

Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 21 janvier 2020

Par

ALIBERT Aurélie

Né(e) le 16 septembre 1995 à RODEZ

Maladie de Lyme : État des lieux des connaissances et rôle du pharmacien d'officine

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme Sylvie ROGEZ, Professeur des universités

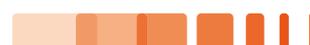
Mr Bertrand COURTIOUX, Maître de Conférences

Mme Carine PAREL, Docteur en pharmacie

Présidente

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 21 janvier 2020

Par ALIBERT Aurélie

Né(e) le 16 septembre 1995 à RODEZ

Maladie de Lyme : État des lieux des connaissances au travers un questionnaire et rôle du pharmacien d'officine

Thèse dirigée par Bertrand COURTIOUX

Examineurs :

Mme Sylvie ROGEZ, Professeur des universités

Mr Bertrand COURTIOUX, Maître de Conférences

Mme Carine PAREL, Docteur en pharmacie

Présidente

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2019

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MCU-P DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	CHIMIE PHYSIQUE-PHYSIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde	MICROBIOLOGIE (du 01.09.2018 au 31.08.2020)
------------------------	--

MARCHAND Guillaume

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2019 au 31.08.2020)

PROFESSEURS EMERITES :

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 31/03/2020)

Remerciements

À mon directeur de thèse, Monsieur Bertrand COURTIOUX, Maître de Conférences en parasitologie et pharmacologie,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et vos corrections apportées tout au long de ce travail. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements.

À ma présidente de jury, Madame Sylvie ROGEZ, Professeur des universités en bactériologie et virologie,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour tous les précieux enseignements que vous m'avez apportés au cours de mes études. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

À Monsieur Philippe VIGNOLES, Maître de Conférences en biophysique, biomathématiques et informatique,

Je vous remercie pour votre aide précieuse dans l'analyse du questionnaire, pour votre patience et votre disponibilité.

Au Professeur Jean-François FAUCHER, Chef de service des maladies infectieuses et tropicales de Limoges,

Je vous remercie pour la relecture du questionnaire et les connaissances apportées lors du stage dans votre service.

À Madame Carine PAREL, Pharmacien titulaire à la pharmacie du Puy Las Rodas,

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour m'avoir permis de faire mon stage de sixième année dans votre officine et pour tout ce que vous avez pu m'apporter durant ces six mois. Merci à votre équipe pour tout le temps que vous m'avez accordé. Je vous souhaite une bonne continuation dans votre nouvelle officine.

À Madame Josette Gilhodes, Pharmacien titulaire,

Je vous remercie de m'avoir transmis la passion pour ce métier. Grâce à la confiance et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard, et dont vous faites encore aujourd'hui preuve, j'ai pu trouver ma vocation.

À Marion Gilhodes, Pharmacien titulaire,

Je te remercie pour la confiance que tu m'as également accordée. Merci pour tous les conseils et connaissances que tu m'apportes au quotidien pour que je puisse m'améliorer.

À l'équipe de la pharmacie centrale,

Un grand merci pour m'accompagner au quotidien.

À mes parents,

Je vous remercie de m'avoir toujours soutenue et cru en moi tout au long de ces années d'études, malgré les difficultés rencontrées. Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de réaliser mon rêve de devenir pharmacien. Cette réussite est aussi la vôtre.

À ma petite sœur,

Je te remercie pour ton soutien indéfectible et tes encouragements qui ont toujours été très importants. Merci aussi pour ton aide apportée tout au long de ce long travail, sache que je serai toujours là pour toi.

À Brigitte Galdemar,

Un grand merci pour ta précieuse relecture et le temps que tu as accordé à ce travail.

À Martin,

Je te remercie pour tout le soutien que tu as pu m'apporter et tes encouragements au quotidien. Merci pour ton amour et tous les moments que l'on a pu vivre.

À mes amis,

Pour toutes ces années d'études. Je remercie aussi mes amis d'enfance, Sophie et Nicolas, qui malgré la distance ont toujours été présents. Je vous souhaite beaucoup de réussite dans vos projets.

