téléphone entre janvier et août 2016 auprès de 15 216 personnes âgées de 15 à 75 ans résidant en France métropolitaine. [1]

Afin de comparer les résultats entre cette étude et la mienne, j'ai réalisé un tableau :

	BEH	Mon étude
% de personnes qui ont déjà été piqué	25%	16.2% (100-83.8)
% de personnes qui se sentent exposés	22%	51.3%
% de personnes se sentant bien informés	28%	24.3% (100-75.7)

On constate que les résultats sont similaires entre les deux études mais ce n'est pas le cas pour le pourcentage de personnes se sentant exposés à la maladie de Lyme. En effet, l'étude du BEH a été réalisée en France métropolitaine, alors que l'étude de cette thèse s'est concentrée sur la région du Pas de Calais, plus précisément la Côte d'Opale, une région dont le taux d'incidence est plus élevé que dans d'autres régions de la France comme les régions de l'Ouest qui sont globalement moins à risque (comme le montre l'étude du Réseau Sentinelle sur l'estimation du taux d'incidence annuel moyen de la BL par région, entre 2013-2018, figure 2).



# Conclusion :

La maladie de Lyme n'est pas une maladie récente mais reste une maladie dont les connaissances ne sont pas totales. En effet, le manque de financement pour la réalisation d'études scientifiques en est une des causes. Cela provoque beaucoup de conflits et de désaccords entre les institutions de santé et donc engendre la désorientation des professionnels de santé en ville (médecins et pharmaciens).

Au niveau épidémiologie, je pense que la maladie de Lyme pourrait être mieux appréhendée si la maladie était à déclaration obligatoire, à tous les stades.

En tant que pharmacien d'officine, nous sommes en première ligne pour apporter des réponses aux demandes des patients. Nous avons donc des rôles cruciaux :

En premier, celui de conseiller et rassurer nos patients sur la maladie. Ce questionnaire réalisé dans le cadre de cette thèse révèle que la majorité des professionnels de santé à l'officine (77%) se sentent à l'aise pour conseiller les patients demandeurs.

Deuxièmement, celui de mettre sans cesse nos connaissances à jour et leur fournir des informations fiables et récentes. Mon questionnaire révèle que cela n'est pas le cas, 85.3% ne se sentent pas suffisamment informés et 66.7% déclarent ne pas savoir où chercher des informations fiables et récentes dont 40% sont des pharmaciens/nes. Pour remédier à cette désinformation, des formations professionnelles semblent être nécessaires et attirer la majorité.

Troisièmement, l'orientation du patient au bon moment vers le médecin est également très importante. Dans les résultats de mon questionnaire, on observe que dans la majorité des cas (76%) l'orientation vers le médecin est faite au bon moment.

Dernièrement, la présence d'informations dans l'officine me paraît très importante. Hors dans 48% des cas, les professionnels de santé à l'officine déclarent ne pas mettre d'affiche ni de flyers pour sensibiliser les patients. Pourtant, il existe de nombreux documents accessibles gratuitement et téléchargeables sur les pages internet de différentes institutions Françaises.

Au Québec, la maladie de Lyme est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) depuis 2003. C'est ce qui permet de savoir que le nombre de cas de la maladie de Lyme est en progression depuis quelques années. Là-bas, Le pharmacien ne fait pas que recevoir et valider des ordonnances de médicaments ; il participe à l'initiation, à l'ajustement et à la prescription de médicaments. Si le pharmacien achète, dispense et vend encore des médicaments, il surveille la thérapie médicamenteuse et soigne des patients. En effet, les personnes qui ont été piquées par une tique dans un secteur identifié comme à risque, pourront désormais consulter un pharmacien. Celui-ci évaluera si un traitement préventif doit leur être prescrit pour prévenir la maladie de Lyme. [2]

Pourrions-nous pharmacien d'officine, envisager en France, reproduire ce modèle canadien afin de prévenir et contrôler cette maladie ?



