

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1995



THESE N° 36

**LA MALADIE DE LYME :  
EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT**

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

présentée et soutenue publiquement le : 27 Septembre 1995

par

**Cécile LAVERDANT épouse WETZSTEIN**

née le 12 mai 1969 à Argenton sur Creuse

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur NICOLAS, Professeur émérite

Président

Mademoiselle DARDE, Professeur.....Juge

Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences..... Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur RABY Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

Monsieur DREYFUSS Gilles – Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE

BERNARD Michel

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

LEFORT DES YLOUSES Daniel

PHARMACIE GALENIQUE

MOESCH Christian

HYGIENE

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

PENICAUT Bernard

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

RABY Claude

PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse



*A notre Président de Thèse*

Monsieur NICOLAS, Professeur émérite,  
Service de Bactériologie-Virologie-Parasitologie,

*Vous nous avez fait l'honneur  
d'accepter la présidence de notre thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre  
respectueuse reconnaissance.*

*A notre Directeur de Thèse*

Monsieur le Docteur G. DREYFUSS,  
Maître de Conférences,  
Service de Bactériologie-Virologie-Parasitologie

*Vous nous avez dirigée et conseillée  
tout au long de ce travail.*

*Nous tenons à vous remercier  
pour votre disponibilité et la qualité  
de votre encadrement.*

*Soyez assuré de notre reconnaissance  
et de notre sympathie.*

*A notre Juge*

Mademoiselle le Professeur M.L. DARDE,  
Laboratoire de Parasitologie, CHU de Limoges,

*Nous vous remercions de l'honneur  
que vous nous faites en siégeant dans notre jury.*

A mes parents,  
A ma sœur,  
A Laurent,

*Pour leur soutien et leurs encouragements.*

A mon grand-père,  
A Morgane.



A Christiane et Charles,

*Pour leur aide et leur dévouement.*

A mes amis.

Je tiens à remercier Madame Michelle CHAKER  
pour avoir assuré la dactylographie de cette thèse  
avec compétence et gentillesse.

# PLAN

Introduction

Chapitre 1 : De l'érythème chronique migrant à la borreliose de Lyme

Chapitre 2 : Epidémiologie de la maladie de Lyme

Chapitre 3 : Diagnostic biologique de la maladie de Lyme

Chapitre 4 : Traitements de la maladie de Lyme

Résumé et Conclusion

## INTRODUCTION



## INTRODUCTION

Encore dans l'ombre, il y a une vingtaine d'années, la maladie de Lyme connaît aujourd'hui un regain d'intérêt. En Amérique du Nord et en Europe, elle est devenue la plus fréquente des affections transmises par les tiques. Certains microbiologistes américains affirment, de façon très provocatrice, que hormis le SIDA, la maladie de Lyme est la maladie la plus grave apparue récemment (Saint Girons et Baranton, 1990).

Les zones hyperendémiques rencontrées aux Etats Unis font de la tique dure l'un des "parasites publics numéro 1" (fig. 1).



Figure 1 : Danger ! Zone infectée par les tiques (Dournon, 1988)

Bien que moins courante en France, nous estimons tout de même à plus d'un millier le nombre de cas de maladie de Lyme par an. Elle se répartit sur 66 départements et touche principalement le milieu rural. C'est pourquoi, depuis 1988, elle figure au tableau des maladies professionnelles agricoles.

La maladie de Lyme se définit comme l'ensemble des manifestations cliniques liées à l'inoculation accidentelle chez l'Homme d'une bactérie *Spirochetacea* : ***Borrelia burgdorferi***, lors d'une morsure de tique du genre ***Ixodes***.

Cette pathologie est relativement difficile à diagnostiquer cliniquement et ceci pour deux raisons :

- La morsure de tique est en général indolore et l'inoculation, par conséquent, passe inaperçue. Plus de deux tiers des malades ne se souviennent pas avoir été mordus.

- De plus, la maladie de Lyme a une expression polysystémique. Excepté l'érythème chronique migrant (ECM) qui est une manifestation caractéristique, tous les autres signes sont généraux et peuvent évoquer un grand nombre de pathologies (fièvre, céphalées, myalgies...).

Notre mémoire de thèse s'articule autour de quatre grands chapitres.

- Dans le 1<sup>er</sup> chapitre, nous évoquons l'évolution descriptive de la maladie et sa découverte étiologique.

- Le 2<sup>e</sup> chapitre est consacré à l'épidémiologie de la maladie de Lyme. L'étude de ***B. burgdorferi*** et de son mode de transmission par les tiques nous conduit à la pathogénicité de la maladie.

- Dans le 3<sup>e</sup> chapitre, nous décrivons le diagnostic biologique. Qu'il soit direct ou indirect, son application pratique reste délicate et son interprétation aléatoire.

- Enfin, dans le 4<sup>e</sup> chapitre, nous présentons les mesures préventives chimiques ou non, et les moyens de traitement de la maladie en fonction de la précision du diagnostic étiologique.

## **1er Chapitre :**

### **De l'ECM à la borréliose de Lyme**

# 1<sup>er</sup> Chapitre :

## De l'ECM à la borréliose de Lyme

La maladie de Lyme a été décrite tout d'abord à travers des manifestations cliniques avant de découvrir l'étiologie bactérienne et le rôle des tiques dans la transmission.

Dans ce chapitre, nous présentons successivement, dans une première partie, un résumé des signes cliniques principaux évocants la maladie, puis, dans une deuxième partie, le cheminement historique de sa découverte.

### **1-1 DESCRIPTION CLINIQUE**

Le tableau clinique de la maladie de Lyme ressemble à celui de la syphilis (spirochétose due à *Treponema pallidum*). Il est tiré des travaux de Steere *et al.* (1983) et Asbrink et Hovmark (1988) ; et présenté dans le tableau n° 1 (page suivante). La borreliose de Lyme évolue en trois stades schématisés.



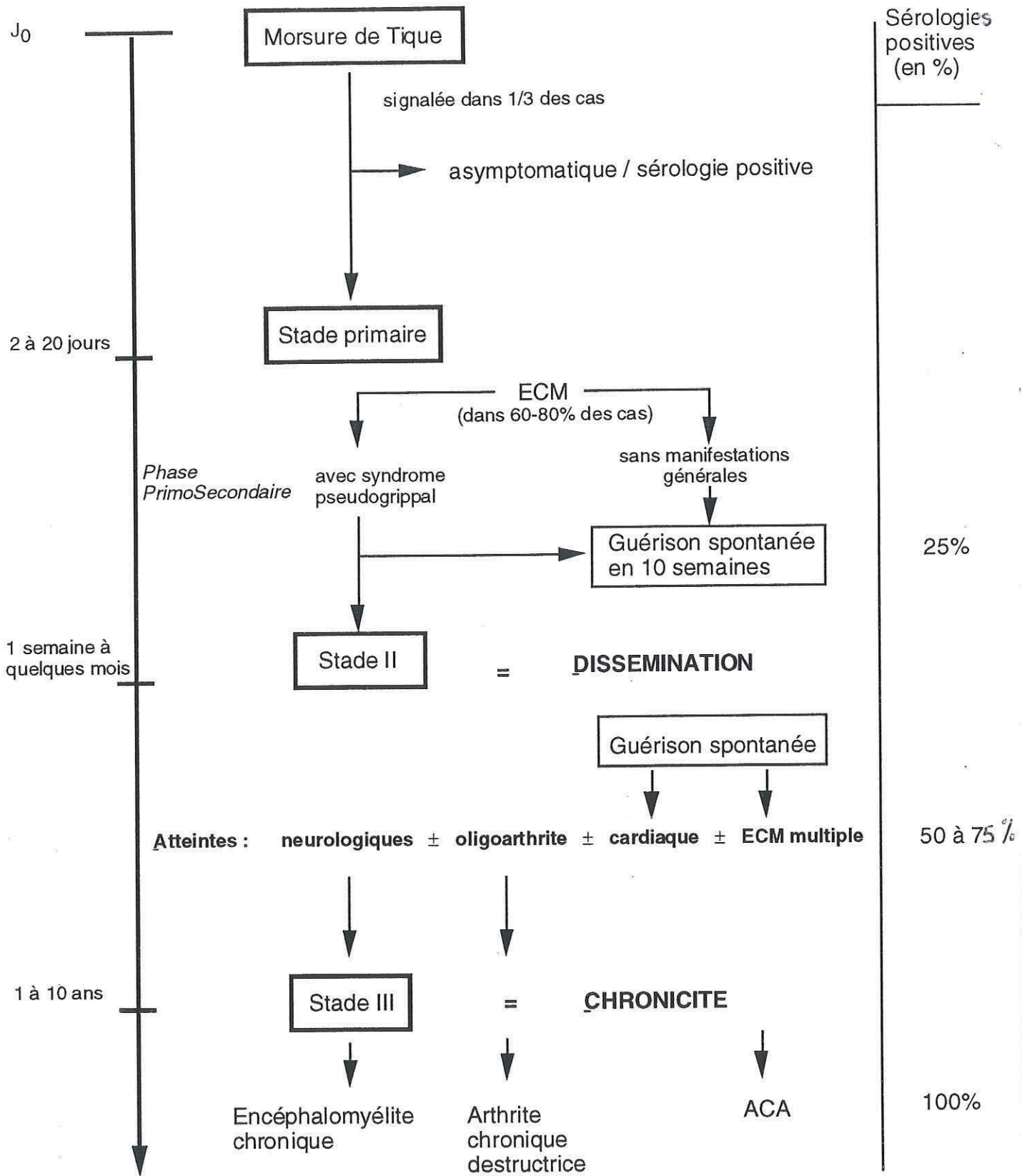
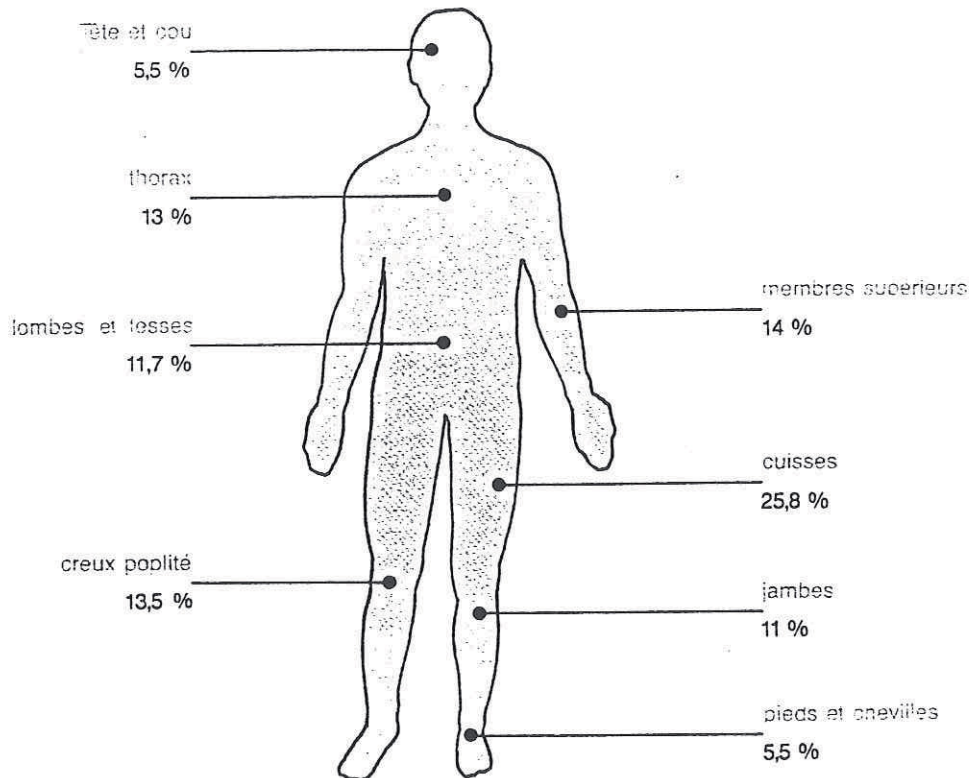


Tableau 1.- Différents stades de la maladie de Lyme (d'après Bourée, 1991, modifié)

### 1-1.1 Stade primaire

Il est marqué par l'un des symptômes les plus fréquents : l'érythème chronique migrant ou ECM. Celui-ci se développe à partir du site de morsure (formant un point rouge) et siège principalement en dessous de la ceinture, au niveau des plis (fig. 2).



**Figure 2** : Siège de l'ECM (série de l'hôpital Claude Bernard)  
(d'après Dournon, 1988)

L'ECM apparait dans les jours ou les semaines qui suivent la morsure. C'est une plaque érythémateuse à bords nets, peu purigineuse de 10 à 20 cm de diamètre (voire plus) et à évolution centrifuge (fig. 3).

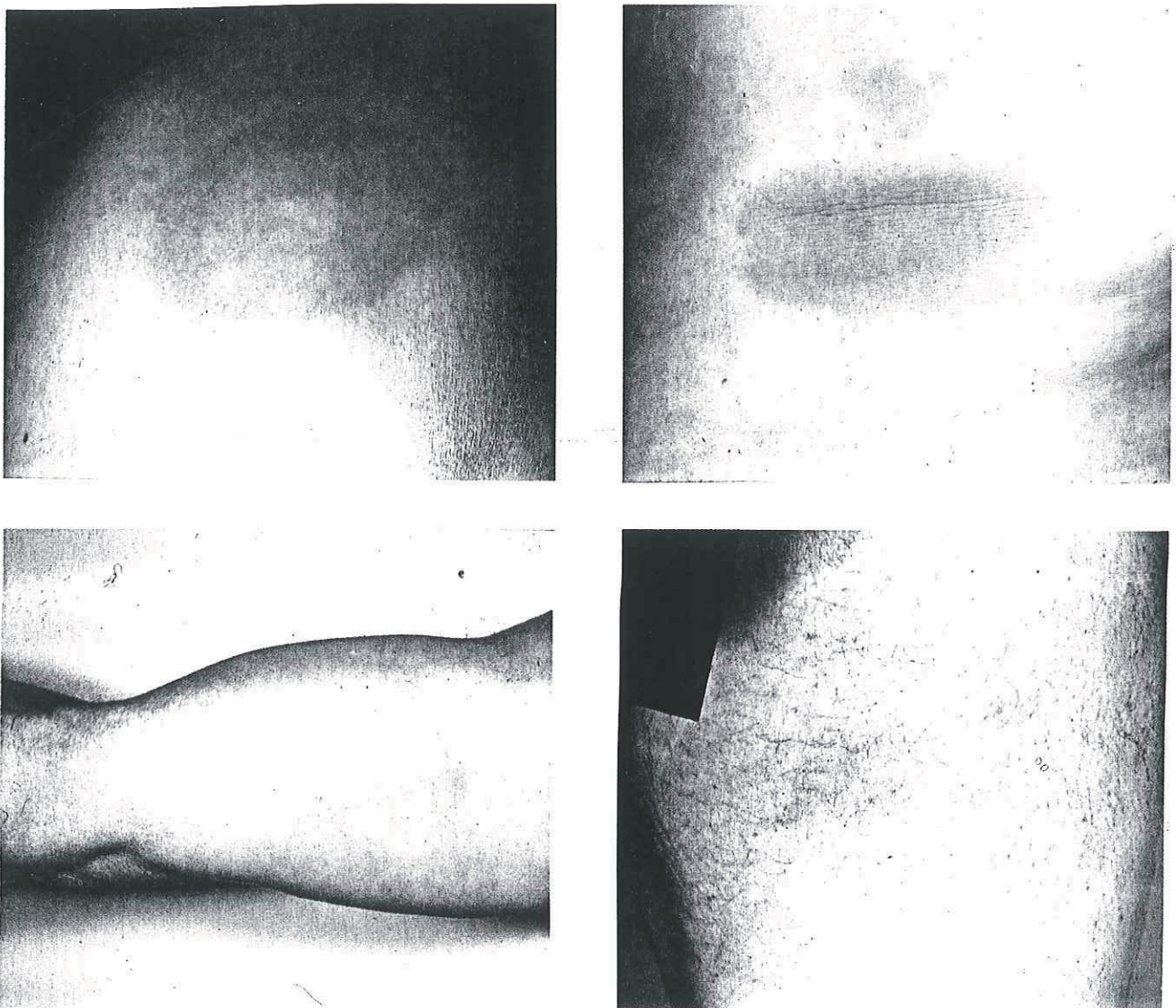


Figure 3 : ECM à différents stades (d'après Dournon, 1988)

Il régresse généralement de façon spontanée en 4 à 10 semaines. Cette guérison est trompeuse puisque le malade reste exposé à la survenue de manifestations secondaires ou tertiaires de la maladie.

Cette manifestation cutanée caractéristique peut être absente dans 20 à 40 % des cas. Nous aurons donc uniquement comme signes d'alerte, des symptômes généraux et non évocateurs, tels que : des signes pseudogrippaux (fièvre, asthénie, courbature, ...), pseudoméningés, uvéïte et conjonctivite (en cas de morsure à l'œil).



### 1-1.2 Stade secondaire

C'est la phase de dissémination de *B. burgdorferi* : quelques semaines après l'inoculation, elle diffuse dans les secteurs sanguins et lymphatiques puis elle gagne le système nerveux, le cœur ou les articulations.

On observera donc :

- Des signes neurologiques : 10 à 15 % des malades présentent la triade : atteinte centrale (avec une méningoradiculite), atteinte des nerfs craniens (paralysie faciale) et des nerfs sensitifs et moteurs (paresthésies, paralysies, ...). Les manifestations neurologiques sont plus fréquentes en Europe (Schmid *et al.*, 1987 ; Stanek *et al.*, 1987) qu'aux Etats Unis.

- Des signes cardiaques : ce sont surtout des troubles de la conduction (bloc auriculo ventriculaire chez 10 % des malades). On peut noter également des rares cas de péricardites et myocardites. Ces manifestations sont susceptibles de régresser spontanément en moins de 15 jours (Hansen *et al.*, 1986).

- Des signes rhumatologiques : environ un mois après l'ECM, on voit apparaître chez certaines personnes, des arthralgies migratrices concernant une ou plusieurs articulations. Plus tardivement, on observe des oligoarthrites asymétriques récidivantes au niveau des genoux, des chevilles et des épaules.

- Des signes cutanés : ce sont essentiellement des ECM multiples (fig. 4)

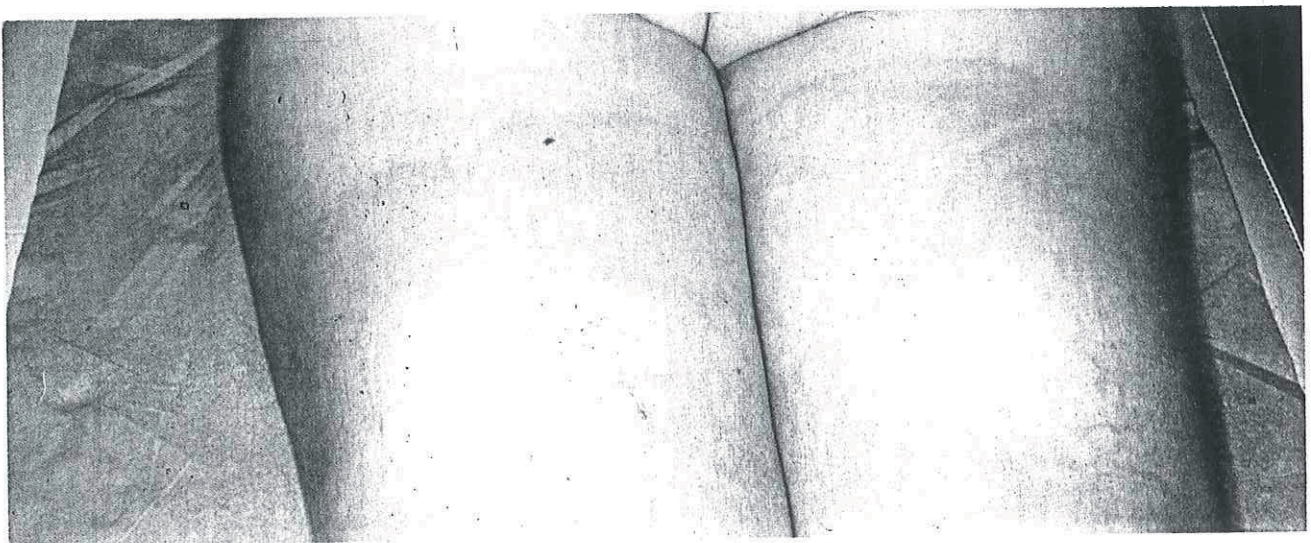


Figure 4 : ECM multiples (d'après Dournon, 1988)



Les lésions cutanées secondaires de la maladie de Lyme sont rares en Europe, puisque dans diverses séries, elles n'ont été notées que dans 0,5 % à 8 % des cas (Dournon *et al.*, 1986 ; Schmid *et al.*, 1987).

### 1-1.3 Stade tertiaire

Ce stade est caractérisé par la chronicité des lésions articulaires ou neurologiques. On peut également décrire des acrodermatites chroniques atrophiantes (ACA).

On remarquera que chacune des atteintes de la maladie, à l'un des trois stades cliniques, peut être inaugurale ou isolée.

A titre d'exemple, nous présentons dans les tableaux n° 2 et 3, la fréquence et la nature des manifestations cliniques observées au cours de deux enquêtes effectuées en France.