# Bibliographie :

- 1 Santé publique France. (2018). bulletin épidémiologique hebdomadaire : Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques (19-20). Consulté à l'adresse [http://www.chu-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/BEH\\_special\\_Lyme\\_2018\\_19-20.pdf](http://www.chu-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/BEH_special_Lyme_2018_19-20.pdf)
- 2 Maladie de Lyme. (n.d.). CIUSSS MCQ. <https://ciusssmcq.ca/soins-et-services/sante-publique-conseils-sante-mieux-etre/maladies-infectieuses/maladie-de-lyme>
- 3 HAS. (2018). *RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE* : Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266\\_rbp\\_borreliose\\_de\\_lyme\\_cd\\_2018\\_06\\_13\\_\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13__recommandations.pdf)
- 4 Ministère des solidarités et de la santé. Plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques : point d'étape. <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/plan-national-de-prevention-et-de-lutte-contre-la-maladie-de-lyme-et-les-428253>
- 5 Sociétés savantes Françaises. (2019). Borréliose de Lyme et maladies vectorielles à tiques Recommandations des sociétés savantes françaises en 2019. Consulté à l'adresse [http://www.chu-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/Recommandations\\_MVT\\_2019-diaporama-jni.pdf](http://www.chu-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/Recommandations_MVT_2019-diaporama-jni.pdf)
- 6 Haut Conseil de la santé publique. (2014). *BORRELIOSE DE LYME : RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL*. Consulté à l'adresse [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_hcsp\\_borreliose\\_lyme-28-03-2014\\_version\\_revue\\_sept\\_2014.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_hcsp_borreliose_lyme-28-03-2014_version_revue_sept_2014.pdf)
- 7 Guiguen, C., Belaz, S., & Degeilh, B. (2019). Bio-écologie et rôle pathogène des tiques de France métropolitaine. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(513), 24-33. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(19\)30286-2](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(19)30286-2)
- 8 ECDC. (2019, août 30). *Ixodes ricinus* - current known distribution: July 2019. Consulté à l'adresse <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-july-2019>
- 9 HAS. (2018). Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT): Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266\\_rbp\\_borreliose\\_de\\_lyme\\_cd\\_2018\\_06\\_13\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_argumentaire.pdf)
- 10 HAS. (2018). Lyme et maladies transmissibles par les tiques : dépasser les controverses et proposer une solution à chacun. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/presse\\_dp\\_reco\\_lyme.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/presse_dp_reco_lyme.pdf)
- 11 Haut Conseil de la santé publique. (2010). Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir. Consulté à l'adresse [file:///C:/Users/UTILISATEUR/Downloads/hcspr20100129\\_Lyme.pdf](file:///C:/Users/UTILISATEUR/Downloads/hcspr20100129_Lyme.pdf)

- 12 Citique | Citoyen et tiques - un programme de science participative ! (s. d.), consulté à l'adresse <https://www.citique.fr>
- 13 *RAPPORT D'INFORMATION* (2019) : fait au nom de la commission des affaires sociales sur la borréliose de Lyme (453). Élisabeth DOINEAU, E. D. Consulté à l'adresse <http://www.senat.fr/rap/r18-453/r18-4531.pdf>
- 14 *Borrelia*, carte d'identité | Association Lyme Sans Frontières. (s. d.-b). Association Lyme Sans Frontière. <https://www.associationlymesansfrontieres.com/Borrelia-carte-identite/>
- 15 CHRU Strasbourg. (s. d.). La bactérie responsable de la borréliose de Lyme. Consulté à l'adresse [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/bacterie\\_borreliose\\_de\\_Lyme.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/bacterie_borreliose_de_Lyme.pdf)
- 16 CNR. (2018). Rapport annuel d'activité 2018. CNR Borrélia. [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/RA\\_CNR\\_Borrelia\\_2017\\_public.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/RA_CNR_Borrelia_2017_public.pdf)
- 17 Microbe Wiki. (2011). *burgdorferi*. Consulté à l'adresse [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Borrelia\\_burgdorferi\\_NEU2011](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Borrelia_burgdorferi_NEU2011)
- 18 France lyme. Consulté à l'adresse <https://francelyme.fr/site/mediatiques/maladies-et-tiques/Borrelia/>
- 19 Wikipédia. (2019). Borrélia. Consulté à l'adresse [https://fr.wikipedia.org/wiki/Borrelia#cite\\_note-cultureInVitro2007-3](https://fr.wikipedia.org/wiki/Borrelia#cite_note-cultureInVitro2007-3)
- 20 Lyme disease: The Immunological Response to *burgdorferi*. Andrew Gordon Harrison DO - 10.13140/RG.2.1.3839.2561
- 21 Borréliose de Lyme. (s. d.). Santé Publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme/la-maladie>
- 22 Haut Conseil de la santé publique. (2016). AVIS: relatif à la transmission de la borréliose de Lyme. Consulté à l'adresse [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcspace20160219\\_borreliosedelymemodestransmiss.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcspace20160219_borreliosedelymemodestransmiss.pdf)
- 23 Maladie de Lyme et don de sang | Etablissement français du sang. (s. d.). Consulté à l'adresse <https://dondesang.efs.sante.fr/maladie-de-lyme-et-don-de-sang>
- 24 CHRU Strasbourg. (2014). *CLINIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME*. Consulté à l'adresse [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/clinique\\_borreliose\\_de\\_lyme\\_2014.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/clinique_borreliose_de_lyme_2014.pdf)
- 25 SPILF. (2006). 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: borréliose de Lyme, démarche diagnostic, thérapeutique et préventive. Consulté à l'adresse [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long\\_2\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf)

- 26 HAS. (2018). Recommandation de bonne pratique: Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche\\_rbp\\_2\\_borreliose\\_de\\_lyme-v1-180618.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_2_borreliose_de_lyme-v1-180618.pdf)
- 27 Perronne, C. P. (2019). La vérité sur la maladie de Lyme. Présenté à la conférence à Argenton.
- 28 HAS. (2018). Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT). Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche\\_rbp\\_4\\_sppt-v1-180618.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_4_sppt-v1-180618.pdf)
- 29 De Martino, S.-J. (2007). 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, 37(7-8), 496-506. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.01.018>
- 30 VIDAS® Lyme | bioMérieux France. (s. d.). Consulté à l'adresse <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidasr-lyme>
- 31 MYLAN. (s. d.). Autotest Lyme. Consulté à l'adresse <http://www.gamme-mylanmytest.fr/produits/lyme.html>
- 32 Réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (s. d.). <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-Operations-d-evaluations-et-de-contrôle-du-marche/Reactifs-de-serologie-de-la-borreliose-de-lyme>
- 33 Benoît Jaulhac, B. J. (2016). - Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme (7). Consulté à l'adresse <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/09/1325-1336.pdf>
- 34 HAS. (2018). Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT) Méthode Recommandations pour la pratique clinique ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266\\_rbp\\_borreliose\\_de\\_lyme\\_cd\\_2018\\_06\\_13\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_argumentaire.pdf)
- 35 HAS. (2018). Borréliose de Lyme chez l'adulte : examens complémentaires et traitements. Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fs\\_rbp\\_borreliose\\_de\\_lyme\\_adulte-180618-v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fs_rbp_borreliose_de_lyme_adulte-180618-v1.pdf)
- 36 HAS. (2018). Performances des tests diagnostiques actuellement recommandés. Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fs-rbp\\_performances\\_des\\_tests\\_diagnostiques\\_recommandes-190618-v5.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fs-rbp_performances_des_tests_diagnostiques_recommandes-190618-v5.pdf)

- 37 Horowitz, R. H. (s. d.). Questionnaire du Dr Horowitz pour la Maladie de Lyme et le Syndrome Infectieux Multi-Systémique (MISDS). Consulté à l'adresse <http://aqml.ca/wp-content/uploads/2017/05/Questionnaire-Horowitz-.pdf>
- 38 HAS. (2018). Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques : Prévention des maladies vectorielles à tiques (MVT). Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche\\_rbp\\_1\\_prevention\\_des\\_mvt-v1-180618.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_1_prevention_des_mvt-v1-180618.pdf)
- 39 CHRU Strasbourg. (s. d.-e). Prévention de la borréliose de Lyme. Consulté à l'adresse [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/prevention\\_borreliose\\_de\\_Lyme.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/prevention_borreliose_de_Lyme.pdf)
- 40 ANSES. (2018). NOTE d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'efficacité des biocides répulsifs contre les tiques et aux modalités de leur utilisation. Consulté à l'adresse [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/ANSES\\_Repulsifs\\_tiques\\_BIOC2018SA0105.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/ANSES_Repulsifs_tiques_BIOC2018SA0105.pdf)
- 41 INRA. (2017, juillet 24). Lyme : aménager son jardin pour se protéger des piqûres de tiques. Consulté à l'adresse <http://www.jouy.inra.fr/Toutes-les-actualites/Amenager-son-jardin>.
- 42 Les renards, une arme efficace contre la maladie de Lyme ? (2017). Science avenir. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-renards-une-arme-efficace-contre-la-maladie-de-lyme\\_115320](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-renards-une-arme-efficace-contre-la-maladie-de-lyme_115320)
- 43 Dimitri Jacques, D. J. (2019, juillet 9). Alternative santé. Consulté à l'adresse <https://www.alternativesante.fr/lyme/lyme-de-nouveaux-tests-fondes-sur-les-bacteriophages>
- 44 Raffetin, A., Saunier, A., Bouiller, K., Caraux-Paz, P. Eldin, C., Gallien, S., ... Grillon, A. (2019). Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.033>
- 45 Yann-Mickael Dalmat, Y.-M.D. (2019). Feu vert pour un test Lyme. Consulté à l'adresse [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(19\)30280-6](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(19)30280-6)
- 46 La maladie de Lyme - VLA15 - Valneva. (s.d.). Consulté à l'adresse <https://valneva.com/research-development/lyme-disease/?lang=fr>
- 47 LymeSnap - Accueil. (2018, juillet 11). Consulté à l'adresse <https://www6.ara.inra.fr/lyme-combrailles/>
- 48 DAPPEM. (s. d.). Université Clermont Auvergne - Direction de la Recherche et de la Valorisation. <https://drv.uca.fr/ingenierie-br-de-projets/projets-finances/nouveaux-projets/dappem-207906.kjsp>