Manifestations cliniques	Nombre de cas	%	
Cutanées isolées	58	79,4	
Cutanées et	→ Rhumatologiques	4	5,5
	→ Neurologiques	7	9,6
	→ Rhumatologique et Neurologiques	4	5,5
Total :	73	100	

Tableau n° 2 : La maladie de Lyme en France :  
Principaux signes cliniques observés chez 73 malades  
(d'après Dournon *et al.*, 1989, modifié)

Manifestations cliniques		%
ECM seul		20
ECM et	→ Neurologiques	45
	→ Rhumatologiques	30
	→ Cardiaques	5
Total :		100

Tableau n° 3 : La maladie de Lyme dans le Berry Sud :  
Signes cliniques observés chez 40 malades de septembre 1988 à novembre 1993  
(d'après Christiann *et al.*, 1994, modifié)

## **1-2 CHEMINEMENT HISTORIQUE DE LA DÉCOUVERTE DE LA MALADIE DE LYME**

L'évolution historique de la découverte de la maladie de lyme est présentée dans la tableau n° 4 (page suivante).

Tableau n° 4 : Un siècle d'Histoire (d'après Dournon, 1988)

DATES	CHEMINEMENT DE LA DÉCOUVERTE DE LA MALADIE DE LYME
1894 1902	Maladie de Pick Maladie d'Herxheimer toutes les deux identifiées à l'ACA.
1909 1913	Description de l'ECM par deux dermatologues : Afzélius en Suède Lipschutz en Autriche Ce dernier montre le rôle des tiques dans l'apparition de l'ECM.
1922 1941	Observation des syndromes neurologiques associés à cet ECM. Ils sont regroupés sous le nom : "méningo-radiculite" transmise par tique. Observations faites par : Garin et Bujaloux en France (Lyon) Bannwarth en Allemagne
1948	Mise en évidence de spirochètes dans des biopsies d'ECM.
1951	Hollstrom démontre l'efficacité de la pénicilline G dans le traitement de l'ECM.
1970	Premier cas autochtone d'ECM contracté aux Etats Unis dans le Wisconsin (publié par Scrimenti).
1975	<p style="text-align: center;"><b>Tournant décisif</b></p> <p><b>Une enquête effectuée par le service de l'Université de Yale (Etats Unis) et "le Center of Disease Control American" (CDC) et menée par Steere et Malawista, est déclenchée à la suite d'une "épidémie" d'arthrite rhumatoïde juvénile dans l'état du Connecticut et plus spécialement à Lyme.</b></p>



1977	<p>Le lien entre cette épidémie "d'arthrite de Lyme" et l'ECM est fait par Steere à la fin de cette enquête. La même année, le nom de "Maladie de Lyme" est adopté pour englober les aspects dermatologiques, neurologiques et cardiaques de la maladie.</p> <p>Toujours en 1977, on identifie la tique responsable de la maladie de Lyme comme appartenant au genre <i>Ixodes</i>.</p>
1982	<p>Isolement de la spirochète responsable de la maladie de Lyme à partir de tiques infectées (<i>Ixodes dammini</i>) par :</p> <p>Burgdorfer, Barbour et Hayer</p>
1983	<p>Découverte d'anticorps spécifiques de <i>Borrelia burgdorferi</i> dans le sérum des malades. La responsabilité de cette bactérie dans la maladie de Lyme a été établie par :</p> <p>Ross et Benach</p>
1984	<p>Isolement par Johnson de la <i>Borrelia</i> à partir de sujets infectés.</p> <p>Celui-ci la nomme <i>Borrelia burgdorferi</i> en l'honneur de Burgdorfer</p>
1995	<p>La maladie de Lyme est la plus fréquente des affections humaines transmises par les tiques en Europe comme en Amérique du Nord.</p> <p>Cette borreliose est, après le Sida, la maladie infectieuse la plus subventionnée aux Etats Unis</p>

(Suite du Tableau n° 4 : Un siècle d'Histoire, d'après Dournon, 1988)

## **2<sup>e</sup> Chapitre :**

### **Epidémiologie de la maladie de Lyme**

## 2<sup>e</sup> Chapitre :

### Epidémiologie de la maladie de Lyme

Pour connaître et comprendre l'importance mondiale prise par la maladie de Lyme ; il faut, avant toute chose, s'intéresser à son agent causal, à son vecteur et à ses réservoirs.

La biologie des tiques et tout particulièrement leur rythme d'activité et ses préférences trophiques, sont des éléments déterminants pour la transmission de cette borreliose.

Ceci nous permet de comprendre le mode de contamination et la répartition géographique de la maladie d'après le climat, le relief et la végétation propices aux ***Ixodes***.

Par son nombre important de réservoirs animaux, la borreliose de Lyme échappe aux mesures de contrôle. Depuis une dizaine d'années son incidence et sa prévalence attirent l'attention de nombreux scientifiques. En Amérique du Nord, c'est la maladie vectorielle la plus déclarée : 4572 cas en 1988 (Saint Girons et Baranton, 1990).

Dans ce chapitre, nous présentons successivement la bactérie responsable, sa pathogénicité, le mode de transmission, les vecteurs et la répartition géographique de la maladie de Lyme.

#### **2.1 - L'AGENT PATHOGÈNE : BORRELIA BURGDORFERI**

C'est en 1982 que Burgdorfer *et al.* identifient l'agent pathogène responsable de la maladie de Lyme. Cette bactérie qui portera son nom est un spirochète du genre ***Borrelia***.

Jusque dans les années 80, les ***Borrelia*** étaient citées comme agents des fièvres récurrentes. Mais, maintenant, elles se divisent en trois groupes selon des critères épidémiologiques et pathogéniques :

- 1<sup>er</sup> groupe : ***Borrelia*** des fièvres récurrentes :  
- à pou : spécifiquement humaine

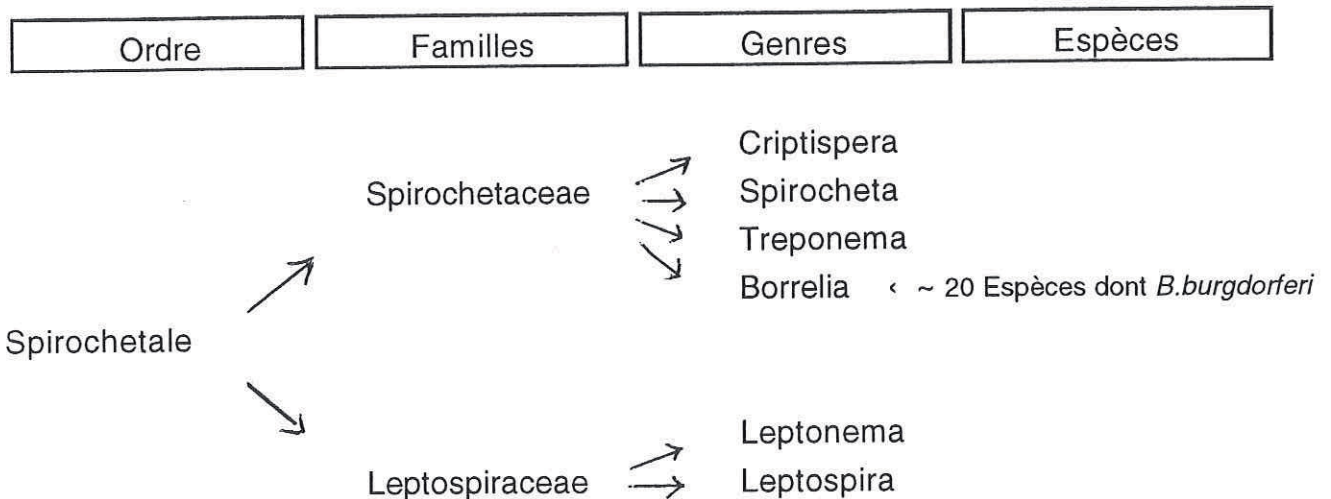


- à tique : zoonose

2<sup>e</sup> groupe : **Borrelia** pathogène uniquement pour les animaux

3<sup>e</sup> groupe : **Borrelia** responsable de la borreliose de Lyme (**B. burgdorferi**)

### 2-1.1 Classification taxonomique : (d'après Canale-Parola, 1984)



### 2-1.2 Morphologie de la bactérie (Legrand, 1991 ; Postic *et al.*, 1991)

Diverses méthodes de coloration permettent de mettre en évidence cette bactérie :

- La méthode d'imprégnation argentique, couramment utilisée pour la mise en évidence des spirochètes, qui épaisse et déforme le corps bactérien, risque d'amener à de fausses interprétations.
- En revanche, il est possible d'employer des colorations acides tels que la fuchsine ou d'autres colorants comme l'aniline.
- Ces bactéries sont aussi mises en évidence grâce aux colorations de Giemsa ou de Romanowski.
- Enfin, on utilise la coloration de Vago, qui emploie le mercurochrome, puis le violet de gentiane ou encore, une méthode encore plus sensible, basée sur la propriété qu'ont les **Borrelia** de devenir fluorescentes après traitement par de l'acridine orange en milieu acide.

Le genre **Borrelia**, proprement dit, regroupe des bactéries très fines, de morphologie hélicoïdale, mobiles par des mouvements de rotation, de translation ou de flexion et de longueur variable (fig. 5).



Figure 5 : *B. burgdorferi* au microscope électronique (Institut Pasteur)

En ce qui concerne l'espèce *B. burgdorferi*, sa taille selon les conditions de culture et l'âge, est de 4 à 30  $\mu\text{m}$  de long. Par contre son diamètre est plus constant : environ 0,2  $\mu\text{m}$ .

*B. burgdorferi* est catalase négative et microaérophile.

En microscopie électronique, la structure de *B. burgdorferi* est constituée de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule par :

- Une membrane externe à laquelle sont attachées des protéines d'espèces : Osp A (31 kd) et Osp B (34 kd) contre lesquelles les anticorps tardifs sont élaborés.
- Des flagelles périplasmiques à chaque extrémité. Leur nombre variable (de 4 à 8) peut constituer un moyen phénotypique de différenciation des souches. L'antigène flagellaire est de 41 kd et les premières IgM après l'infection sont dirigées contre lui.
- Les flagelles s'enroulent autour du cylindre protoplasmique, entre la membrane cytoplasmique et la membrane externe. Ils se chevauchent au centre de la cellule, caractère permettant de différencier les *Borrelia* des *Leptospira*.

Il existe des parentés antigéniques importantes entre différents genres appartenant à l'ordre des *Spirochetales* (*Spirocheta*, *Treponema* et *Borrelia*). ceci explique l'existence de réactions sérologiques croisées entre la syphilis, les leptospiroses et les borrelioses.

### 2-1.3 Biologie moléculaire

Le chromosome de *B. burgdorferi*, cas unique chez les procaryotes, est LINEAIRE. Il mesure environ 1000 Kb. Par ailleurs, le génome est composé de plasmides linéaires et circulaires variant de 15 à 60 Kb. Le contenu en guanine-cytosine de leur ADN est de 32 %.

#### 2-1.3.1. Structure antigénique de *B. burgdorferi* (Pâris-Hamelin, 1992)

Les protéines majeures et leurs caractéristiques figurent sur le tableau n° 5.



Protéines Majeures	Poids moléculaire	Signification
Glycoprotéines de Surface (= P100)	92 à 100 kDA	- <b>Spécifiques</b> de <i>B. burgdorferi</i> mais n'apparaissent qu'au stade tardif de la maladie - Critère de spécificité du Western blot
Protéines majeures de toutes les souches	83 kDA 70 - 73 -75 kDA 60 kDA	- Non spécifiques - existent chez de nombreuses autres bactéries
Antigène commun (= P60)	60 kDA	- Commun à de nombreuses autres bactéries
Antigènes flagellaires (= P41)	41 kDA	- Commun à toutes les souches - Il existe des épitopes communs à différentes spirochètes : Ces antigènes sont donc responsables de réactions croisées
<u>Protéines de surface</u> Osp A (Burkot <i>et al.</i> , 1994) Osp B Osp C (Schwan <i>et al.</i> , 1993) Osp D Osp E Osp F } (Lam <i>et al.</i> , 1994)	31 kDA 34 kDA 23 à 26 kDA 19,2 kDA 26,1 kDA	- Elles sont variables selon les souches - Elles se modifient pendant l'évolution de l'infection. Ceci permet à <i>B. burgdorferi</i> d'échapper aux réactions immunitaires - Les dernières protéines (DEF) apparaissent dans des sérums de sujets en phase avancée de la maladie
Protéines du cylindre protoplasmique (= PC)	22 kDA	- <u>Assez spécifiques</u> de <i>B. burgdorferi</i> - Apparaissent en début d'infection avec les signes articulaires (Lam <i>et al.</i> , 1994) - Surtout révélées par les IgM

Tableau n° 5 : Structure antigénique de *B. burgdorferi*  
(d'après Pâris-Hamelin, 1992, modifié)

Le Western blot, qui met en évidence ces protéines majeures permet :

- de confirmer, grâce à sa spécificité, un diagnostic indirect. La présence des bandes 94 - 100 - 73 - 30 et 21 kDA assure une spécificité de 97 % aux stades tardifs, lorsque les signes cliniques ne sont plus évocateurs.
- d'évaluer l'ancienneté de la maladie (tableau ci-dessous).

	Stade I	Stade II	Stade III
Protéines ↑ majeures mises en évidence	P41  P22	Osp A Osp B  P41	P60 P22  <b>P100</b>
Décelées par	IgM	IgG	IgG

#### 2-1.3.2 Les souches différentes de *B. burgdorferi*

En France, *B. burgdorferi sensu lato* a été subdivisée en trois espèces génétiquement différentes et ceci à partir de liquide céphalo rachidien de malade (Baranton *et al.*, 1992) :

- *B. burgdorferi sensu stricto* : B31

Les études sur le traitement de la maladie de Lyme sont généralement effectuées sur cette souche.

- *Borrelia burgdorferi GARINII* n. sp. : 20047
- *Borrelia burgdorferi AFZELII* n. sp. : VS 461

Aux Etats Unis, huit souches issues de *B. burgdorferi sensu lato* ont été mises en évidence (Magnarelli *et al.*, 1994).

Certaines souches isolées en Europe ont une structure antigénique apparemment identique à celles des souches Nord-américaines, alors que d'autres présentent des différences phénotypiques et génotypiques.

Il est possible que ces variations expliquent les différences de tableau clinique de la maladie de Lyme observées en Europe et aux Etats Unis. En effet, en Europe on observe plus d'atteintes dermatologiques et neurologiques tandis qu'aux Etats Unis, ce sont, pour la plupart, des manifestations rhumatologiques et cardiaques (Saint Girons et Baranton, 1990).



## 2-2 MODE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE DE LYME

*B. burgdorferi* est transmise par des tiques dures du genre *Ixodes* (fig. 6).

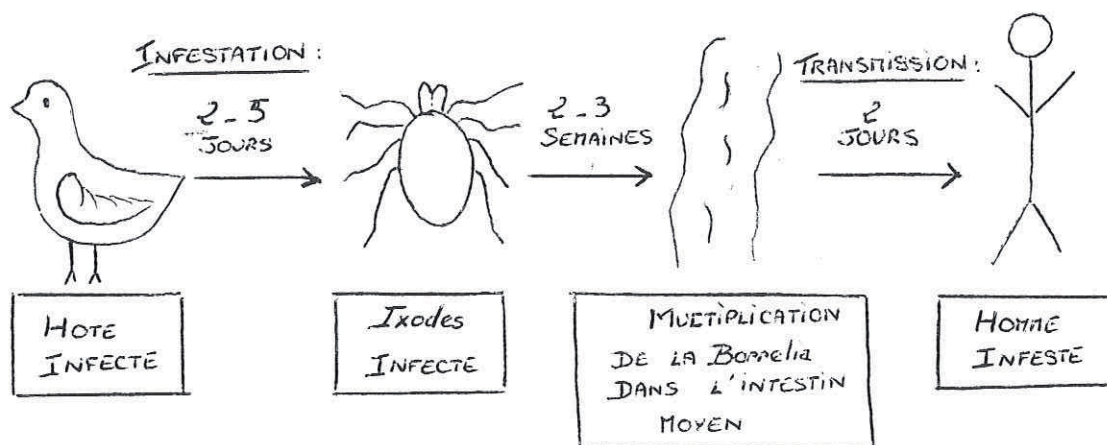


Figure n° 6 : Mode de transmission schématique de *B. burgdorferi*

Bien que d'autres arthropodes (*Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum*, les moustiques, les puces, les taons) puissent héberger la *Borrelia*, leur rôle dans la transmission reste mineur et incertain (Luger, 1990 ; Magnarelli et Anderson, 1988).

Chacun des trois stades d'*Ixodes* peut être infecté :

- soit par voie héréditaire transovarienne pour la larve,
- soit après une repas infectant pour les nymphes et les adultes.

Ces tiques peuvent donc à leur tour, infecter un nouvel hôte au cours du repas sanguin suivant. Comme le signalent Matuschka *et al.*(1992), le risque d'infection pour les humains provient en majeure partie des nymphes : les larves sont rarement infectées et les femelles sont en général retirées avant 48 heures (les mâles ne se nourrissent pas ou alors très peu).

Les tiques s'infectent dans le premier jour qui suit leur attachement à l'hôte, et elles deviennent infectantes 3 à 5 jours après. De plus, Shih et Spielman (1993) ont redémontré que l'attachement de la tique sur l'homme devait durer au minimum 2 jours pour permettre l'infection par le Spirochète.

**B. burgdorferi** est donc ingérée par une tique lors d'un repas.

La bactérie va se multiplier dans l'intestin moyen. Après la mue de la tique, lors du repas sanguin suivant, ces **Borrelia** seront régurgitées au site de piqûre.

Il a été signalé que la transmission à l'homme pourrait également s'effectuer par les déjections émises par **Ixodes** après son repas (Frottier, 1994).

#### Autres modes de transmission

- Il a été décrit des cas de transmission transplacentaire humaine pouvant avoir des conséquences gravissimes (Ruel, 1993).

- La transfusion sanguine peut permettre théoriquement le passage de **B. burgdorferi** du sang d'un malade à celui d'un sujet sain (Baranton et Saint Girons 1988), mais aucun cas de maladie de Lyme n'a été décrit après transfusion (Halkier-Sorensen *et al.*, 1990).

- Il convient de retenir l'éventualité d'une transmission directe du spirochète par les sécrétions, en particulier l'urine des rongeurs. Chez ces animaux, la spirochéturie peut persister plusieurs mois.

### **2-3 PATHOGÉNICITÉ**

La pathogénicité de **B. burgdorferi** est, d'une façon générale, décelable uniquement chez l'homme, (une lésion cutanée peut apparaître chez le lapin et des arthrites ont été mises en évidence chez le chien, le cheval, le rat et le hamster, mais ceci est très rare).

Une étude effectuée par Piesman (1993), renseigne sur la dynamique de transmission de **B. burgdorferi** chez les nymphes d'*I. dammini*.

- Si le temps d'attachement est inférieur à 12 h : la tique n'a pas le temps de se gorgier.
- Si l'attachement est de 24 h : 20 % des nymphes sont infectées.
- Si l'attachement dépasse 36 heures : plus de 80 % des **Ixodes** sont infectées.

La pathogénicité de **B. burgdorferi** est donc à craindre lorsque l'on dépasse 24 heures d'attachement de la tique.

La pathogénicité de cette **Borrelia** est très variable. Elle est influencée par de nombreux facteurs que nous allons étudier.



### 2-3.1 La pathogénicité et les différentes souches de *B. burgdorferi*

Plusieurs études réalisées ces dernières années, permettent d'affirmer avec de plus en plus de certitude, le lien entre les différentes souches de *B. burgdorferi* et les divers manifestations cliniques de la maladie de Lyme. Les génotypes auraient donc différents potentiels pathogéniques.

Ceci a été illustré par les travaux de Vandam *et al.* (1993). En effet, les infections dues aux souches VS 461 et *B. garinii* correspondraient à des symptômes cutanés et extracutanés (ECM entre autre).

Dressler *et al.* (1994) ont démontré grâce à une étude portant sur des patients allemands, que les 3 souches de *B. burgdorferi* conduisaient chacune à la synthèse d'anticorps spécifiques. Ils ont pu constater que les patients atteints d'une méningopolynévrite, présentaient dans leur sérum une majorité d'anticorps dirigés contre *B. garinii* et ceux atteints d'arthrite, des anticorps dirigés contre *B. afzelii*.

Ces résultats d'étude sont très prometteurs et permettent d'expliquer la différence qui existe entre les manifestations de la maladie de Lyme en Europe et aux Etats Unis compte-tenu des souches rencontrées.

### 2-3.2 Mode de Pathogénie

#### 2-3.2.1 Mode d'inoculation :

D'après une étude menée par Desouza *et al.* (1993), sur des souris, le site d'inoculation de *B. burgdorferi* serait un atout déterminant dans la pathogénie de la maladie.

Cette hypothèse a également été observée par Gern *et al.* (1993) sur des souris.

#### 2-3.2.2 Mode de dissémination

Quelques jours à quelques semaines après l'inoculation, *B. burgdorferi* diffuse dans l'organisme par voie sanguine ou lymphatique. On la retrouve dans le liquide articulaire, dans le liquide céphalorachidien au niveau du cœur, des yeux, de l'appareil urinaire...