- 49 Ministère des affaires sociales et de la santé. (2016). Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par la tique. Consulté à l'adresse [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_lyme\\_180117.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_180117.pdf)
- 50 ANSM. (2017). Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de lyme (hors techniques de biologie moléculaire). [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b594d37ead33e78085f5fad0f322790d.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b594d37ead33e78085f5fad0f322790d.pdf)
- 51 Controverse. (s. d.). FFMVT. <https://ffmvt.org/autour-de-lyme/les-mvt/controverse>
- 52 Jaulhac, B., Saunier, A., Caumes, E., Bouiller, K., Gehanno, J. F., Rabaud, C., ... Tattevin, P. (2019). Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(5), 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.05.001>
- 53 Assemblée Nationale. (2019). PROPOSITION DE LOI visant à étudier la reconnaissance de la chronicité de la maladie de Lyme. [http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2258\\_proposition-loi.pdf](http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2258_proposition-loi.pdf)
- 54 Perronne, C. (2014). Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00074>
- 55 Hansmann, Y. (2018). La maladie de Lyme, au-delà de la polémique (French Edition). Solar.
- 56 Perronne, C., & Jacob, O. (2017). La vérité sur la maladie de Lyme (OJ.MEDECINE) (French Edition). French and European Publications Inc.
- 57 Schaller, V., & Horowitz, R. (2015). *Maladie de Lyme : L'épidémie qu'on vous cache (Mensonges et propagande) (French Edition)*. THIERRY SOUCCAR.
- 58 Produits Vétérinaires pour Chien, Chat et Cheval - Vétomalin. (s. d.). Tire tiques biocanina. <https://www.vetomalin.com/>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : Dupont Genevieve ..... INE : 0903048888D.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 21/10/2020 à 18h30 Amphithéâtre ou salle : Curie.....  
jour mois année

**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 : F. LIGNÉ.....

Prénom : Benoit.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : le 14/09/2020  
Signature: 



**Avis du président du jury**

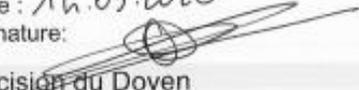
Nom : LABÉ.....

Prénom : Nagali.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 16.09.2020  
Signature: 

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 18/9/2020

Le Doyen

  
B. DÉCAUDIN



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.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom :** Dupont  
**Prénom :** Capucine

**Titre de la thèse :** La borréliose de Lyme : du diagnostic aux traitements, état actuel des connaissances, controverses, perspectives de recherche et rôles du pharmacien d'officine.

**Mots-clés :** Borréliose, maladie de Lyme, tiques, état actuel des connaissances, *Ixodes ricinus*, *Borrelia burgdorferi*, diagnostic, traitements, aromathérapie, phytothérapie, prévention, controverses, recherches, étude sur la côte d'opale, rôles du pharmacien d'officine.

---

**Résumé :**

La borréliose de Lyme, plus communément appelée maladie de Lyme, est de plus en plus médiatisée mais suscite beaucoup de débats car des incertitudes planent encore de la part des scientifiques. En effet, le manque de financement pour la réalisation d'études scientifiques en est la cause. Cela laisse donc place à des avis, controverses diverses sur le diagnostic, les thérapeutiques et la chronicité de la maladie.

En tant que pharmacien d'officine, nous avons des rôles cruciaux ; celui de conseiller, rassurer, sensibiliser nos patients, mettre sans cesse nos connaissances à jour et les orienter au bon moment vers le médecin.

---

**Membres du jury :**

**Présidente :** Mme Chabé Magali, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille en Parasitologie et Biologie animale, Docteur en pharmacie

**Directeur de thèse :** Mr Foligné Benoit, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille de Bactériologie et Virologie

**Assesseur(s) :** Mme Singer Elisabeth, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille en Bactériologie et Virologie

**Membre extérieur :** Mme Lefebvre Julie, Docteur en pharmacie, Berck sur mer.