#### 2-3.2.3 Adhésion et invasion des cellules

Cette phase intracellulaire de *B. burgdorferi* est aujourd'hui au cœur de la recherche. Elle permettrait à la bactérie de se protéger des réactions immunitaires et des antibiotiques et elle expliquerait les phénomènes de chronicité.

D'après des recherches menées par Montgomery *et al.* (1993, 1994), le mécanisme pathogène qui entraîne la chronicité et la récurrence de la maladie de Lyme pourrait être dû à la persistance du Spirochète dans les macrophages. Ils parlent alors de "***B. burgdorferi*** mutante ou résistante".

Klempner *et al.* (1993) ont étudié l'invasion des fibroblastes de la peau par ***B. burgdorferi***. D'après ces recherches, la bactérie adhère, pénètre et envahit la cellule sans la tuer. De plus, malgré la présence d'anticorps chez les malades et le traitement éventuel, par voie parentérale, prolongé à base de ceftriaxone ou de pénicilline, on retrouve tout de même chez ces patients des ***B. burgdorferi*** viables. Il existerait donc des bactéries "séquestrées" dans des fibroblastes.

#### 2-3.2.4 Immunopathogénicité

L'immunopathogénicité de ***B. burgdorferi*** semble reconnue par de nombreux chercheurs.

Des différences antigéniques entre les souches ont été décrites. Ceci permet à ***B. burgdorferi*** de s'adapter à un environnement hostile. Ces différences concernent essentiellement une protéine majeure de membrane externe : Osp B. Un des variants ne produit pas d'Osp B détectable. D'autres produisent des protéines plus petites. Cependant la réversibilité du phénomène de variation des antigènes n'a pas été formellement démontrée, pas plus que le mécanisme génétique responsable (Saint Girons et Baranton, 1990).

## 2-4 LES VECTEURS : IXODES

Les tiques sont des arthropodes vecteurs de nombreuses maladies bactériennes, virales et parasitaires. Toutefois, en France, essentiellement deux pathologies intéressent l'homme : la maladie de Lyme et la fièvre boutonneuse méditerranéenne dont l'agent est ***Rickettsia conori***.

### 2-4.1 Classification taxonomique (Beati et Raoult, 1993)

Ces arthropodes appartiennent à l'ordre des Acariens et se divisent en trois familles :

- les tiques dures : les ***IXODIDAE*** (seules tiques qui jouent un rôle en France dans la transmission des microorganismes à l'homme).
- les tiques molles : les ***ARGASIDAE***.
- les ***NUTALLIELIDAE***.



Seules les **IXODIDAE** feront ici l'objet d'une présentation, la maladie de Lyme n'étant transmise dans le Monde, que par l'intermédiaire d'**Ixodes**. On rencontre toutefois plusieurs espèces en fonction des zones infectées :

- ***I. uriae***
- ***I. scapularis***
- ***I. holocyclus***
- ***I. ricinus***
- ***I. dammini***
- ***I. pacificus***
- ***I. persulcatus***

#### 2-4.2 Morphologie des ***Ixodes***

(d'après Rodhain et Perez, 1985)

Au cours de leur vie, les tiques évoluent en trois stades :

- la larve
- la nymphe
- l'adulte sexué

Ces derniers sont caractérisés par une même morphologie excepté le nombre de paires de pattes : 3 chez la larve et 4 chez l'adulte.

Leur corps est homogène, non segmenté (la fusion tête, thorax, abdomen est totale) et recouvert d'un écusson chitinisé dorsal (scutum chez le mâle et alloscutum chez la femelle. Il est alors plus petit et antérieur). Le mâle mesure 2,5 x 1,5 mm et la femelle, plus grosse, 4 x 3 mm à jeun. La larve et la nymphe sont plus petites : 0,5 à 1 mm et 1 à 2,5 mm (fig. 7).

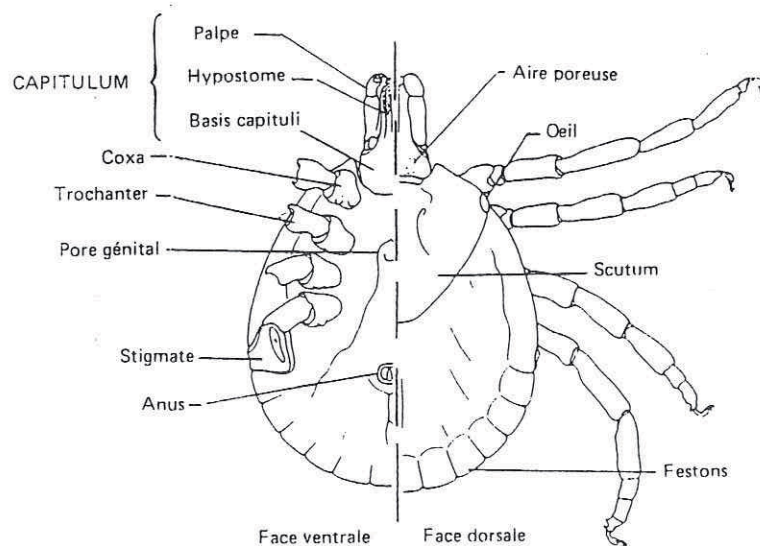


Figure 7 : Morphologie générale schématique d'***Ixodes***

## 2-4.3 Biologie de la tique

### 2-4.3.1 Cycle et différents stades (Dournon, 1988)

Les tiques sont des ectoparasites hémato-phages des vertébrés. Leur cycle de vie est triphasique (fig. 8).

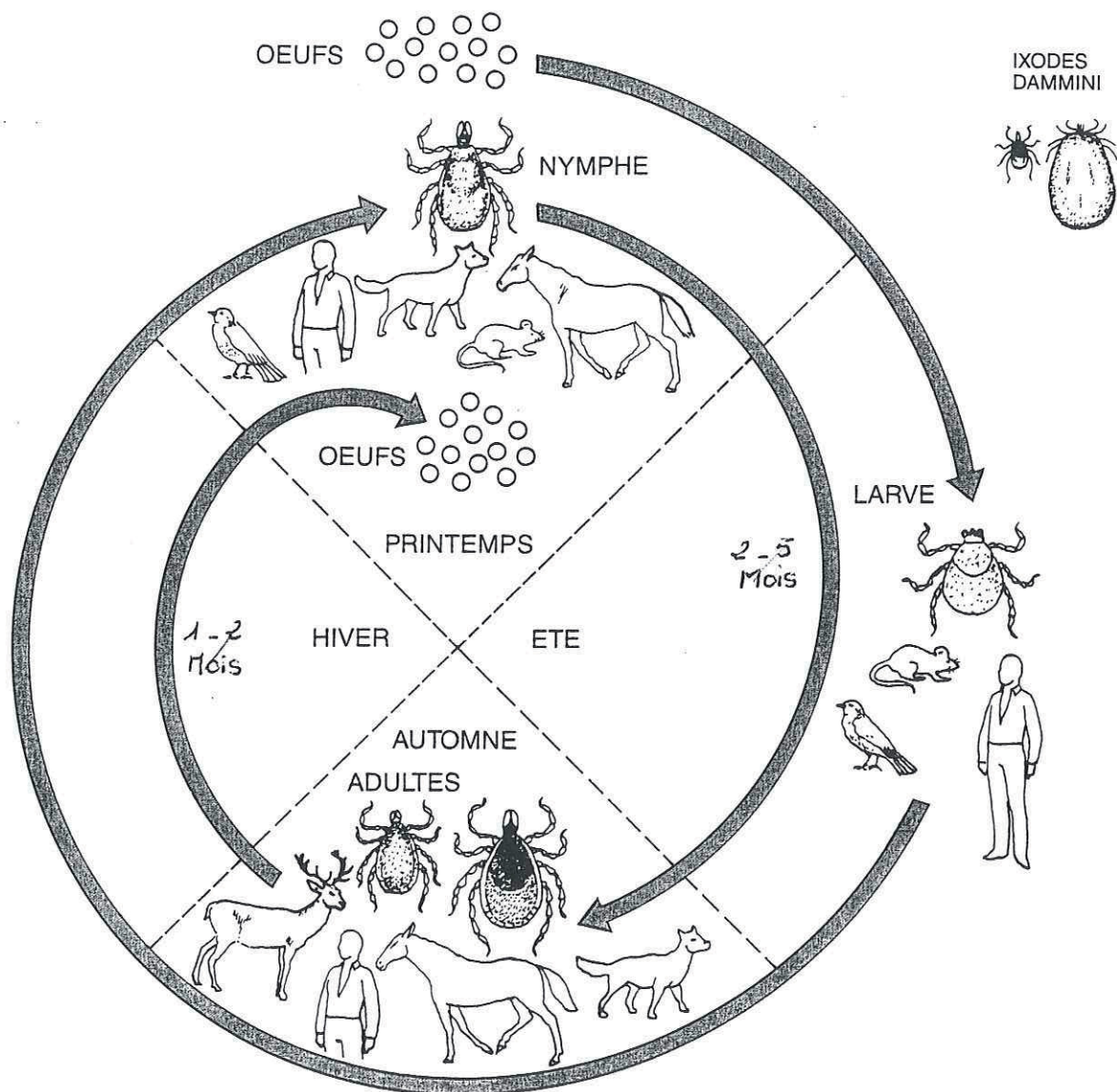


Figure 8 : Cycle d'*I. ricinus* (Dournon, 1988)



Les 3 stades de vie (larve, nymphe et adulte) se nourrissent sur 3 hôtes différents (de même espèce ou non). Ils se détachent ensuite au bout de 3 à 5 jours de fixation et effectuent leur mue sur le sol.

Le cycle peut durer de 2 à 7 ans en fonction de l'abondance des hôtes et des conditions climatiques (température ambiante et taux d'humidité).

La reproduction des tiques se fait au sol ou sur l'hôte et peut durer plusieurs jours (fig. 9).

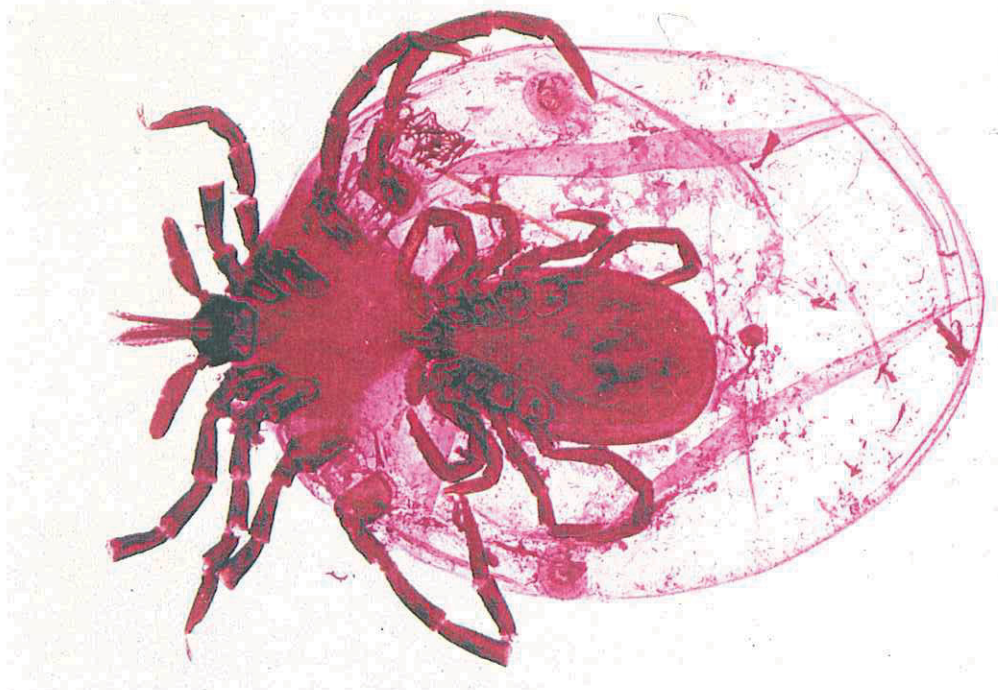


Figure 9 : Accouplement (Laboratoire de parasitologie de l'Université de Rennes)

Dans tous les cas, le repas de la femelle n'a lieu qu'après fécondation. Une fois gorgée et fécondée, elle se détache de l'hôte pour pondre dans une crevasse, un terrier, sous une pierre. Ensuite, elle se dessèche et meurt.

Le nombre d'œufs dépendrait de l'importance du repas sanguin.

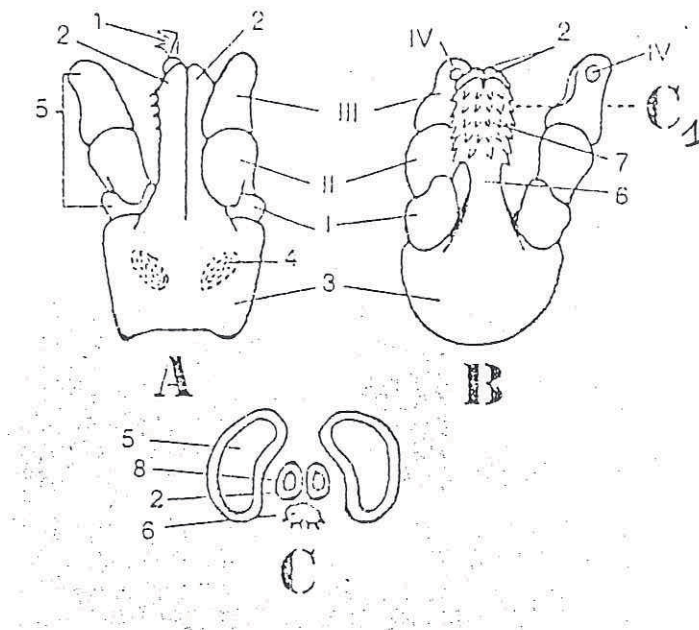
#### 2-4.3.2 Nutrition (Beati et Raoult, 1993)

Les tiques sont hématophages aux 3 stades du développement. Seul le mâle ne l'est pas ou peu. Le repas sanguin se déroule en 3 étapes :

- fixation sur l'hôte
- repas sanguin
- détachement de la tique

La tique se tient à l'affût sur la végétation. Lorsqu'un hôte la frôle, elle s'y accroche. Elles sont très sédentaires (si elles ne trouvent pas d'hôte, elles vont rester pendant toute leur saison d'activité sur ou sous le même buisson) et ne se déplaceront qu'au gré des mouvements des vertébrés qu'elles parasitent. Lorsqu'elle a trouvé un hôte vertébré qui lui convient et a choisi l'endroit où elle veut prendre son repas sanguin, elle commence par entailler la peau et dilacérer les tissus et les petits vaisseaux sanguins avec les lames des doigts des chélicères, organes rétractiles qui, au repos, sont logés dans une gaine à l'intérieur des chélicères.

L'hypostome, muni de denticules dirigés vers l'arrière qui servent à ancrer la tique dans la peau de l'hôte, pénètre ensuite, avec les chélicères dans la plaie (fig. 10). Ce n'est pas un processus uniquement mécanique ; en même temps, la tique inocule à son hôte des molécules produites par les glandes salivaires et qui facilitent la prise de sang (enzymes, qui contribuent à la lyse des tissus de l'hôte ; ciment, qui sert à ancrer ultérieurement la tique dans la peau ; anticoagulants, qui garantissent un afflux continu de sang dans la petite cavité produite par les enzymes). Non dérangée, une tique peut continuer son repas pendant plusieurs jours.



**Figure 10** : Schéma des pièces buccales d'une tique femelle  
(d'après Beati et Raoult, 1993)

**Légende** : A : vue dorsale ; B : vue ventrale ; C : coupe transversale en C.1 : les doigts des chélicères, pourvus de lames tranchantes à leur extrémité antérieure, sont des organes rétractiles qui se logent à l'état de repos dans les gaines (8) creusées à l'intérieur des chélicères (2) ; 3 : capitulum ; 4 : aires poreuses ; 5 : les pédipalpes sont constitués de quatre articles (I, II, III, IV) ; 6 : hypostome ; 7 : denticules de l'hypostome.



La femelle se gorge et peut doubler de volume en fin de repas. Le détachement s'effectue à la fin de celui-ci et la tique tombe sur le sol.

#### 2-4.4 Les hôtes : "Réservoirs de bactéries"

(d'après Rodhain et Perez, 1985 ; Wallace, 1992)

La nature de l'hôte varie selon les espèces de tiques (tableau n° 6).

Espèces d'Ixodes	Matures : M ou Immatures : I	Hôtes	Références
<i>Ixodes dammini</i>	I  M	- <i>Peromyscus leucopus</i> * - Rats * - Chiens, chats, Ecureuils, Ratons laveur - Daim à queue blanche * - Canidés	Smith <i>et al.</i> 1993
<i>Ixodes pacificus</i>	I M	- Lézards, reptiles, oiseaux - Daims, canidés, ours	
<i>Ixodes persulcatus</i>	I M	- Rongeurs, oiseaux - daims, canidés, bétails, lièvre	
<i>Ixodes ricinus</i>	I  M	- Mulots, campagnols, petits carnassiers - Oiseaux - Cervidés, sangliers, renard, blaireau	Matuschka <i>et al.</i> 1993
<i>Ixodes scapularis</i>	I  M	- Daims à queue blanche *, oiseaux - Daim à queue blanche *, ours	Magnarelli <i>et al.</i> 1993
<i>Ixodes uria</i>	I M	- Oiseaux de mer	Olsen <i>et al.</i> 1993

\* : les hôtes signalés sont considérés comme des réservoirs de la maladie de Lyme

Tableau n° 6 : Les principales espèces d'*Ixodes* et leurs hôtes

Celles qui s'abritent dans les microhabitats fermés (nids, terriers, buissons...) sont en général en contact avec des espèces de vertébrés qui leur conviennent car il est rare que des espèces très différentes cohabitent dans le même biotope. Par contre les tiques qui vivent en biotope ouvert (prairie, forêt...) rencontrent une gamme d'hôtes plus large. La sélectivité dont font preuve les tiques vis-à-vis des hôtes est plus ou moins large selon les espèces. *I. ricinus*, par exemple, est une espèce dite télotrope, ce qui signifie qu'elle ne manifeste pas une très grande spécificité dans le choix de son hôte. Elle peut, théoriquement, s'attaquer à n'importe quel vertébré. D'une façon générale, les stades immatures se nourriront sur de petits mammifères ou sur des oiseaux, tandis que les stades matures choisiront des hôtes de moyenne ou grande taille.

Le cycle de développement d'*Ixodes* auxquels participent trois hôtes d'espèces différentes (ou non) permet de comprendre l'ampleur prise par la maladie de Lyme et la difficulté rencontrée pour la maîtriser.

Il est évident que l'homme, tout comme certains animaux domestiques jouent seulement un rôle de détecteur dans la circulation de la bactérie dans une région, mais qu'il ne saurait être considéré comme un quelconque réservoir naturel.

Une étude menée par Matuscka (1992) a permis de découvrir que le merle ne pouvait pas être un hôte pour *I. ricinus*. Cette observation soulève de nombreuses questions. De quelle façon est-il résistant ? Est-ce dû à sa réponse immunitaire qui est différente, à la température de son corps qui ne conviendrait pas *B. burgdorferi* ?

## **2-5 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA MALADIE DE LYME**

La répartition de la maladie de Lyme est mondiale et elle correspond principalement à la distribution de certaines tiques. La fréquentation des zones où abondent les tiques vectrices, constitue le facteur de risque pour l'homme. Chacun peut donc être exposé à cette infection et ceci d'autant plus que sa présence en forêt, ou dans d'autres zones humides et boisées est prolongée ou fréquente.

### **2-5.1 Incidence et Prévalence**

#### **2-5.1.1 Incidence :**

##### **\* En France :**

– 1000 cas de maladie de Lyme sont répertoriés par an, auxquels viennent s'ajouter les "cas inapparents" dont la fréquence est inconnue.



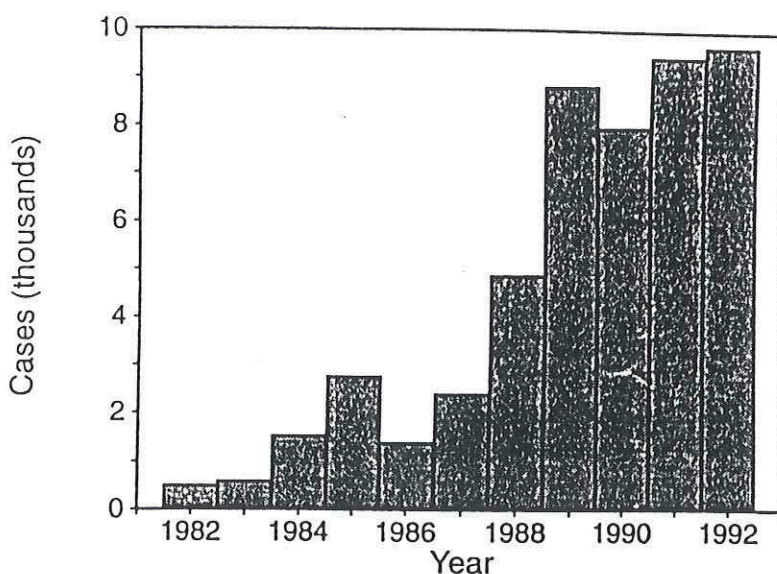
– Elle atteint les deux sexes et tous les âges. On note toutefois une incidence un peu plus élevée chez les enfants et les adultes jeunes. Ce qui pourrait résulter de l'acquisition d'une immunité par la population plus âgée.

– Chacun est donc exposé à l'occasion de promenades en forêt, de chasse, encore que le risque soit naturellement plus grand pour les métiers de la forêt : bûcherons, gardes chasses, gardes forestiers mais également pour les agriculteurs et les vétérinaires.

Les chats et les chiens peuvent être porteurs de tiques et les transmettre à l'homme. De ce fait, le contact avec des animaux domestiques serait un autre facteur favorisant la survenue de la maladie de Lyme. Tous les auteurs et notamment, Falco *et al.* (1993), ne s'accordent pas pour admettre la responsabilité éventuelle des canidés dans la transmission de cette borreliose à l'homme.

\* Aux Etats Unis :

En Amérique, comme en Europe, l'incidence de la maladie de Lyme augmente continuellement depuis la fin des années 1970 (fig. 11).



\*In 1982, 11 states reported cases, compared with 47 and 45 in 1991 and 1992, respectively.  
† 1992 data are provisional.

Figure 11 : Nombre de cas de maladie de Lyme, par an, aux Etats Unis de 1982 à 1992  
(d'après anonyme, 1993)

Cette progression résulte d'une amélioration du dépistage mais également d'une réelle augmentation de l'incidence. De plus une extension des régions endémiques paraît incontestable.

Aux Etats Unis, l'incidence s'avère très variable d'une année à l'autre comme d'un lieu à l'autre. Par exemple dans le Connecticut, l'incidence moyenne est de 22/100000, mais selon les localités, elle peut varier de 0 à 1156/100000.



### 2-5.1.2 Prévalence :

Les infections sont surtout contractées de Mai à Octobre avec un pic de fin Juin à début Septembre (fig. 12). Cette période correspond à la période d'activité des arthropodes et à la multiplicité des contacts hommes-vecteurs.

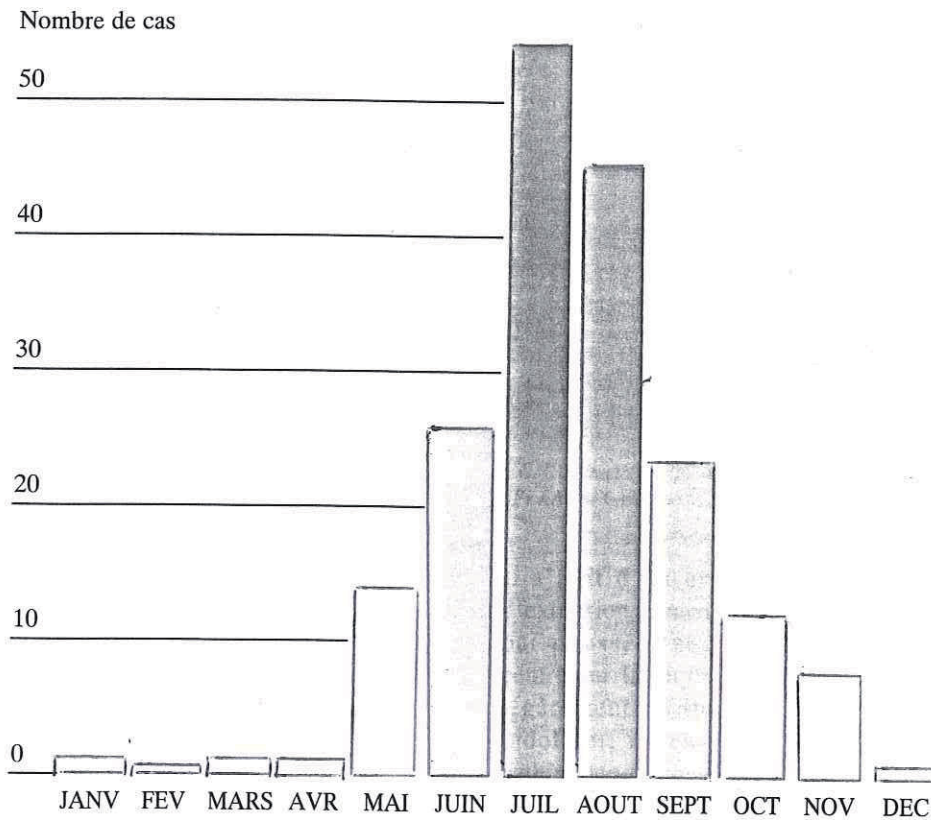


Figure 12 : Distribution annuelle de la phase primaire de la maladie de Lyme (180 cas) en France (d'après Dournon, 1988)

Aux Etats Unis, les premiers signes cliniques sont, dans 66 % des cas observés de Juin à Août.

### 2-5.2 Répartition géographique des tiques

La densité des réservoirs et des vecteurs possibles pour *B. burgdorferi* fait que cette bactérie a une diffusion potentiellement mondiale (tableau n° 7).

Espèces d' <i>Ixodes</i>	Lieu	Références
<i>Ixodes dammini</i>	Nord Est des Etats Unis depuis le Massachusetts jusqu'au Maryland, dans le centre Ouest, le Wisconsin et le Minnesota fi au moins 20 % des tiques sont infectées fi 85 % des cas de maladie de Lyme sont enregistrés aux USA	
<i>Ixodes pacificus</i>	Ouest et Sud des Etats Unis	
<i>Ixodes holocyclus</i>	Australie	
<i>Ixodes persulcatus</i>	Australie, Chine Japon	Nakao <i>et al.</i> , 1992
<i>Ixodes ricinus</i>	- France (Bretagne, Alsace ...) - Suisse - Italie, Espagne - Royaume Uni - Allemagne, Autriche, Belgique, Pays Bas - Suède - Tchécoslovaquie, Scandinavie - Russie  - Sloveenie - Afrique du Nord - Chili	Dournon <i>et al.</i> , 1989 Zwahlen, 1994 Matuschka <i>et al.</i> , 1993 O'connell, 1994  Mejlon et Jaenson, 1993  Korenberg, 1994 Hubalek <i>et al.</i> , 1994 Ruzicsablijic <i>et al.</i> , 1994 Adebajo <i>et al.</i> , 1994 Guzman et Neira, 1993
<i>Ixodes scapularis</i>	- Ouest et Sud des Etats Unis, Connecticut	Magnarelli <i>et al.</i> 1993

Tableau n° 7 : Les espèces d'*Ixodes* et leur localisation

De plus, l'intervention des oiseaux dans le cycle de vie des tiques, permet la dissémination de *B. burgdorferi* dans des endroits très isolés et dispersés dans le monde où il n'y a même pas de mammifères, comme l'a démontré Olsen (1993).

On doit considérer l'épidémiologie de la maladie de Lyme comme ayant tous les caractères de celle des maladies "à foyers naturels", c'est à dire, dont la répartition est irrégulière avec des zones endémiques focalisées relativement limitées séparées par des zones indemnes. De nouveaux foyers peuvent se créer dans des zones écologiquement réceptives, la dissémination du spirochète étant conditionné par le déplacement de ses hôtes (oiseaux et gros mammifères) accompagnés de leur tique.

De plus, certaines modifications apportées par l'Homme, dans l'environnement naturel, pourraient, à la faveur des changements de faune, entraîner des variations concomitantes dans la circulation de *B. burgdorferi*.

Les massifs forestiers humides des régions tempérées constituent donc des zones importantes d'endémies. On peut noter que des températures trop basses ou trop hautes (inférieures à 0°C ou supérieures à 35°C) entraînent la mort de tous les stades des tiques. La température optimale serait de 14 à 23°C.

Les tiques se trouvent généralement à une altitude comprise entre 100 et 800 mètres. Elles vivent dans les broussailles, à la lisière des bois. Elles apprécient particulièrement les feuillus (charme, chêne, aulne et hêtre) et les fougères.

### 2-5.3 Répartition géographique de la maladie de Lyme

La répartition de la maladie de Lyme, bien que très étendue, est toutefois guidée par les facteurs climatiques qui conviennent plus ou moins bien à la prolifération des vecteurs.

#### 2-5.3.1 Aux Etats Unis :

D'après la figure 13, les cas de maladie de Lyme qui ont été recensés en 1992 sont localisés à l'est des Etats Unis (et surtout au nord-est) et sur la côte ouest.

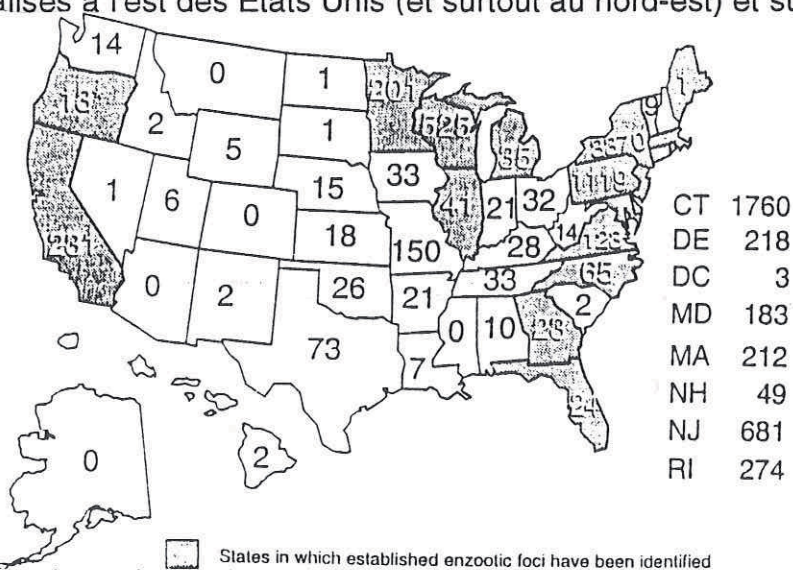


Figure 13 : Cas de maladie de Lyme aux Etats Unis en 1992, d'après anonyme de Mai 1993



2-5.3.2 En France :

Les aires de distribution de la maladie de Lyme ont sensiblement évolué entre 1987 et 1993. La figure 14 illustre ces modifications.

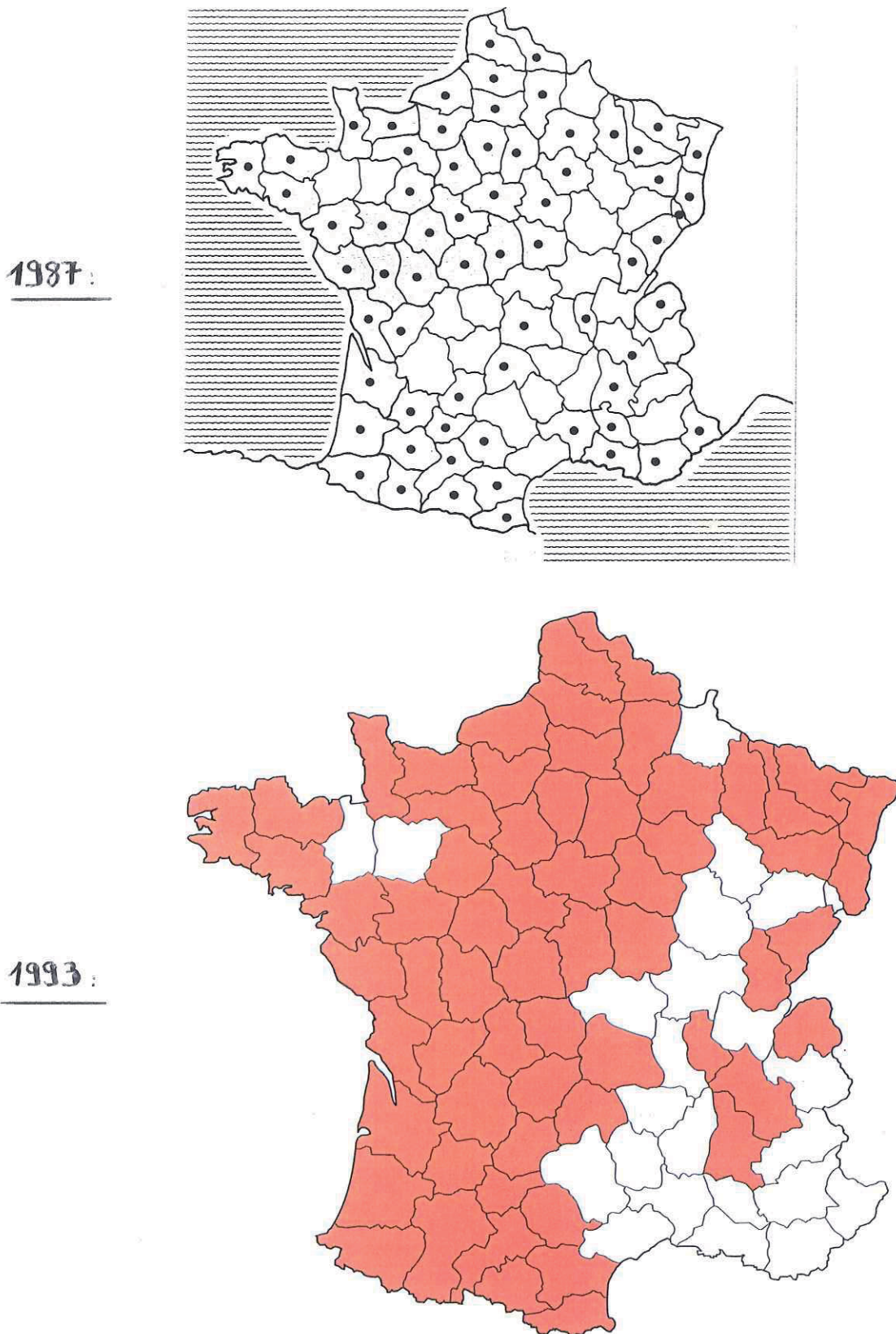


Figure 14 : Aires de distribution de la maladie de Lyme en France, en 1987 et 1993  
(d'après Dournon, 1988 et Beati et Raoult, 1993)

On note, entre autres, que les départements métropolitains du Sud Est de la France, la Corse et le territoire de Belfort ne seraient plus touchés par la maladie de Lyme. Par contre, on a recensé des cas en Dordogne, en Haute Vienne, en Creuse et en Corrèze.

En fait, la maladie peut probablement être contractée dans tous les départements français.



**3<sup>e</sup> Chapitre :**

**DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

## 3<sup>e</sup> Chapitre :

# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

D'une façon générale, compte tenu des manifestations polysystémiques rencontrées dans la maladie de Lyme, le diagnostic biologique est une aide précieuse pour le clinicien. Il faut également connaître les problèmes de sélectivité et de spécificité rencontrés lors de l'interprétation des résultats. Le Western Blot est souvent employé comme technique de confirmation du diagnostic biologique.

Après les prélèvements, deux possibilités s'offrent au biologiste :

- soit rechercher la bactérie à partir de biopsies, de LCR ou de liquide articulaire. Ce diagnostic direct peut être effectué dès le stade primaire mais les résultats sont souvent décevants.
- soit mettre en évidence les anticorps sériques par la méthode de leur choix (Immunofluorescence, ELISA, Hémagglutination passive). Le diagnostic indirect ne pourra être positif qu'après dissémination sanguine de *B. burgdorferi*, c'est à dire à partir du stade secondaire.

Dans ce chapitre, nous présentons successivement la nature des prélèvements et leur conservation, le diagnostic biologique direct puis indirect de la maladie de Lyme.

### **3-1 LES PRÉLÈVEMENTS**

Les prélèvements, qu'ils soient bactériologiques ou destinés à la sérologie, doivent TOUJOURS être effectués avant tout traitement antibiotique. Leur qualité entre pour une grande part dans les chances d'isolement de la bactérie.

#### **3-1.1 Nature des Prélèvements** (d'après Baranton et Postic, 1989)

##### **3-1.1.1 Les prélèvements bactériologiques se font à partir :**

– Du sang : les chances d'isolement sont d'autant plus grandes que le prélèvement est effectué, le plus tôt possible après l'apparition des signes cliniques de la maladie et lorsqu'il existe des manifestations systémiques.

L'ensemencement doit se faire le plus rapidement possible.

– De biopsies cutanées : les prélèvements pourront être effectués

- à la périphérie de l'ECM, selon Agger (1993),
- à partir des lésions d'acrodermatite chronique atrophique (ACA),
- à partir de lymphocytome.

– De liquide céphalorachidien : lorsqu'il existe des manifestations neurologiques, méningées ou des méningoencéphalites. On divise le prélèvement en deux parties : l'une pour la mise en culture et l'autre pour une étude de sérologique.

– Du liquide synovial : en cas d'épanchement articulaire.

– D'urine : la culture est souvent négative mais la recherche d'antigènes est possible.

Le choix des prélèvements est orienté par la symptomatologie clinique.

#### 3-1.1.2 Les prélèvements pour sérologie

Ils sont généralement souhaités en fin de phase primaire ou en phase secondaire lors de la dissémination sanguine et lymphatique de la bactérie. Sinon en cas d'ECM, les anticorps sériques ne sont décelables que dans environ 25 % des cas.

Deux prélèvements à 10-15 jours d'intervalle sont toujours souhaitables.

#### 3-1.2 La conservation des prélèvements

- Les prélèvements bactériologiques se conservent mal : la mise en culture doit être effectuée le plus rapidement possible.

- Les prélèvements pour sérologie, par contre, se conservent facilement s'ils ont été recueillis stérilement. Il est toujours possible de les conserver à 4°C ou à -20°C.

### 3-2 LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DIRECT (d'après Baranton et Postic, 1989)

Les méthodes de diagnostic direct sont particulièrement indiquées en cas de suspicion de maladie de Lyme avec une sérologie négative dans le sang et le LCR.



### 3-2.1 Examen direct

Les résultats des examens directs sont très variables selon les auteurs. Les *B. burgdorferi* sont très rarement mises en évidence dans les tissus et quand ils sont présents, c'est en petit nombre. L'observation de la bactérie dans le sang et le LCR est rare, de même qu'à partir de biopsies synoviales.

Quatre méthodes sont utilisées pour l'examen direct. Les plus utilisées sont la microscopie à fond noir et les méthodes de coloration.

#### 3-2.1.1 Microscopie à fond noir

Cet examen direct permet de mettre en évidence : la taille, la morphologie et le mode de déplacement de *B. burgdorferi*.

#### 3-2.1.2 Immunofluorescence directe ou indirecte

Ces méthodes peuvent être appliquées aux liquides biologiques (après une éventuelle concentration des germes) et aux coupes histologiques.

##### – Immunofluorescence Directe

Le prélèvement est mis au contact d'un sérum de lapin anti-*B. burgdorferi* marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine.

##### – Immunofluorescence Indirecte

Il s'agit en fait, d'une méthode de diagnostic indirect par sérologie.

On utilise un sérum polyclonal de lapin anti-*B. burgdorferi* ou un sérum monoclonal de souris et on révèle par un sérum anti-espèce marqué à la fluorescéine.

L'intensité de la fluorescence est appréciée subjectivement par rapport à une culture positive utilisée comme témoin.

#### 3-2.1.3 Autres techniques de coloration

Bien que les *Borrelia* soient des bactéries Gram (-), les colorations manquent souvent de sensibilité. c'est pourquoi elles sont peu utilisées en pratique.

Les trois méthodes les plus fiables sont :

- la coloration de Giemsa
- les techniques d'imprégnation argentique
- la coloration argentique modifiée de Steiner

### 3-2.1.4 La Polymérase Chain Reaction (PCR)

Cette méthode de biologie moléculaire permet de mettre en évidence des marqueurs génétiques de *B. burgdorferi* dans le sérum, le liquide articulaire, les urines ou le LCR.

Pachner et Delaney (1993) ont étudié l'utilité de la PCR dans le diagnostic de la maladie de Lyme. Ils ont ainsi mis en évidence la spécificité (le taux de faux positif étant < à 3%) et la sensibilité de cette réaction effectuée à partir de LCR. Sigal, dans une étude menée en 1994, arrive aux mêmes conclusions.

Toutefois si la spécificité élevée de la PCR (d'après Johnson *et al.* 1992, elle serait de 94 %) est reconnue, sa sensibilité est beaucoup plus variable selon les milieux prélevés.

La PCR n'a pas pour le moment fait ses preuves dans le contexte du diagnostic biologique de routine. Elle reste réservée à certains laboratoires spécialisés et demeure du domaine de la recherche appliquée.

### 3-2.2 Culture de *B. burgdorferi* (d'après Baranton et Postic, 1989)

#### 3-2.2.1 Milieux de culture

Deux milieux de culture sont actuellement utilisés et donnent des résultats équivalents :

- le milieu de Kelly modifié
- le milieu BSK II (BSK = Barbour, Støener et Kelly)

Un des constituants essentiel est la N-acétylglucosamine qui entre dans la composition du peptidoglycane.

Leur composition centésimale est présentée dans le tableau n° 8 page suivante.



	Composition pour 1 litre	
	du milieu BSK II	du milieu de Kelly modifié
Eau distillée autoclavée	900 ml	900 ml
- Néopeptone B <sub>119</sub>	5 g	5 g
- Yeartolate	2 g	<b>1 g</b>
- HEPES	6 g	6 g
- Glucose D	5 g	5 g
- Citrate de Na	0,7 g	0,7 g
- Pyruvate de Na	0,8 g	0,8 g
- N-acétyl glucosamine	0,4 g	0,4 g
- Bicarbonate de Na	2,2 g	2,2 g
- CMRL 1066 * sans glutamine (10 x conc.)	100 ml	<b>100 ml avec glutamine</b>
- Sérum albumine bovine fraction V	50 g	50 g
- Sérum de lapin inactivé 30 minutes à 56°C et filtré sur membrane de porosité 0,22 µm	84 ml	<b>65 ml</b>

Ajuster le pH à 7,6 avec NaOH 10N

\* : CMRL (Connaught Medical Research Laboratory 1066) contient des acides aminés, des vitamines, divers facteurs de croissance et de l'extrait de levure.

Tableau 8 : Compositions centésimales des milieux de culture de *B. burgdorferi*



Pollack *et al.* (1993) ont cherché à modifier la composition du milieu BSK II afin de standardiser les moyens d'isolement et de culture de *B. burgdorferi*. Ils travaillent sur un milieu appelé BKK-H qui ne contient ni gélatine, ni d'agarose et dont les composants de BSK II sont dans des proportions différentes.

D'autres milieux peuvent être intéressants dans le cas de prélèvements cutanés contaminés ou dans le cas d'ensemencement des tiques. Ils sont alors obtenus par adjonction d'inhibiteurs aux milieux de base précédents afin de les rendre plus sélectifs : kanamycine ou néomycine, acide nalidixique, rifampicine ou 5 fluoro-uracile.

### 3-2.2.2 Mise en culture

Après inoculation, les tubes sont bouchés de façon à empêcher les échanges gazeux et ils sont incubés à 30-33°C. La température optimale de croissance se situe entre 30 et 39°C et le pH doit être égal à 7,6. Comme toutes les *Borrelia*, *B. burgdorferi* pousse lentement puisqu'il se divise en 12 à 24 heures.

A partir de différents produits pathologiques (sang, LCR, liquide articulaire et même des biopsies cutanées comme l'ont montré Kuiper *et al.*, 1994), la culture est obtenue dans un délai moyen de 3 à 4 semaines. Après repiquage, la croissance est plus rapide : 5 à 6 jours.

*B. burgdorferi* perd sa pathogénicité au fur et à mesure des repiquages. Ceci serait dû à la modification de ses plasmides (Saint Girons et Baranton, 1990).

### 3-2.2.3 Résultats

*B. burgdorferi* est présente en petit nombre dans le sang, les liquides biologiques et les lésions cutanées, et vraisemblablement de façon intermittente.

Il existe encore de nombreuses limites à la culture de *B. burgdorferi*. Les milieux sont onéreux, difficiles à préparer en raison de leur richesse et les contaminations sont fréquentes.

L'agent de la maladie de Lyme est donc rarement isolé de produits pathologiques humains (contrairement aux isolements à partir de tiques qui eux sont relativement nombreux). La confirmation bactérienne du diagnostic est exceptionnelle comme l'ont montré Berger *et al.* (1994) à partir d'une culture de *B. burgdorferi* isolé du sang.

### 3-3 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE INDIRECT

Dans la pratique, la sérologie constitue la méthode usuelle de diagnostic. Plusieurs techniques sont utilisées : l'Immunofluorescence indirecte, Elisa, l'Hémagglutination passive, l'Immuncapture et le Western Blot. Les trois premières apparaissent comme les meilleures disponibles en routine permettant d'argumenter un diagnostic. Elles sont commercialisées sous les noms de LYMAG<sup>®</sup>, ELILYME G:M<sup>®</sup> et LYMIX<sup>®</sup> (DIAGAST). Toutefois les différents laboratoires effectuant ces examens emploient des antigènes et des réactifs qui peuvent être variés. Les résultats doivent donc être interprétés en fonction des critères de spécificité et sensibilité fournis par le biologiste.

En cas de difficultés dans l'interprétation des résultats, certains laboratoires spécialisés peuvent effectuer une technique d'immunoempreinte (Western Blot) afin de confirmer le diagnostic. Il est commercialisé sous le nom de BLOTLYME<sup>®</sup> (DIAGAST).

#### 3-3.1 Recherche des Anticorps

##### 3-3.1.1 Méthodes quantitatives (d'après Baranton et Postic, 1989)

###### – L'immunofluorescence indirecte :

Cette méthode est la plus utilisée en France pour la recherche des anticorps dans le sérum, le LCR et éventuellement le liquide articulaire.

Les anticorps liés aux antigènes présents dans la culture sont fixés par l'intermédiaire d'un antisérum anti-espèce marqué à la fluorescéine.

La lecture est basée sur l'examen des lames au microscope.

Un sérum est positif quand on observe une fluorescence verte marquée de *B. burgdorferi* sur un fond rouge, à comparer à l'aspect du sérum témoin. Le seuil de spécificité est de l'ordre de 1/256 pour les IgG et 1/32 pour les IgM.

Le titre du sérum correspond à la plus forte dilution dans laquelle des *B. burgdorferi* fluorescentes sont encore nettement visibles.

###### – ELISA : (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

On recherche alors les anticorps totaux, soit les IgG seules soit les IgM séparément. Cette méthode est plus onéreuse et plus lourde à mettre en œuvre que l'IFI.

Ces deux principales techniques donnent des résultats équivalents et leur interprétation est similaire.

Deux autres méthodes de diagnostic indirect sont plus rarement utilisées :



– L'hémagglutination passive :

Il s'agit d'hématies de mouton sensibilisées par un extrait antigénique de *B. burgdorferi*. La présence d'anticorps sériques spécifiques provoque l'agglutination passive de ces hématies. L'absence d'anticorps entraîne, au contraire, une sédimentation des hématies. Le seuil de positivité est 1/200 dans le sang et de 1/20 dans le LCR.

– Test d'Immuncapture

Ce test consiste à fixer des anti-IgM humaines monoclonales sur les cupules d'une microplaque permettant la capture des IgM contenus dans le sérum à étudier.

La révélation des IgM anti-*B. burgdorferi* du malade se fait par agglutination d'hématies de mouton revêtues d'antigènes spécifiques de *B. burgdorferi*.

### 3-3.1.2 Méthode qualitative : Le Western Blot

(Pâris-Hamelin, 1992)

Ce sont des méthodes de confirmation utilisées uniquement en présence d'un taux d'anticorps significatif.

Le Western Blot permet de mettre évidence les protéines majeures entrant dans la structure antigénique de *B. burgdorferi*. Leur présence renseigne sur l'évolution de la maladie.

Exemple : La protéine de poids moléculaire 41 kDa est peu spécifique de *B. burgdorferi* et apparaît très précocement. Par contre si elle est associée à la protéine P<sub>21</sub> qui est plus spécifique, on peut conclure à un début d'infection. Au stade III, apparaissent des protéines de haut poids moléculaire (66-100 kDa).

La présence des bandes 94-100-73-30 et 21 kDa confirmerait une spécificité de 97 % aux stades tardifs lorsque les signes cliniques ne sont plus toujours évocateurs.

Cette méthode est coûteuse et limitée à des laboratoires spécialisés. De plus, la production de bandes homogènes est délicate.

### 3-3.1.3 Sensibilité et spécificité (Assous, 1994)

Les résultats sérologiques doivent être discutés, non seulement en fonction de la spécificité et de la sensibilité de la technique utilisée par le laboratoire, mais aussi et surtout en fonction du contexte clinique (en effet, 2 % de la population auraient une sérologie positive pour *B. burgdorferi* après un contact asymptomatique et une contamination ancienne passée inaperçue).



– La sensibilité :

Elle dépend : - des réactifs et des critères de lecture utilisés par les laboratoires.  
- du stade de la maladie de Lyme.

\* La sensibilité est insuffisante au stade I : la réponse des anticorps n'est détectée que dans 50 à 70 % des patients. Ceci justifie deux sérologie à 3 semaines d'intervalle.

\* Les anticorps n'apparaissent qu'après la dissémination de *B. burgdorferi*. Leur titre maximum n'est atteint que des semaines et souvent des mois après la contamination.

Au stade II : La sensibilité varie suivant les techniques de 80 à 95 %. Dans les formes neurologiques, la recherche des anticorps dans le LCR est d'une très grande utilité. Elle peut en effet être positive alors que la sérologie est négative.

Au stade III : la sensibilité est d'environ 100 %.

– La spécificité :

D'une façon générale, la spécificité des méthodes employées est insuffisante, car en plus du manque de standardisation des techniques, de nombreuses réactions croisées peuvent fausser le résultat du diagnostic.

Elles peuvent exister avec :

- la syphilis, les leptospiroses et les tréponématoses d'une façon générale.

Ce sont des réactions croisées au sens immunologique du terme dues à des communautés antigéniques entre bactéries.

A l'exception du Western Blot, une sérologie de maladie de Lyme positive ne peut être interprétée que si la sérologie syphilitique est négative. D'où la règle d'éliminer, même en l'absence de signes cliniques évocateurs, une tréponématose par la sérologie avant de conclure au diagnostic de la maladie de Lyme.

- Des maladies autoimmunes, la mononucléose infectieuse

Ce ne sont pas véritablement des réactions croisées mais plutôt des phénomènes d'interférence dus aux IgM.

### 3-3.1.4 Conduite à tenir devant une sérologie de Lyme positive

Celle-ci est indiquée par un schéma d'Assous (fig. 15, page suivante).

conduite à tenir devant une sérologie de borreliose de Lyme positive  
(avec  $\geq 98\%$  témoins négatifs au seuil choisi)

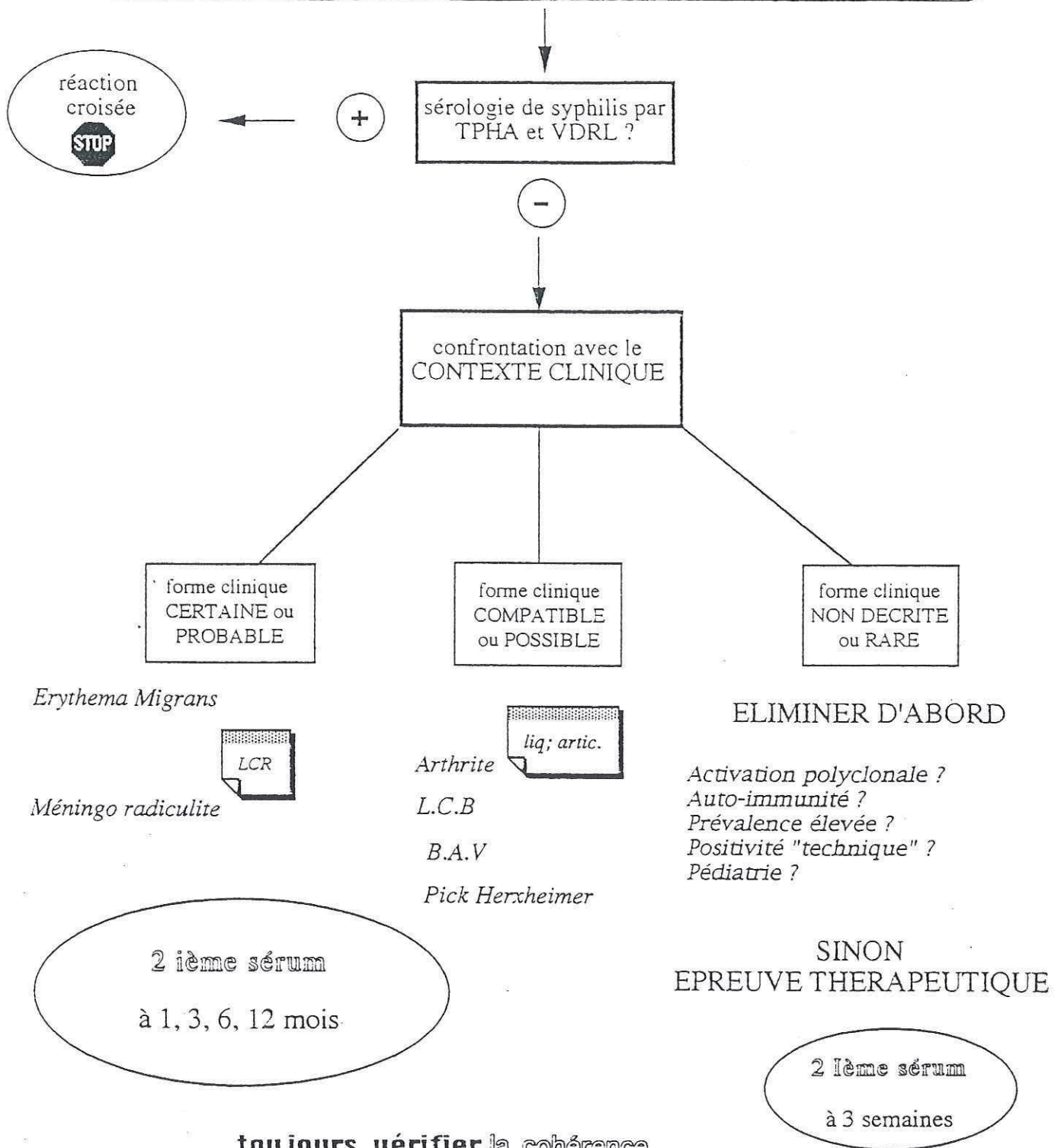


Figure 15 : Conduite à tenir devant une sérologie de borreliose de Lyme positive (d'après Assous, 1994)

### **3-4 LES MÉTHODES D'AVENIR**

#### **3-4.1 Mise en évidence d'anticorps sériques**

Les anticorps sont mis en évidence à l'aide de fractions antigéniques purifiées ou appauvries en certains constituants (flagelline par exemple) par une technique ELISA ou par des techniques d'Immunoblot (Rasiah *et al.*, 1994).

#### **3-4.2 Exploration de l'immunité cellulaire,**

L'intérêt réside pour l'instant davantage dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie que dans l'utilisation diagnostique (Callister *et al.*, 1993).

#### **3-4.3 Recherche d'antigènes solubles dans les urines**

Cette nouvelle approche diagnostique de la maladie a été décrite par Hyde et Johnson (1989). La recherche de bactéries dans les urines s'est par contre toujours révélée négative chez l'homme.

#### **3-4.4 L'amplification génique**

Elle permet la recherche de séquences spécifiques de *B. burgdorferi* (Wallich *et al.*, 1990).



**4<sup>e</sup> Chapitre :**

**TRAITEMENTS  
DE LA MALADIE DE LYME**

## 4<sup>e</sup> Chapitre :

### TRAITEMENTS

### DE LA MALADIE DE LYME

Les traitements de la maladie de Lyme se composent de mesures prophylactiques et, si besoin, d'un traitement curatif. Celui-ci doit être mis en œuvre précocement avec une antibiothérapie adaptée (activité sur *B. burgdorferi*, diffusion cutanée, articulaire et méningée). Un tel traitement permet une guérison rapide des symptômes et s'oppose aux complications tardives par l'éradication des germes éventuellement présents au niveau du système nerveux central et des articulations.

Dans ce 4<sup>e</sup> chapitre, nous présentons successivement dans une première partie, les mesures de prophylaxie, chimiques ou non, puis dans une deuxième partie, le traitement curatif possible en fonction de la précision du diagnostic étiologique.

#### 4-1 MESURES DE PROPHYLAXIE

##### 4-1.1 Comment éviter les morsures de tiques ?

Bien que ceci paraisse utopique, certaines mesures collectives ou individuelles peuvent éviter les morsures de tiques. Elles concernent surtout les zones d'endémie, c'est à dire les bois et les forêts humides des régions tempérées et permettent de limiter l'extension actuellement rapide de l'infection.

Les mesures collectives consistent essentiellement à lutter contre les hôtes vecteurs ; mais leurs diversités d'espèces et leur nombre rendent la tâche difficile voire illusoire.

La prophylaxie repose aujourd'hui sur des mesures individuelles simples et efficaces.

#### 4-1.1.1 Les mesures collectives : "Lutte contre les hôtes vecteurs" (Curtes, 1991; Legrand, 1991)

Les mesures collectives ne s'adressent qu'aux zones d'endémies des Etats Unis et ne sont donc pas appliquées en France.

##### – Le défrichage

Les tiques du genre *Ixodes* vivent essentiellement dans les herbes. C'est pourquoi le débroussaillage, notamment près des zones d'habitation est utilisé pour réduire le nombre des vecteurs.

La méthode la plus efficace consiste à pratiquer un défrichage permettant une pénétration de 70 à 80 % de la lumière solaire et d'appliquer ensuite un herbicide. Il a été démontré qu'ainsi, la population de larves était réduite de 90 % et celle des nymphes et des tiques adultes de plus de 50 %. Cependant, pour être utile, ce débroussaillage doit se pratiquer de début du printemps jusqu'assez tard en automne pour éviter que la repousse ne fournisse une couverture hivernale suffisante pour la survie des tiques.

##### – L'éloignement des cervidés

Les cervidés constituent les hôtes mammifères d'*I. dammini* et l'augmentation explosive du nombre de cerfs aux Etats Unis depuis ces dernières années, semble avoir une influence sur la rapidité de l'extension de la maladie de Lyme.

Cependant, diminuer la population des cerfs, en étendant la saison de chasse notamment, dans certains lieux, ne serait pas efficace contre cette extension. En effet, des expériences ont montré que si les cerfs sont moins nombreux, le nombre de tiques parasitant le même cerf augmente ou qu'ils se fixent alors sur des hôtes "alternatifs" tels que l'homme. De plus, le transport des cerfs infectés de tiques, tués au cours de la chasse, pourrait constituer un moyen d'extension de la maladie d'une zone endémique.

L'éloignement des cervidés des lieux habités pourrait être éventuellement accompli par la mise en place de clôtures électrifiées.

Le problème est le même pour *Peromyscus leucopus* (souris à pattes blanches). L'utilisation des rodenticides pourrait même étendre l'infection en augmentant la sensibilité relative de tiques parasitant chaque souris.

##### – Les pesticides

L'usage des pesticides est difficile à réaliser car, pour que ce soit efficace, il faudrait en pulvériser sur des zones très vastes de forêts. De plus, ces produits pénètrent peu dans la végétation et sont donc peu efficaces sur les tiques enfouies dans les herbes et les feuilles.



Le contrôle d'*I. dammini* est une exception dans la mesure où les adultes restent sur les arbustes après la chute des feuilles et avant qu'ils ne réapparaissent au printemps. Le manque de feuillage protecteur pendant ces périodes rend les tiques adultes vulnérables aux aérosols chimiques. Cependant, une partie des tiques adultes restent sur le sol où elles sont protégées par une couverture épaisse de feuilles mortes et elles ne sont donc pas atteints par les pesticides.

Il est utilisé essentiellement trois pesticides contre *I. dammini* :

- le Diazinon
- le Carbaryl
- le Chlorpyrifos

\* Le Diazinon et le Chlorpyrifos se présentent sous forme d'aérosols :

- Le Diazinon est pulvérisé sur les arbustes et à leur proximité.
- Le Chlorpyrifos est vaporisé : sur les broussailles, les bordures des pelouses, les mauvaises herbes, le long des sentiers pédestres et des routes, et sur les sites de pique-nique.

Ces deux produits sont également utilisés au niveau des habitations dans les fentes, les fissures et dans les litières des animaux domestiques pour contrôler les tiques des chiens.

Lors de la pulvérisation du pesticide, il faut évacuer les lieux traités jusqu'à ce que le produit ait séché.

\* Le Carbaryl est une poudre à appliquer sur les arbustes. Il doit être réutilisé quand les tiques subadultes sont réintroduites par les hôtes animaux dans les lieux traités.

#### 4-1.1.2 Les mesures individuelles

L'extension de la maladie peut être limitée par l'information du public sur son épidémiologie et notamment sur les mesures de protection individuelles.

Les tiques prolifèrent dans les bois et forêts humides des régions tempérées, en particulier entre mai et septembre, période où ils sont susceptibles de transmettre la maladie de Lyme. Ce sont donc les personnes fréquentant ces zones, c'est à dire les randonneurs, les chasseurs et les professionnels travaillant en forêt (gardes forestiers par exemple) qui doivent être extrêmement vigilants et se protéger contre les tiques.

##### – Les vêtements

Les conseils simples qui vont suivre, sont les plus appropriés à nos régions compte tenu du faible taux de contamination des tiques (1 à 3 %).

Dans les lieux infectés d'*Ixodes*, il faudrait porter des vêtements longs (pantalons et manches longues), repliés aux chevilles, aux poignets et à la taille pour éviter aux tiques de pénétrer.

De plus, il est préférable de porter des vêtements de couleur claire sur lesquels les tiques sont plus facilement repérées.

Après avoir quitté la forêt, ces vêtements doivent être brossés et inspectés avant que le porteur ne rentre à l'intérieur d'une habitation ou d'un véhicule.

La maladie de Lyme ne se transmet que dans les 24-48 heures suivant la morsure. Une inspection méticuleuse de tout le corps, après chaque promenade ou autre activité à risque, peut ainsi éviter l'infection.

#### – Les répulsifs

Certains répulsifs sont hautement efficaces contre les tiques. Il existe tout d'abord, un répulsif à base de perméthrine qui peut être appliqué sur la surface des vêtements mais pas sur la peau.

Un autre répulsif à base de diéthyltoluamide est utilisé. Il a une action plus prolongée que le premier car il résiste mieux à l'évaporation, à la pluie, à la sueur et au brossage. Ainsi, il est actif plusieurs heures. C'est le seul répulsif qui puisse être mis sur la peau et il peut être utilisé conjointement à la perméthrine, sur les vêtements. Dans les officines, d'une façon concrète, on peut conseiller la lotion ou l'aérosol : PREVIPIQ<sup>®</sup> (N, N-diéthyltoluamide 20 % et fractions d'huiles végétales 2,1 %). Sa rémanence est de 4 heures.

#### 4-1.2 Que faut-il faire après une morsure de tique ?

Si malgré les mesures de prévention expliquées précédemment, la morsure a lieu, la première des choses à faire est le retrait de la tique le plus tôt possible.

##### 4-1.2.1 Retrait de la tique (Beati et Raoult, 1993)

Etant donné qu'une tique ne commence à inoculer des microorganismes que 24 à 48 heures après le début de son repas sanguin, il faut la retirer dans ce délai afin d'éviter l'infection. La méthode la plus simple et efficace pour détacher une tique sans laisser le rostre est :

- l'anesthésier avec de l'éther
- attendre quelques minutes
- exercer, avec les doigts ou une pince à épiler, une traction en même temps qu'une rotation sur le corps de la tique en la saisissant le plus près possible de la peau de l'hôte.



La rotation permet de dégager les denticules de l'hypostome qui fonctionnent comme des harpons.

Si on saisit la tique par le corps, elle peut injecter son contenu à l'intérieur de la blessure.

On peut également appliquer de l'huile sur le corps de la tique. Celle-ci meurt d'hypoxie.

On procède ensuite à une désinfection de la plaie (et des mains éventuellement) et l'on peut même être amené à prendre en charge des réactions allergiques. En effet, les diverses toxines produites par les glandes salivaires peuvent être allergisantes.

#### 4-1.2.2 Chimio prophylaxie

Toute personne vivant en zone exposée et qui connaît les mesures de prévention, doit également être avertie de la survenue éventuelle de troubles cutanés après une morsure de tique. Si elle constate un érythème, une consultation médicale s'impose.

Toutefois, une antibiothérapie se justifie-t-elle systématiquement après une morsure de tique ?

##### – Chimio prophylaxie systématique

La prophylaxie systématique des sujets séropositifs asymptomatiques voire de toute personne mordue par une tique, reste très controversée.

En effet que ce soit dans des zones hyperendémiques ou uniquement endémiques, d'après de nombreux chercheurs, la chimio prophylaxie est inutile.

En 1992, Magid *et al.* ont étudié la chimio prophylaxie de la maladie de Lyme par la doxycycline dans des zones diversement infectées : Les résultats sont les suivants :

- Si la probabilité d'infection par ***B. burgdorferi*** après une morsure de tique est supérieure ou égale à 3,6 %, le traitement par doxycycline des patients est indiqué pendant deux semaines.

- Si la probabilité d'infection par ***B. burgdorferi*** après une morsure de tique se situe entre 1 % et 3,6 %, la chimio prophylaxie par doxycycline est préférée.

- Par contre, si la probabilité est inférieure à 1 %, le traitement n'est pas justifié.

Quelques mois plus tard, Shapiro *et al.* (1992), qui ont travaillé sur la chimio prophylaxie par l'amoxicilline dans une zone endémique (probabilité par l'amoxicilline d'infection < à 1 %), sont arrivés approximativement aux mêmes conclusions que Magid (de même que Agre et Schwartz, 1993).

Ces deux études ont été commentées et critiquées par Liegner (1993) et Drachman (1993).



Si la chimioprophylaxie systématique est aujourd'hui reconnue par la plupart des chercheurs comme inefficace, elle est également abandonnée pour des raisons financières : Une prophylaxie dans les zones d'hyperendémie et surtout d'endémie représente un coût trop élevé pour être applicable.

Par contre, une étude effectuée en 1993, dans le Massachusetts par Shih et Spielman, montre l'efficacité d'un traitement local, de 3 jours, au niveau du site d'inoculation de la borreliose chez la souris. L'utilisation de tétracycline à 1 mg, dès les 2 premiers jours suivant la morsure, fait avorter l'infection. L'antibiotique disparaît de la circulation générale au bout de 5 jours mais reste localement au niveau cutané. Ce traitement à faible dose pendant une courte durée, évite l'apparition d'effets indésirables et diminue le coût de la chimioprophylaxie.

La prophylaxie locale pourrait être une prévention d'avenir.

Si la chimioprophylaxie n'est pas conseillée systématiquement, elle est par contre fortement préconisée chez la femme enceinte et chez les jeunes enfants.

#### – Chimioprophylaxie chez la femme enceinte

D'après certains médecins (Schlesinger *et al.*, 1985 ; Markowitz *et al.*, 1986 ; Weber *et al.*, 1988), l'antibiothérapie s'est avérée indispensable chez la femme enceinte devant toute suspicion de maladie de Lyme, car bien que la transmission fœto-maternelle paraisse être exceptionnelle, elle peut être potentiellement grave (Nadal *et al.*, 1989).

Bien que cela soit rapporté dans de nombreuses publications, Strobino (1993) considère que l'infection de la mère avant la conception ou pendant la grossesse ne serait pas associée aux troubles du développement, aux malformations congénitales (petits poids, prématuré, malformations cardiaques ...) et même à la mort du nouveau-né.

Dans le cas d'une chimioprophylaxie chez une femme enceinte, on utilise le plus couramment les macrolides ou l'amoxicilline.

#### – Chimioprophylaxie chez les jeunes enfants

La maladie de Lyme est très sévère chez les enfants. Elle se traduit le plus souvent par des troubles neurologiques.

Devant la gravité de ces formes, un traitement prophylactique par b lactamines ou macrolides est indispensable.

#### 4-1.3 Vaccination : Prophylaxie d'avenir

La vaccination qui apparaît, au premier abord, l'une des prophylaxies les plus efficaces et les plus faciles à mettre en application, est néanmoins très difficile à établir. Les chercheurs sont confrontés à plusieurs difficultés :

- Le vaccin doit être efficace contre tous les sérotypes de *B. burgdorferi*. Il est donc indispensable de rechercher les différentes souches de cette bactérie et leur immunopathogénicité spécifique. D'après Dykhuizen *et al.* (1993) la connaissance des variations géographiques et génétiques de *B. burgdorferi* est essentielle pour le développement d'un vaccin et d'un programme de contrôle efficace. De plus, Lovrich *et al.* (1993) ont démontré qu'un vaccin monovalent ne pouvait pas protéger efficacement contre l'infection due aux différentes souches de *B. burgdorferi*.

Jobe *et al.* (1994) suggèrent de combiner des protéines immunogènes de différentes souches afin de réaliser un vaccin complet.

- Dans un même temps en 1994, Hassler et Maiwald ont signalé le cas d'un patient de 54 ans infecté 3 fois par *B. burgdorferi* en 4 ans malgré sa séropositivité. Cette constatation peut avoir des conséquences directes sur l'avenir d'un vaccin.

Malgré ces deux points négatifs mettant en doute l'avenir de la vaccination, une étude récente sur l'homme, de Keller *et al.* (1994), lui donne un second souffle. Non seulement ce vaccin entraîne la formation d'anticorps à des taux encourageants, (ils sont actifs *in vitro* sur *B. burgdorferi* et inhibent sa réplication) mais, en plus, il serait très immunogène et non toxique (la réaction la plus courante est une raideur locale et une raideur au site d'injection). C'est la première fois qu'un vaccin contre la maladie de Lyme, constitué de la protéine A est testé sur des volontaires sains. Ils ont reçu chacun trois doses de vaccin et ont été suivis pendant 1 an. Toutefois les auteurs précisent qu'ils ne savent pas encore si les taux d'anticorps obtenus sont suffisants pour avoir un effet protecteur.

## 4-2 TRAITEMENTS CURATIFS

### 4-2.1 Différents traitements envisageables

Au traitement médicamenteux, qui repose en majeure partie sur l'antibiothérapie, viennent s'ajouter, dans le cas de troubles articulaires ou d'atteintes cardiaques, des thérapies non médicamenteuses comme la synoviorthèse ou la pose d'une sonde de stimulation.



#### 4-2.1.1 Traitements médicamenteux

##### 4-2.1.1.1 L'antibiothérapie

Quelque soit le stade de la maladie, un traitement antibiotique est nécessaire pour tuer **B. burgdorferi**. Cette antibiothérapie a pour buts :

- d'une part, de guérir les symptômes déjà apparus.
- d'autre part, de détruire les bactéries susceptibles de se trouver au niveau des articulations, du système nerveux ou du myocarde, de manière à empêcher l'apparition de manifestations graves au niveau de ces organes.

De ces deux objectifs découlent les critères de choix des médicaments employés.

#### \* Critères de choix des antibiotiques

##### \* La diffusion :

Afin d'éviter les complications, l'antibiotique doit, non seulement, diffuser dans le liquide céphalorachidien et dans le liquide articulaire, mais en plus il doit atteindre, au niveau de ces sites d'action, des concentrations supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour éliminer le spirochète.

C'est pourquoi d'une façon générale, l'amoxicilline et les céphalosporines sont couramment employées en raison de leur bonne diffusion. En cas d'allergie à ces antibiotiques, la doxycycline représente un substitut thérapeutique, à condition d'utiliser des doses suffisantes (Dotevall et Hagberg, 1989).

Les macrolides n'ont pas leur place dans le traitement des complications neurologiques et articulaires car leur diffusion est médiocre.

##### \* La bactéricidie :

L'activité *in vitro* de certains produits sur la souche B31 de **B. burgdorferi** figure dans le tableau n° 9 (page suivante).

L'antibiotique idéal doit être capable de tuer la *Borrelia* *in vitro* comme *in vivo*.

D'après la tableau ci-joint, la ceftriaxone et les macrolides (et apparentés) semblent être les produits les plus efficaces *in vitro* sur la souche B31 de **B. burgdorferi**. Toutefois, *in vivo*, l'érythromycine comme la roxythromycine apparaissent peu efficaces alors que l'azithromycine serait plus bactéricide.

En ce qui concerne un autre macrolide, la clarithromycine, une étude menée par Alder *et al.* (1993) sur les hamsters, a montré qu'elle pouvait dans les cas d'arthrites diminuer le degré de gonflement et le temps de guérison. Cette observation laisse envisager l'éventuelle efficacité de la clarithromycine dans le traitement des arthrites de Lyme chez l'homme.

Les autres familles d'antibiotiques comme les  $\beta$  lactamines et les cyclines sont efficaces *in vivo*.



CMI (CMB) en mg/l						
	Berger et Johnson (1989)	Preac-Mursic et al. (1987)	Preac-Mursic et al. (1989)	Dever et al. (1993)	Agger et al. (1992)	
Pénicilline G	(12.8 - 25.6)	4				
Oxacilline		4				
Amoxicilline	(0.8 - 3.2)	0.50				
Amoxicilline Ac. Clavulanique		0.25				
Impipénem		0.25				
Cephalexin					32 ( $\geq$ 256)	
Cefadroxil					64 ( $\geq$ 128)	
Cefaclor					128 ( $\geq$ 256)	
Cefuroxime					0.18 (0.75)	
Cefixime					0.8 (1.6)	
Ceftriaxone	(0.08 - 0.16)	0.06			0.02 (0.06)	
Cefotaxime		0.12				
Lincomycine		0.50				
Tetracycline	(0.8 - 3.2)	0.5				
Erythromycine	(0.08 - 0.16)	0.06	0.03	0.03		
Roxythromycine			0.03			
Clarithromycine			0.015	0.015		
Azithromycine			0.015	0.015		
Vancomycine				0.5 - 2 (2)		
Ofloxacine		4				
Ciprofloxacine		2				

CMB : Concentration minimale bactéricide

CMI : Concentration minimale inhibitrice

Tableau n° 9 : Activité *in vitro* de certaines molécules sur la souche B31 de *B. burgdorferi*

\* La durée d'action :

L'antibiotique doit posséder une demi-vie longue permettant de maintenir des taux élevés pendant des périodes très longues. En effet, il a été démontré, que dans les infections à spirochètes, des taux à peu près constants en antibiotique sont préférables à cause de la multiplication lente de ces microorganismes. Ils pourraient ainsi se régénérer pendant que la concentration en antibiotique chute.

La demi-vie de l'azithromycine (35-55 heures) explique facilement son efficacité par rapport aux autres macrolides (ex : demi-vie de l'erythromicine 1,5 à 3 heures)

\* Le mode d'administration :

Les traitements de la phase I et II sont généralement ambulatoires. La famille d'antibiotique indiquée en première intention, lorsqu'il n'y a pas de contre-indication, sont les cyclines. La doxycycline est souvent préférée à la tétracycline car sa demi-vie longue permet une prise de 2 fois par jour. Les taux tissulaires sont également plus élevés.

Pour le traitement de la phase III, le choix de la pénicilline G à fortes doses oblige à hospitaliser le malade. La ceftriaxone possède un avantage par rapport à la pénicilline : une seule injection quotidienne est nécessaire.

D'après Lightfoot *et al.* (1993), il est irrationnel d'administrer un antibiotique en intraveineuse à un patient qui présente uniquement des signes généraux tels que de la fatigue ou des myalgies. Un traitement par voie orale est suffisant à ce stade de la maladie de Lyme : il permet d'éliminer le spirochète et il est moins agressif pour l'organisme. De plus, cette étude est consacrée également à l'analyse du rapport entre le coût et l'efficacité d'un traitement intraveineux. D'après les résultats, même dans les zones d'endémie, un traitement empirique avec des antibiotiques par voie intraveineuse entraîne un coût et des risques bien plus importants que les bénéfices obtenus.

\* La tolérance :

Les quatre familles d'antibiotiques couramment utilisées dans le traitement de la maladie de Lyme, présentent des effets indésirables et des contre indications plus ou moins graves. Si un problème de tolérance apparaît, deux choix sont envisageables :

- changer de famille d'antibiotiques,
- ou bien par de simples mesures diminuer ces effets néfastes.

Les effets indésirables, les contre-indications et les mesures à prendre figurent dans le tableau n°10 (page suivante).



Famille	Effets indésirables	Contre Indications	Mesures à prendre
Pénicillines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergies</li> <li>- Réactions de type Jarisch.</li> </ul> <p>Erxheimer à fortes doses (fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies, rougeurs de l'ECM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergies connues</li> <li>- MNI pour les pénicillines du groupe A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respecter les contre indications</li> <li>- En cas de traitement à doses fortes : on débute le traitement par de faibles doses (0,5 à 1 g/24 h. le 1<sup>er</sup> jour) puis on augmente progressivement les doses en 3 à 4 jours</li> <li>- Si une réaction de Jarisch E survient : on la traite par aspirine ou corticoïdes</li> </ul>
Cephalosporines	<p>RARES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhées</li> <li>- Allergies</li> </ul>	<p>PEU</p> <p>excepté la grossesse et l'allaitement faute de recul suffisant</p>	
Macrolides	<p>RARES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhées</li> <li>- Allergies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Allergies, insuffisance hépatique (sont des inhibiteurs enzymatiques)</li> </ul>	<p>Ne pas associer avec</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les dérivés de l'ergot de seigle</li> <li>- la théophylline...</li> </ul> <p>⇒ Risque de surdosage</p>
Cyclines	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Photosensibilisation (coups de soleil, brûlures, rashes)</li> <li>- Troubles digestifs</li> <li>- Troubles hématologiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grossesse</li> <li>- Allaitement</li> <li>- Enfant de moins de 8 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respecter les contre-indications et utiliser les cephalosporines si besoin</li> <li>- Se protéger avec un écran total lors d'exposition au soleil</li> </ul>

Tableau n° 11 : Effets indésirables rencontrés avec les antibiotiques utilisés pour le traitement de la maladie de Lyme. Mesures à prendre éventuellement (d'après Massaroti *et al.*, 1992 ; Liegner, 1992) modifié



\* Applications : Schémas thérapeutiques proposés en fonction des différents stades (Sigal, 1992).

\* Stade primaire :

C'est à la phase précoce de l'infection, lorsque les symptômes cliniques sont limités à une seule lésion cutanée (ECM), que l'antibiothérapie est la plus efficace. Il faut noter que l'ECM guérit spontanément en 28 jours et que le rash disparaît quelques jours après le début des antibiotiques.

Les médicaments et les posologies proposés par Sigal (1992), dans le tableau n° 11 doivent être administrés en fonction des contre indications relatives et des manifestations cliniques. D'une façon générale, lorsque l'ECM sera accompagné de signes généraux (fièvre, céphalées arthralgies) la durée du traitement sera allongée.

	Médicaments	Posologies	Durée de traitement	Références
A D U L T E S  E N F A N T S	Doxycycline	100 mg x 2/j.	3 à 4 semaines	Massarotti <i>et al.</i> 1992
				Nadelman <i>et al.</i> , 1992
	Tétracycline	250 à 500 mg x 4/j.		Liegner, 1992
	Amoxicilline	250 à 500 mg x 4/j.		Dattwyler <i>et al.</i> , 1990
	Amoxicilline	40 mg/kg/j. en doses fractionnées		
	Erythromycine	30 mg/kg/j. en doses fractionnées		
	Phénoxyéthyl-pénicilline	25-50 mg/kg/j. en doses fractionnées		Weber <i>et al.</i> , 1990

Tableau n° 11 : Traitement par voie orale du stade primaire d'après Sigal, 1992

Les références bibliographiques indiquées dans le tableau n° 11 sont des études comparatives de médicaments menées ces dernières années :

- Une étude réalisée par Nadelman *et al.* (1992) compare la cefuroxime (500 mg x 2/j. pendant 20 jours) et la doxycycline (100 mg x 3/j. pendant 20 jours) dans le traitement du stade primaire de la maladie de Lyme. La cefuroxime serait mieux tolérée et légèrement plus efficace que la doxycycline pour traiter cette borreliose mais également pour prévenir d'éventuelles manifestations tardives.

- Massarotti *et al.* (1992) ont comparé la sécurité et l'efficacité de la doxycycline, de l'azithromycine et de l'amoxicilline plus probénécid dans le traitement de la phase primaire de maladie de Lyme. Ils arrivent à la conclusion que ces trois antibiotiques ont apparemment la même efficacité (des échecs thérapeutiques et des rechutes étant signalés avec tous ces médicaments), leurs différences se situeraient au niveau de leurs effets indésirables et de leur facilité d'administration.

- Amoxicilline plus probénécid : 32 % d'éruptions cutanées observées,

- Doxycycline : Il y a eu des réactions de photosensibilisation surtout l'été. Mais excepté cet effet indésirable, la doxycycline représente un traitement peu cher et sa posologie est d'une prise unique 2 fois/jour.

- Azithromycine : des diarrhées mineures et des crampes abdominales sont les seuls effets indésirables observés. L'avantage de ce produit est son utilisation possible chez le jeune enfant une seule fois par jour pendant 5 à 10 jours.

En conclusion, cette étude conseille 10 jours seulement de traitement pour les infections localisées à la peau et 20 jours lorsqu'il y a dissémination de la bactérie.

- Liegner (1992) a comparé plusieurs tétracyclines. Pour elle, la minocycline est la mieux adaptée au traitement de la maladie de Lyme. Ceci pour plusieurs raisons :

- C'est la tétracycline la plus lipophile

- Sa CMI est plus basse que l'ampicilline, la doxycycline ou la tétracycline`

- Sa demi-vie est longue (12 à 24 heures)

- Elle a moins d'effets indésirables (pas d'irritation gastro-intestinale et peu de photosensibilisation et de vertiges)

- Une étude comparative entre l'amoxicilline plus probénécid et la doxycycline, effectuée par Dattwyler *et al.* (1990) ne met pas en évidence une différence d'efficacité entre ces traitements. Ceci explique pourquoi certains médecins américains comme Sigal préconisent la doxycycline en première intention malgré son taux de pénétration plus faible dans le LCR.

- Enfin, Weber *et al.* (1990) ont comparé la ceftriaxone à une pénicilline orale donnée pendant 12 jours. D'après leurs résultats, la ceftriaxone devrait être préférée à la phénylméthylpénicilline (par exemple) chez les patients, qui en plus de l'ECM, ont un ou plusieurs symptômes associés.



\* Stades : secondaire et tertiaire

Ces deux stades correspondent à la dissémination de *B. burgdorferi* dans l'organisme. Elle peut atteindre le système nerveux, le cœur, les articulations... Pour traiter ces complications, seuls les composés lipophiles susceptibles de diffuser dans le liquide céphalo rachidien et le liquide articulaire peuvent être employés.

Le traitement par voie intraveineuse préconisé par Sigal (1992) dans le tableau n° 12 s'adresse à toutes les atteintes neurologiques, cardiaques et articulaires excepté la paralysie faciale contre laquelle il conseille une antibiothérapie par voie orale (celle-ci évolue toujours favorablement avec ou sans traitement)

	Médicaments	Posologies	Durée de traitement	Références
A D U L T E S	Ceftriaxone	2 g/j. ou 1g x 2/j.	2 à 3 semaines	Dattwyler <i>et al.</i> (1987,1988)
	Cefotaxime	3 g x 2/j.		Pfister <i>et al.</i> 1989
	Benzylpenicilline	14,4 g/j. en 6 doses fractionnées		Hassler <i>et al.</i> 1992
	Chloramphénicol	50 mg/kg/j. en 4 doses fractionnées		
E N F A N T S	Ceftriaxone	75-100 mg/kg/j.	2 à 3 semaines	Mülleger <i>et al.</i> 1991
	Cefotaxime	90-180 mg/kg/j. en 2 ou 3 doses fractionnées		
	Benzylpenicilline	180 mg/kg/j. en 6 doses fractionnées		

Tableau n° 12 : Traitement par voie intraveineuse des stades secondaires et tertiaires de la maladie de Lyme (d'après Sigal, 1992)

En cas d'allergie à ces antibiotiques, la doxycycline, comme l'ont démontré Dotevall et Hagberg (1989), représente un substitut thérapeutique, à condition d'utiliser des doses élevées : 300 mg/j. pendant 14 à 21 jours. L'azithromycine semble très intéressante à l'essai.



Les références citées dans le tableau n° 12 sont des études comparatives de médicaments :

- Pfister *et al.* (1989) qui ont mené deux études sur le traitement des manifestations neurologiques aiguës, en concluant que la céfotaxime, la ceftriaxone et la pénicilline G sont aussi efficaces les unes que les autres lorsqu'elles sont utilisées aux posologies préconisées par Sigal, pendant 10 jours.

- Mülleger *et al.* (1991) ne montrent pas de différence d'efficacité entre la ceftriaxone et la pénicilline G dans le traitement des formes aiguës neurologiques chez l'enfant.

Par contre, dans les atteintes articulaires, les céphalosporines paraissent plus efficaces que la pénicilline G.

- Hassler *et al.* (1990) ont, en effet, étudié comparativement la céfotaxime (2 x 3g/j.) et la pénicilline G (2 x 10 MU/j.) en intraveineuse pendant 10 jours. Ils ont conclu à l'efficacité de la céfotaxime et à sa meilleure tolérance par rapport à la pénicilline injectable. Cette même équipe a mis ses recherches en application, un an plus tard : ils ont ainsi traité deux patients de 53 ans et 40 ans, par de la céfotaxime à fortes doses. L'efficacité et la tolérance de ce produit ont été confirmées.

- Dattwyler *et al.*, de leur côté, ont mené de nombreuses recherches (1987 , 1988) sur la ceftriaxone. Cette céphalosporine paraît être également le traitement de choix de l'arthrite inflammatoire chronique active. Elle est, d'après ces études, plus efficace et mieux tolérée que la pénicilline G en intraveineuse dans le traitement de la phase tertiaire de la maladie de Lyme. La ceftriaxone, grâce à sa demi-vie longue (7-8 heures) et à son pouvoir de diffusion, semble être le produit de référence.

Deux ans plus tard, Caperton *et al.* (1990) ont étudié le traitement de l'arthrite inflammatoire chronique par la ceftriaxone et ils ont comparé leurs résultats obtenus avec ceux de Dattwyler :

- l'efficacité de la ceftriaxone (2 g/j. en IV pendant 2 semaines) est également décrite.

- Caperton *et al.* notent toutefois la fréquence des effets indésirables qui n'était pas spécialement décrite dans l'étude de Dattwyler (29 cas de diarrhées sur 60 malades et 9 cas de réactions allergiques).

#### 4-2.1.1.2 Autres médicaments utilisés

Dans certains cas d'autres classes thérapeutiques peuvent s'ajouter à l'antibiothérapie.

#### \* Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont parfois utilisés dans les atteintes cardiaques et rhumatologiques en association avec les antibiotiques. On peut, par exemple, prescrire l'indométacine dans le cas d'un bloc de branche, d'une péricardite avec épanchement.

#### \* Les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés par voie orale ou localement. Ils ne sont pas systématiquement prescrits. Ils interviennent dans deux cas précis :

- par voie orale, ils diminuent plus rapidement les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire cardiaque.

- par voie orale, ils peuvent traiter les paralysies faciales récentes et les troubles neurologiques centraux qui pourraient, en partie, être causés par des phénomènes inflammatoires vasculaires.

La corticothérapie intra-articulaire conseillée par certains, semble pour d'autres (comme Dattwyler, 1988) favoriser l'échec de l'antibiothérapie.

#### \* Les antalgiques

Certains traitements symptomatiques antalgiques ont été proposées dans des manifestations douloureuses. On a ainsi utilisé la lésomépromazine (NOZINAN®) dans les radiculalgies intenses et rebelles aux autres thérapeutiques.

### 4-2.1.2 Traitements non médicamenteux

#### 4-2.1.2.1 Sonde de stimulation

Bien que le traitement fasse essentiellement appel au médicament, il est parfois nécessaire d'avoir recours à la mise en place d'un pace-maker temporaire lors d'atteintes cardiaques sévères.

#### 4-2.1.2.2 Synoviorthèse

Si les manifestations articulaires persistent, même après une antibiothérapie adaptée et prolongée à fortes doses, et évoluent vers la chronicité. Il faut alors envisager une synoviorthèse ou une synovectomie qui sont généralement efficaces.

#### 4-2.1.2.3 Rayonnements

D'après Randazzo *et al.* (1994) les rayonnements pourraient traiter les symptômes d'arthrite chronique de Lyme.



## 4-2.2 Contrôle de l'efficacité du traitement

### 4-2.2.1 Clinique

Pour vérifier l'efficacité du traitement, on peut tout d'abord suivre l'évolution clinique du patient.

#### 4-2.2.1.1 Lors de la phase primaire

Lorsqu'il est traité convenablement, l'ECM arrête de s'étendre, pâlit et disparaît normalement en quelques jours.

#### 4-2.2.1.2 Lors de la phase secondaire

L'évolution est différente suivant le type d'atteinte dont souffre le malade.

- Dans le cas des atteintes sensitives (radiculite douloureuse), l'effet est spectaculaire en 2 à 4 jours.
- Pour les atteintes motrices périphériques, l'amélioration est moins nette comparée à celle des atteintes sensitives pures.
- L'atteinte des nerfs crâniens (paralysies faciales essentiellement) régresse généralement bien et sans séquelle : surtout si l'antibiothérapie est débutée de façon précoce. La récupération peut cependant demander des mois et n'est pas toujours complète.
- Les atteintes centrales : si les antibiotiques sont donnés de façon précoce, à des doses telles que les concentrations dans le LCR sont suffisantes, et de manière prolongée, on obtient la guérison.

#### 4-2.2.1.3 Lors de la phase tertiaire

Le traitement des atteintes rhumatologiques est généralement long et les arthrites chroniques peuvent parfois persister malgré un traitement antibiotique bien conduit.

### 4-2.2.2 Sérologie

- Il est possible de suivre les variations des taux d'anticorps anti ***Borrelia*** dans le sérum, le LCR et le liquide synovial.
- Fawcett *et al.* (1993) ont montré une étude sur l'interleukine 2 (IL-2) et son évolution au cours de la maladie de Lyme. On peut ainsi doser l'IL-2 afin de vérifier l'efficacité d'un traitement. En effet, le taux d'IL-2 qui augmente lors de la borreliose, diminue sous l'effet d'un traitement efficace.



#### 4-2.2.3 Biologie

On peut aussi contrôler l'évolution de la composition du LCR en réalisant une ponction lombaire de contrôle.

#### 4-2.2.4 Mesure de la conduction nerveuse

Dans le cas des atteintes neurologiques, il est possible de mesurer la vitesse et l'amplitude de la conduction nerveuse : elles augmentent après le traitement jusqu'à retrouver des valeurs normales si le traitement est efficace.

#### 4-2.3 Rechutes

Plusieurs cas de rechutes ont été signalés dans la littérature. Liegner *et al.* (1993) publient le cas d'une femme de 68 ans chez laquelle plusieurs rechutes sous forme d'ECM ont été signalées malgré un traitement par tétracycline et minocycline. Il faut noter également que la sérologie de cette patiente a toujours été négative après le traitement de 10 jours par tétracyclines.

Cette publication soulève deux hypothèses :

- Le traitement par tétracycline effectué très tôt et sur 10 jours aurait entraîné la séronégativité.
- De plus, ***B. burgdorferi*** résisterait aux antibiotiques et aux réponses immunitaires grâce à leur localisation intracellulaire. Cette notion d'agent pathogène intracellulaire pouvant donc entraîner des rechutes, est souvent retrouvée dans la littérature. Salazar *et al.* (1993) ont également publié des cas semblables de complications cardiaques neurologiques et articulaires chez des patients ayant été traités 1 à 6 ans plus tôt par une antibiothérapie appropriée.



**RESUME et CONCLUSION**

## RESUME et CONCLUSION

Les cas de maladie de Lyme diagnostiqués dans le Berry Sud et la Haute Vienne en 1993, nous ont incité à faire une étude sur cette borreliose souvent mal connue, voire inconnue, par la population.

Notre mémoire a pour but de dresser un bilan sur l'épidémiologie, le diagnostic et les traitements de la maladie de Lyme à partir des publications parues récemment.

- - 1<sup>er</sup> chapitre : De l'ECM à la borreliose de Lyme

A partir des premiers signes cliniques observés dès la début du siècle, nous avons retracé la découverte de la maladie de Lyme jusqu'à son étiologie bactérienne et le rôle des tiques dans la transmission.

- - 2<sup>e</sup> chapitre : Epidémiologie de la maladie de Lyme.

Dans ce chapitre, nous avons étudié *B. burgdorferi*, son mode de transmission et sa pathogénicité, et les vecteurs de la maladie. Nous avons pu mettre en évidence la différence de manifestations cliniques qui existe suivant les souches de *B. burgdorferi*.

- 3<sup>e</sup> chapitre : Le diagnostic biologique de la maladie de Lyme.

Le diagnostic biologique indirect est le plus couramment utilisé (IFI, Elisa, hémagglutination passive). Son interprétation est délicate en raison du manque de spécificité et de sélectivité. Le diagnostic biologique doit le plus souvent être confirmé par le Western Blot.

- 4<sup>e</sup> chapitre : Les traitements de la maladie de Lyme.

La prophylaxie dans les régions d'endémie est simple de principe mais difficile à mettre en application en raison du nombre d'hôtes d'*Ixodes*. Le traitement curatif repose sur l'antibiothérapie. Son efficacité apparente cache tout de même de nombreuses rechutes.

Les travaux actuels s'orientent donc vers :

- l'étude du mode de résistance de *B. burgdorferi* face aux antibiotiques et aux réponses immunitaires
- la mise au point d'un vaccin
- le confort du malade.



## BIBLIOGRAPHIE

AGGER W.A. (1993)

Isolating *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans. *Ann. Int. Med.*, **119**, 9, 953-954.

AGGER W.A., CALLISTER S.M., JOBE D.A. (1992)

*In vitro* susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to five oral cephalosporins and ceftriaxone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36**, 8, 1788-1790.

AGRE F., SCHWARTZ R. (1993)

The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am.J. Dis. Child.*, **147**, 9, 945-947.

ALDER J. MITTEN M., JARVIS K., GUPTA P., CLEMENT J. (1993)

Efficacy of clarithromycin for treatment of experimental Lyme disease *in vivo*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37**, 6, 1329-1333.

ANONYME (1993)

Lyme disease - United states, 1991-1992. *MMWR*, **42**, 345-350.

ASBRINK E., HOVMARK A. (1988)

Early and late cutaneous manifestations of *Ixodes*-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann. NY. Acad. Sci.*, **539**, 4-15.

ASSOUS M.V. (1994)

Le diagnostic biologique de la borreliose de Lyme en 1993. *Technique et biologie*, **1**, 7-20.

BARANTON G. et SAINT GIRONS I. (1988)

*Borrelia burgdorferi* survival in human blood samples. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **539**, 445.

BARANTON G, POSTIC D. (1989)

Méthodes de laboratoire. Leptospirose, borreliose de Lyme. *Collection de la Commission des laboratoires de références et d'expertise de l'Institut Pasteur*, 75-107.

BARANTON G., POSTIC D., SAINT GIRONS I., BOERLIN P., PIFARRETTI J.C., ASSOUS M., GRIMONT P.A.D (1992)

Delineation of *Borrelia burgdorfi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme Borreliosis. *Int. J. Syst. Bact.*, **42**, 378-383.

BEATI L., RAOULT D. (1993)

Conduite à tenir lors d'une piqûre de tique. *Infectiologie du Praticien*, **12**, 302-307.

BERGER B.W., JOHNSON R.C. (1993)

Clinical and microbiologic findings in six patients with erythema migrans of Lyme disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **21**, 1181-1191.

BERGER B.W., JOHNSON R.C., KODNER C., COLEMAN L. (1994)

Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of two patients with erythema migrans lesions lacking extracutaneous signs and symptoms of Lyme disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **30**, 1, 48-51.

BOUREE P. (1991)

La maladie de Lyme. *Infectiologie du praticien*, **8/9**, 173-176.

BURKOT T.R., PATRICAN L., PIESMAN J. (1994)

Field trial of an outer surface protein A (OspA) antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes scapularis*. *Am.J. Trop. Med. Hyg.*, **50**, 3, 354-358.

CALLISTER S.M., SCHELL R.F., CASE K.L., LOVRICH S.D., DAY S.P. (1993)

Characterization of the borreliacidal response to *Borrelia burgdorferi* in humans. A serodiagnostic test. *J. Infect. Dis.*, **167**, 1, 158-164.

CANALE-PAROLA E. (1984)

The Spirochetes. In: Krieg N.R., Holt J.G., Bergey's manual of systematic bacteriology. Vol 1. Baltimore/London : Williams and Wilkins, 38-40.

CAPERTON E.M., HEIM-DUTHOY K.L., MATZKE G.R., PETERSON P.K., JOHNSON R.C. (1990)

Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. *Arch. Intern. Med.*, **150**, 8, 1977-1682.



- CHRISTIANN F., RAYET P., PATEY O., LAFAX C. (1994)  
Maladie de Lyme, aspects épidémiologiques dans une région d'endémie: le Berry sud.  
*Bull. Epid. Hebd.*, **17/94**, 75.
- CURTES C.F. (1991)  
Control of disease vectors in the community. WOLFE éd., London, 233 p.
- DATTWYLER R.J., HALPERIN J.J., PASS H., LUFT B.J. (1987)  
Ceftriaxone as effective therapy in refractory Lyme disease. *J. Infect. Dis.*, **155**, 6, 1322-1325.
- DATTWYLER R.J., HALPERIN J.J., VOLKMAN D.J., LUFT B.J. (1988)  
Treatment of late Lyme borreliosis. Randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet*, 1191-1194.
- DATTWYLER R.J., VOLKMAN D.J., CONATY S.M., PLATKIN S.P., LUFT B.J. (1990)  
Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet*, 1404-1405.
- DEBAJO A.O., AXFORD J.S., REES, D.H.E. (1994)  
Lyme disease in Sub-Sahara Africa. *J. Rheumatol.*, **21**, 3, 580.
- DESOUZA M.S., SMITH A.L., BECK D.S., KIM L.J., HANSEN G.M., BARTHOLD S.W. (1993)  
Variant responses of mice to *Borrelia burgdorferi* depending on the site of intradermal reaction. *Infection and Immunity*, **61**, 10, 4493-4497.
- DEVER L.L., JORGENSEN J.H., BARBOUR A.G. (1993 a)  
Comparative *in vitro* activities of clarithromycin, azithromycin and erythromycin against *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob. Ag. Chemoth.*, **37**, 8, 1704-1706.
- DEVER L.L., JORGENSEN J.H., BARBOUR A.G. (1993 b)  
In vitro activity of vancomycin against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob. Ag. Chemoth.*, **37**, 5, 1115-1121.
- DOTEVALL L., HAGBERG L. (1989)  
Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob. Ag. Chemoth.*, **33**, 7, 1078-1080.



- DOURNON E. (1988)  
La maladie de Lyme. Monographie, Beecham éd., Paris, 69 p.
- DOURNON E. *et al.* (1986)  
Aspects cliniques, nécrologiques et épidémiologiques de la maladie de Lyme en France. A propos de 154 cas. *Bull. Epid. Hebd.*, **9**, 34-35.
- DOURNON E., VILLEMINOT S., HUBERT B. (1989)  
La maladie de Lyme en France : enquête réalisée auprès d'un réseau sentinelle de médecins généralistes. *Bull. Epid. Hebd.*, **45/89**, **85**.
- DRACHMAN D.A. (1993)  
Antimicrobial prophylaxie after tick bites. *New England J. Med.*, **328**, 19, 1418-1419.
- DRESSLER F., ACKERMAN R. , STEERE A.C. (1994)  
Antibody Response to the Three Genomics Groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J. Infect. Dis.*, **169**, 2, 313-318.
- DYKHUIZEN D.E., POLIN D.S., DUNN J.J., WILSKE B., PREAC-MURSIC V., DATTWYLER R.J., LUFT B.J. (1993)  
*Borrelia burgdorferi* is clonal-implications for taxonomy and vaccine development. *Proc.Natl Acad. Sci. U.S.A.*, **90**, 21, 10163-10167.
- FALCO R.C., SMITH D., MOJICA B.A., BELLINGER M.A., HARRIS H.L., HEACHEMY K.E. (1993)  
The distribution of canine exposure to *Borrelia burgdorferi* in a Lyme-disease endemic area. *Am. J. Public Health*, **83**, 1305-1310.
- FAWCETT P.T., ROSE C.D., PROUJANSKY R., GIBNEY K.M., MOLLOY D.M., DOUGHTY R.A. (1993)  
Serial measurement of soluble interleukin-2 receptor levels. An early indicator of treatment response for Lyme disease. *J. Rheumatol.*, **20**, 6, 996-998.
- FROTTIER J. (1994)  
La maladie de Lyme. *Synthèse Médicale*, **608** (Mars).
- GERN L., SHAIBLE U.E., SIMON M.M. (1993)  
Mode of inoculation of the Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi*. influences infection and immune responses in inbreed strains of mice. *J. Infect. Dis.*, **167**, 4 971-975.

GUZMAN L., NEIRA O. (1993)

Lyme disease in Chile. *J. Rheumatol.*, **20**, 5, 774-775.

HALKIER-SORENSEN L., KRAKBALLE K., NEDERGAARD S.T., JORGENSEN J., HANSEN K. (1990)

Lack of transmission of *Borrelia burgdorferi* by blood transfusion. *Lancet*, **1**, 335-350.

HANSEN K. et al. (1986)

Myocarditis associated with tickborne *Borrelia burgdorferi* infection. *Lancet*, **1**, 1323-1324.

HASSLER D., ZÖLLER L., HAUDE M., HUFNAGEL H.D., HEINRICH F., SONNTAG H.G. (1990)

Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease. Prospective, randomized therapeutic study. *Infection*, **18**, 24-28.

HASSLER D., MAIWALD M. (1994)

Re-infection with *Borrelia burgdorferi* in a immunocompetent patient. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **119**, 10, 338-342.

HUBALEK, Z., HALOUSKA J., JURICOVA Z., SVOBODOVA S. (1994)

Seasonal Distribution of *Borreliae* in *Ixodes ricinus* Ticks. *Zentralblatt Fur Bakteriologie-Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis.*, **280**, 3, 423-431.

HYDE F.W., JOHNSON R.C. (1989)

Genetic relationship of Lyme disease spirochetes of *Borrelia*, *Treponema* and *Leptospira*. *J. Clin. Microbiol.*, **20**, 151-154.

JOBE D.A., CALLISTER S.M., LIM L.C.L., LOVRICH S.D., SCHELL R.F. (1994)

Ability of canine Lyme disease vaccine to protect hamsters against infection with several isolates of *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.*, **32**, 3, 618-622.

JOHNSON B.J.B., HAPP C.M., MAYER L.W., PIESMAN J. (1992)

Detection of *Borrelia burgdorferi* in Ticks by species-specific amplification of the flagellin gene. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **47**, 6, 730-741.

KELLER D., KOSTER F.T., MARKS D.H., HOSBACH P., ERDLLE L.F., MAYS J.P. (1994)

Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme vaccine. *J. Am. Med. Assoc.*, **271**, 22, 1764-1768.



KLEMPNER M.S., NORING R., ROGERS R.A. (1993)

Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease Spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J. Infect. Dis.*, **167**, 5, 1074-1081.

KORENBERG E.I. (1994)

Comparative ecology and epidemiology of Lyme disease and Tick-borne encephalitis in the former Soviet Union. *Parasitology Today*, **10**, 4, 157-160.

KUIPER H., VANDAM A.P., SPANJAARD L., DEJONGH B.M., WIDJOJOKUSUMO A., RAMSELAAR T.C.P., CAIRO I., VOS K., DANKERT J. (1994)

Isolation of *Borrelia burgdorferi* from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis. *J. Clin. Microbiol.*, **32**, 3, 715-720.

LAM T.T., NGUYEN T.P.K., FIKRIG E., FLAVELL R.A. (1994)

A chromosomal *Borrelia burgdorferi* gene encodes a 22 KiloDalton lipoprotein, P22, that is serologically recognized in Lyme disease. *J. Clin. Microbiol.*, **32**, 4, 876-883.

LAM T.T., NGUYEN T.P.K., MONTGOMERY R.R., KANTOR F.S., FIKRIG E., FLAVELL R.A. (1994)

Outer Surface Proteins E and F of *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme disease. *Infection and Immunity*, **62**, 1, 290-298.

LEGRAND M.H. (1991)

Maladie de Lyme. Thèse de Pharm. Univ. Lille 2.

LIEGNER K.B. (1992)

Minocycline in Lyme disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **26**, 2, 263-264.

LIEGNER K.B. (1993)

Prevention of Lyme disease after tick bites. *New England J. Med.*, **328**, 2, 136-137.

LIEGNER K.B., SHAPIRO J.R., RAMSAY D., HALPERIN A.J., HOGREFE W., KONG L. (1993)

Recurrent erythema migrans despite extended antibiotic treatment with minocycline in a patient with persisting *Borrelia burgdorferi* infection. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **28**, 2, 312-314.



LIGHTFOOT R.W., LUFT B.J., RAHN D.W., STEERE A.C., SIGAL L.H., ZOSCHKE D.C., GARDNER P., BRITTON M.C., KAUFMAN R.L. (1993)

Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for a Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. *Ann. Int. Med.*, **119**, 6, 503-509.

LOVRICH S.D., CALLISTER S.M., LIM L.C.L., SCHELL R.F. (1993)

Seroprotective groups among isolates of *Borrelia burgdorferi*. *Infection and Immunity*, **67**, 10, 4367-4374.

LUGER S.W. (1990)

Lyme disease transmitted by a biting fly. *New Engl. J. Med.*, **11**, 1752.

MAGGIO D., SCHWARTZ B., CRAFT J., SCHWARTZ J.S. (1992)

Prevention of Lyme disease after ticks bites. *The New England Journal of Medicine*, **327**, 8, 534-541.

MAGNARELLI L.A., ANDERSON J.F. (1988)

Ticks and biting insects infected with the etiologic agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*. *J. Clin. Microbiol.*, **26**, 1482-1486.

MAGNARELLI L.A., ANDERSON J.F., RUSSEL C., JOHNSON ?, NADELMAN R.B., WORMSER G.P. (1994)

Comparison of different strains of *Borrelia burgdorferi sensu lato* used as antigens in enzyme-linked immunoabsorbent assays. *J. Clin. Microbiol.*, **32**, 1154-1158.

MAGNARELLI L.A., ANDERSON J.F., CARTTER M.L. (1993)

Geographic distribution of white-tailed deer with ticks and antibodies to *Borrelia burgdorferi* in Connecticut. *Yale J. Biol. Med.*, **66**, 1, 19-26.

MASSAROTTI E.M., LUGER S.W., RAHN D.W., MESSNER R.P., WONG J.B., JOHNSON R.C., STEERE A.C. (1992)

Treatment of early Lyme disease. *Am. J. Med.*, **92**, 396-403.

MARKOWITZ L.D., STEERE A.C., BENACH J.L., BROOME C.V. (1986)

Lyme disease during pregnancy. *J. Am. Med. Assoc.*, **255**, 3391-3396.

MATUSCHKA F.R., FISCHER P., HEILER M., BLUMCKE S., SPIELMAN A. (1992)

Stage associated risk of transmission of the Lyme disease Spirochete by european *Ixodes* ticks. *Parasitol. Res.*, **78**, 8, 695-698.

- MATUSCHKA F.R., SPIELMAN A. (1992)  
Loss of Lyme disease spirochetes from *Ixodes ricinus* ticks feeding on european blackbirds. *Exp. Parasitol.*, **74**, 151-158.
- MATUSCHKA F.R., HEILER M., EIFFERT H., FISCHER P., LOTTER H., SPIELMAN A. (1993)  
Diversionary role of hoofed game in transmission of Lyme disease Spirochetes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **48**, 693-699.
- MEJLON H.A., JAENSEN T.G.F. (1993)  
Seasonal prevalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* in different vegetation types in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.*, **25**, 4 449-456.
- MONTGOMERY R.R., MALAWISTA S.E. (1993)  
*Borrelia burgdorferi* and the macrophage-routine annihilation but occasional haven. *Parasitology today*, **4**, 154-157.
- MONTGOMERY R.R., NATHANSON M.H., MALAWISTA, S.E. (1993)  
The fate of *Borrelia burgdorferi*, the agent for Lyme disease, mouse macrophages-destruction, survival, recovery. *J. Immunol.*, **150**, 3, 909-915.
- MÜLLEGER R.J., MILLNER M.M., STANEK G., SPORK K.D. (1991)  
Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children. A prospective study. *Infection*, **19**, 2, 279-283.
- NADAL D., HUNZIKER U.A., BUCHER H.U., HITZIG W.H., DUC G. (1989)  
Infants born to mothers with antibodies against *Borrelia burgdorferi* at delivery. *Eur. J. Pediatr.*, **148**, 426-427.
- NADELMAN R.B., LUGER S.W., FRANK E., WISNIEWSKI M., COLLINS J.J., WORMSER G.P. (1992)  
Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann. Intern. Med.*, **117**, 4, 273-280.
- NAKAO M., MIYAMOTO K., UCHIKAWA K., FUJITA H. (1992)  
Characterization of *Borrelia burgdorferi* isolated from *Ixodes persulcatus* and *Ixodes ovatus* ticks in Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **47**, 4, 505-511.



O'CONNELL S. (1994)

Lyme disease in the UK-epidemiology, clinical presentation and diagnosis. *J. Med. Microbiol.*, **40**, 77-78.

OLSEN B., JAENSON T.G.T., NOPPA B., BUNIKIS J., BERGSTROM B. (1993)

A Lyme borreliosis cycle in seabirds and *Ixodes uriae* ticks. *Nature*, **362**, 6418, 340-342.

PACHNER A.R., DELANEY E. (1993)

The Polymerase Chain reaction in the Diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *Ann. Neurobiol.*, **34**, 4, 544-550.

PARIS-HAMELIN A. (1992)

La maladie de Lyme. *Ann. Pharm. Fr.* 142-144.

PFISTER H.W., PREAC-MURSIC V., WILPSKE B., EINHAUPL K.M. (1989 a)

Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. *Arch. Neurol.*, **46**, 1190-1194.

PFISTER H.W., PREAC-MURSIC V., WILSKE B., SOERGEL F., SCHIELKE E., EINHAUPL K.M. (1989 b)

Ceftriaxone vs cefotaxime for acute neurological manifestations in Lyme borreliosis : prospective randomized study. *16th International Congress of Chemotherapy*, Jun 11-16.

PIESMAN J. (1993)

Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J. Infect. Dis.*, **167**, 5 1083-1085.

POLLACK R.J., TELFORD S.R., SPIELMAN A. (1993)

Standardization of medium for culturing Lyme disease spirochetes. *J. Clin. Microbiol.*, **31**, 5, 1251-1255.

POSTIC D., PEROLAT P., BARANTON G. (1991)

*Borrelia*. *Lyon Pharmaceutique*, **42**, 6, 509-515.

PREAC-MURSIC V., WILSKE B., SCHIERZ G., HOLMBURGER M., SUSS E. (1987)

*In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, **6**, 424-426.



- PREAC-MURSIC V., WILSKE B., SCHIERZ G., SUSS E., GOSS B. (1989)  
Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*.  
*Eur. J. Clin. Microbiol.*, **8**, 651-653.
- RANDAZZO J.P., DISPALTRO F.X., COTTRILL C., KLAINER A.S., STEERE A.C.,  
BISACCIA E. (1994)  
Successful treatment of a patient with chronic Lyme arthritis with extracorporeal  
photochemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **30**, 5, 908-910.
- RASIAH C., RAUER S., GASSMAN G.S., VOGT A. (1994)  
Use of a hybrid protein consisting of the variable region of the *Borrelia burgdorferi*  
flagellin and part of the 83 kDa protein as antigen for serodiagnostic of Lyme disease. *J.*  
*Clin. Microbiol.*, **32**, 4, 1011-1017.
- RODHAIN F. et PEREZ C. (1985)  
Précis d'Entomologie médicale et vétérinaire. Maloine éd., Paris, Chap. 15, 342, 458 p.
- RUEL M. (1993)  
Borreliose de Lyme. *Ann. Med. Intern.*, **144**, 2 117-126.
- RUZICSABLIJIC E., STRLE F., CIMPERMAN J. (1993)  
The *Ixodes ricinus* Ticks as a vector of *Borrelia burgdorferi* in Slovenia. *Eur. J.*  
*Epidemiol.*, **9**, 4, 396-400.
- SAINT GIRONS I., BARANTON, G. (1990)  
La maladie de Lyme sort du bois. *La Recherche*, Juillet 1990, **223**, 924-927.
- SALAZAR J.C., GERBER M.A., GOFF C.W. (1993)  
Long-term outcome of Lyme Disease in children given early treatment. *J. Pediat.* **122**, 4,  
591-593.
- SCHLESINGER P.A., DURAY P.H., BURKE B.A., STEERE A.C., STILLMAN M.T. (1985)  
Materno-fetal transmission of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ann.*  
*Intern. Med.*, **103**, 67-68.
- SCHMID G.P. *et al.* (1987)  
Erythem chronicum migrans disease in the Federal Republic of Germany. *Zbl. Bakt. Hyg.*  
*A.*, **263**, 435-441.

SHAPIRO E.D., GERBER M.A., HOLABIRD N.B., BERG A.T., FEDER H.M., BELL G.L., RYS P.N., PERSING D.H. (1992)  
A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-ticks bites. *New England J. Med.*, **327**, 25, 1769-1773.

SHIH C.M. et SPIELMAN A. (1993 a)  
Accelerate transmission of Lyme disease Spirochete by partial fed vectors ticks. *J. Clin. Microbiol.*, **31**, 11, 2878-2881.

SHIH C.M. et SPIELMAN A. (1993 b)  
Tropical prophylaxis for Lyme disease after tick bite in a rodent model. *J. Infect. Dis.*, **168**, 4, 1042-104

SCHWAN T.G., SCHRUMPF M.E., KARSTENS R.H., CLOVER J.R., WONG J., DAUGHERTY M., STRUTHERS M., ROSA P.A. (1993)  
Distribution and molecular analysis of Lyme disease Spirochetes, *Borrelia burgdorferi*, isolated from ticks throughout California. *J. Clin. Microbiol.*, **31**, 12, 3096-3108.

SIGAL L.H. (1992)  
Current recomandations for the treatment of Lyme disease. *Drugs*, **43**, 5, 683-699.

SIGAL L.H. (1994)  
The polymerase chain reaction assay for *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme disease. *Ann. Intern. Med.*, **120**, 6, 520-521.

SMITH R.P., RAND P.W., LACOMBE E.H., TELFORD S.R., RICH S.M., PIESMAN J., SPIELLMAN A. (1993)  
Norway rats as reservoir hosts for Lyme disease Spirochete on Monhegan Island, Maine. *J. Infect. Dis.*, **168**, 3, 687-691.

STANEK G. *et al.* (1987)  
Epidemiology of *Borrelia* infections in Austria. *Zbl. Bakt. Hyg. A.*, **263**, 442-449.

STEERE A.C., BARTENHAGEN N.J., CRAFT J.E. (1983)  
The early clinical manifestation of Lyme disease. *Ann. Intern. Med.*, **99**, 76-82.

STROBINO B.A., WILLIAMS C.L., ABID S., CHALSON R., SPIERLING P. (1993)  
Lyme disease and pregnancy outcome. A prospective study of 2000 prenatal patients. *Am. J. Obst. Gyn.*, **169**, 2, 367-374.

VANDAM A.P., KUIPER VOS K., WIDJOJOKUSUMO A., DEJONGH, B.M., SPANJAARD L., RAMSELAAR A.C.P., KRAMER M.D., DANKERT J. (1993)

Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin. Infect. Dis.*, **17**, 4 708-717.

WALLACE P. (1992)

Arthropods in clinical Medicine 25. WOLFE éd., London, 304 p.

WALLICH R., MOTER S.E., SIMON M.M., EBNET K., HEIBERGER A., JRAMER M.D. (1990)

The *Borrelia burgdorferi* flagellin associated 41 kDa antigen (flagellin): molecular cloning, expression and amplification of the gene. *Infect. Immun.*, **58**, 6, 1711-1719.

WEBER K., NRATZKE H.J., NEUBERT U., WILSKE B., DURAY P.H. (1988)

*Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **7**; 286-289.

WEBER K., PREAC-MURSIC V., WILSKE B., THURMAYR R., NEUBERT U., SCHERWITZ C. (1990)

A randomized trial of triaxone versus oral penicillin for the treatment of early european Lyme borreliosis. *Infectious*, **18**, 2, 91-96.

ZWAHLEN A. (1994)

La borreliose de Lyme en Suisse : épidémiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie. *Méd. Hyg.*, **52**, 430-433.



# TABLE DES MATIERES

- PLAN .....	1
- INTRODUCTION .....	2

## 1<sup>er</sup> chapitre : DE L'ÉRYTHÈME CHRONIQUE MIGRANT À LA BORRELIOSÉ DE LYME

1-1 <u>DESCRIPTION CLINIQUE</u> .....	6
1-1.1 <u>Stade primaire</u> .....	8
1-1.2 <u>Stade secondaire</u> .....	10
1-1.3 <u>Stade tertiaire</u> .....	11
1-2 <u>CHEMINEMENT HISTORIQUE DE LA DÉCOUVERTE DE LA MALADIE DE LYME</u>	

## 2<sup>e</sup> chapitre : EPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE DE LYME

2-1 <u>L'AGENT PATHOGÈNE : <i>BORRELIA BURGENDORFERI</i></u> .....	16
2-1.1 <u>Classification taxonomique</u> .....	17
2-1.2 <u>Morphologie de la bactérie</u> .....	17
2-1.3 <u>Biologie moléculaire</u> .....	18
2-1.3.1 <i>Structure antigénique de B. burgdorferi</i>	
2-1.3.2 <i>Les souches différentes de B. burgdorferi</i>	
2-2 <u>MODE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE DE LYME</u> .....	21
2-3 <u>PATHOGÉNICITÉ</u> .....	22
2-3.1 <u>La pathogénicité et les différentes souches de <i>B. burgdorferi</i></u> .....	23
2-3.2 <u>Mode de pathogénie</u> .....	23
2-3.2.1 <i>Mode d'inoculation</i>	
2-3.2.2 <i>Mode de dissémination</i>	
2-3.2.3 <i>Adhésion et invasion des cellules</i>	
2-3.2.4 <i>Immunopathogénicité</i>	

<b>2-4 LES VECTEURS : <i>IXODES</i></b> .....	24
2-4.1 <u>Classification taxonomique</u> .....	24
2-4.2 <u>Morphologie des <i>Ixodes</i></u> .....	25
2-4.3 <u>Biologie de la tique</u> .....	26
2-4.3.1 <i>Cycle et différents stades</i>	
2-4.3.2 <i>Nutrition</i>	
2-4.4 <u>Les hôtes : "Réservoirs de bactéries"</u> .....	29
<b>2-5 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA MALADIE DE LYME</b> .....	30
2-5.1 <u>Incidence et prévalence</u> .....	30
2-5.1.1 <i>Incidence</i>	
* En France	
* Aux Etats Uni	
2-5.1.2 <i>Prévalence</i>	
2-5.2 <u>Répartition géographique des tiques</u> .....	32
2-5.3 <u>Répartition géographique de la maladie de Lyme</u> .....	34
2-5.3.1 <i>Aux Etats Unis</i>	
2-5.3.2 <i>En France</i>	

### **3<sup>e</sup> chapitre : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA MALADIE DE LYME**

<b>3-1 LES PRÉLÈVEMENTS</b> .....	38
3-1.1 <u>Nature des prélèvements</u> .....	38
3-1.1.1 <i>Les prélèvements bactériologie</i>	
– sang	
– biopsies cutanées	
– liquide céphalo-rachidien	
– liquide synovial	
– l'urine	
3-1.1.2 <i>Les prélèvements pour sérologie</i>	
3-1.2 <u>La conservation des prélèvements</u> .....	39
<b>3-2 LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DIRECT</b> .....	40
3-2.1 <u>Examen direct</u> .....	40
3-2.1.1 <i>Microscopie à fond noir</i>	
3-2.1.2 <i>Immunofluorescence directe ou indirecte</i>	
– Immunofluorescence directe	

– Immunofluorescence indirecte	
3-2.1.3 <i>Autres techniques de coloration</i>	
3-2.1.4 <i>La Polymérase Chain Reaction</i>	
3-2.2 <u>Culture de <i>Borrelia burgdorferi</i></u> .....	41
3-2.2.1 <i>Milieux de culture</i>	
3-2.2.2 <i>Mise en culture</i>	
3-2.2.3 <i>Résultats</i>	
<b>3-3 <u>DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE INDIRECT</u></b> .....	44
3-3.1 <u>Recherche des anticorps</u> .....	44
3-3.1.1 <i>Méthodes quantitatives</i>	
– Immunofluorescence indirecte	
– ELISA	
– Hémagglutination passive	
– Test d'Immuno-capture	
3-3.1.2 <i>Méthode qualitative : le Western Blot</i>	
3-3.1.3 <i>Sensibilité et spécificité</i>	
– Sensibilité	
– Spécificité	
3-3.1.4 <i>Conduite à tenir devant une sérologie de Lyme positive</i>	
<b>3-4 <u>LES MÉTHODES D'AVENIR</u></b> .....	46
3-4.1 <u>Mise en évidence d'anticorps sériques</u> .....	48
3-4.2 <u>Exploration de l'immunité cellulaire</u> .....	48
3-4.3 <u>Recherches d'antigènes solubles dans les urines</u> .....	48
3-4.4 <u>Amplification génique</u> .....	48

## 4<sup>e</sup> chapitre : TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE LYME

<b>4-1 <u>MESURES DE PROPHYLAXIE</u></b> .....	50
4-1.1 <u>Comment éviter les morsures de tiques</u> .....	51
4-1.1.1 <i>Les mesures collectives</i>	
– Le défrichage	
– L'éloignement des aïdés	
– Les pesticides	
4-1.1.2 <i>Les mesures individuelles</i>	
– Les vêtements	
– Les répulsifs	



4-1.2 <u>Que faut-il faire après une morsure de tique ?</u> .....	53
4-1.2.1 <i>Le retrait de la tique</i>	
4-1.2.2 <i>Chimioprophylaxie</i>	
– Chimio prophylaxie systématique	
– Chimio prophylaxie chez la femme enceinte	
– Chimio prophylaxie chez les jeunes enfants	
4-1.3 <u>La vaccination : prophylaxie d'avenir</u>	
<b>4-2 <u>TRAITEMENTS CURATIFS</u></b> .....	56
4-2.1 <u>Différents traitements envisageables</u> .....	56
4-2.1.1 <i>Traitements médicamenteux</i>	
4-2.1.1.1 <i>L'antibiothérapie</i>	
* Critères de choix des antibiotiques	
* La diffusion	
* La bactéricidie	
* La durée d'action	
* Le mode d'administration	
* La tolérance	
* Applications : Schémas thérapeutiques proposés en fonctions des différents stades	
* Stade primaire	
* Stades : secondaire et tertiaire	
4-2.1.1.2 <i>Autres médicaments utilisés</i>	
* Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	
* Les corticoïdes	
* Les antalgiques	
4-2.1.2 <i>Traitements non médicamenteux</i>	
4-2.1.2.1 <i>Sonde de stimulation</i>	
4-2.1.2.2 <i>Synoviorthèse</i>	
4-2.1.2.3 <i>Les rayonnements</i>	
4-2.2 <u>Contrôle de l'efficacité du traitement</u> .....	66
4-2.2.1 <i>Clinique</i>	
4-2.2.1.1 <i>Lors de la phase primaire</i>	
4-2.2.1.2 <i>Lors de la phase secondaire</i>	
4-2.2.1.3 <i>Lors de la phase tertiaire</i>	
4-2.2.2 <i>Sérologie</i>	
4-2.2.3 <i>Biologie</i>	
4-2.2.4 <i>Mesure de la conduction nerveuse</i>	
4-2.3 <u>Rechutes</u> .....	67

- RÉSUMÉ ET CONCLUSION .....	68
- BIBLIOGRAPHIE .....	70
- TABLE DES MATIÈRES .....	82



**LAVERDANT Cécile épouse WETZSTEIN**  
**LA MALADIE DE LYME : ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET**  
**TRAITEMENTS.**

Thèse Doct. Pharm., Univ. Limoges, 1995

**RESUME**

La maladie de Lyme est une infection due à l'inoculation d'une bactérie *Borrelia burgdorferi* lors d'une morsure d'*Ixodes*.

Dans notre mémoire, nous présentons successivement l'épidémiologie, le diagnostic biologique et les traitements préventifs et curatifs de la maladie de Lyme.

Les travaux réalisés ces dernières années sont axés principalement sur la pathogénicité de la bactérie notamment en fonction des différentes souches isolées, et sur la vaccination polyclonale, seule prophylaxie réellement envisageable comparée aux mesures de prévention collective et individuelle illusoire face à la répartition mondiale et aux nombres de réservoirs de *Borrelia burgdorferi*.

---

**MOTS CLES**

Maladie de Lyme - *Borrelia burgdorferi* - *Ixodes* - Epidémiologie - Diagnostic - Traitements

---



**JURY**

Monsieur NICOLAS, Professeur émérite.....Président  
Mademoiselle DARDE, Professeur.....Juge  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences.....Juge