À tous ceux que j'ai pu oublier.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	19
I. Généralités.....	21
I.1. Caractéristiques du vecteur	21
I.1.1. Classification	21
I.1.2. Les espèces de tiques vectrices.....	21
I.1.3. Cycle	22
I.1.4. Morphologie.....	23
I.1.4.1. Morphologie externe	23
I.1.4.1.1. Le capitulum (ou gnathosoma)	23
I.1.4.1.2. L'idiosome	24
I.1.4.1.3. Différences entre les stases.....	26
I.1.4.2. Morphologie interne	27
I.1.5. Habitat.....	28
I.1.6. Répartition et dynamique des populations de tiques.....	29
I.1.6.1. Facteurs abiotiques.....	29
I.1.6.2. Facteurs biotiques.....	29
I.1.6.3. Densité de tiques	30
I.1.7. Rythme d'activité des tiques au cours de la journée et de l'année	31
I.1.8. Fixation et nutrition de la tique.....	32
I.1.9. Transmission de pathogènes.....	33
I.1.9.1. Les hôtes concernés	33
I.1.9.2. Comment se fait la transmission ?	33
I.1.9.3. Composition de la salive intervenant dans la transmission.....	34
I.1.9.4. Bactéries, virus ou parasites transmis	34
I.2. Caractéristiques de <i>Borrelia burgdorferi</i>	35
I.2.1. Classification	35
I.2.2. Épidémiologie.....	36
I.2.3. Pouvoir pathogène	36
I.2.4. Caractéristiques morphologiques et bactériologiques.....	36
I.2.5. Transmission	38
I.2.6. Multiplication et stades de développement	40
I.2.7. Réaction du système immunitaire.....	40
I.2.8. Résistance	40
I.3. La maladie de Lyme.....	41
I.3.1. Histoire	41
I.3.2. Epidémiologie.....	42
I.3.3. Les phases de la maladie	43
I.3.3.1. Phase primaire.....	43
I.3.3.2. Phase secondaire	45
I.3.3.3. Phase tertiaire.....	47
I.3.3.4. Le syndrome post-Lyme.....	48
I.3.4. Diagnostic	50
I.3.4.1. Phase primaire.....	50
I.3.4.2. Phase secondaire	50
I.3.4.3. Phase tertiaire.....	51

I.3.4.4. Syndrome post-Lyme	51
I.3.4.5. Fiabilité des tests	52
I.3.4.6. Recommandations du diagnostic à l'étranger	54
I.3.5. Traitement	56
I.3.5.1. Phase primaire	56
I.3.5.2. Phase secondaire	57
I.3.5.3. Phase tertiaire	58
I.3.5.4. Syndrome post-Lyme	59
I.3.5.5. Recommandations dans d'autres pays	59
II. Etude de la connaissance des pharmaciens	62
II.1. Réalisation d'un questionnaire	62
II.1.1. Comment est-il construit ?	62
II.1.2. Á qui est-il destiné ?	62
II.2. Analyse statistique	62
II.2.1. Méthode	62
II.2.2. Etude des réponses	63
II.2.3. Synthèse des réponses croisées	70
II.2.4. Discussion	77
II.3. Critiques et améliorations	78
III. Prévention et rôle du pharmacien d'officine	80
III.1. Prévention des piqûres de tiques	80
III.1.1. Prévention primaire	80
III.1.1.1. L'information	80
III.1.1.2. Reconnaître les populations à risques	81
III.1.1.3. Les mesures de protection	81
III.1.1.3.1. Les mesures de protection mécanique	81
III.1.1.3.2. Les mesures de protection chimique	82
III.1.1.3.3. Conseils à donner sur les répulsifs	84
III.1.1.4. La vaccination	85
III.1.2. Prévention secondaire	85
III.1.2.1. L'inspection	85
III.1.2.2. L'extraction d'une tique	86
III.1.2.3. La surveillance post-piqûre	87
III.1.2.4. Les messages importants de prévention secondaire	87
III.1.3. Les mesures de prévention collective	88
III.1.3.1. Les mesures de prévention dans les jardins et espaces verts	88
III.1.3.2. Les mesures de prévention dans les espaces naturels	89
III.1.3.3. Les mesures de prévention envers les animaux de compagnies	89
III.1.4. Les mesures de prévention à l'étranger	89
III.2. Les conseils du pharmacien	92
III.2.1. Les conseils sur l'antibiothérapie	92
III.2.2. Peut-on conseiller les probiotiques	92
III.2.3. Peut-on conseiller les huiles essentielles	93
III.3. Dépliant d'aide au conseil pour le pharmacien	94
Conclusion	98
Références bibliographiques	99
Annexes	106

Table des abréviations

Ag : Antigène

Ac : Anticorps

ALD : Affection de longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agence régionale de santé

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

BSK : Barbour-Stoenner-Kelly

C3G : Céphalosporines de troisièmes générations

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRP : C-reactive protein

DEET : N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EPA : Environmental protection agency

HAS : Haute autorité de santé

HSV: Virus de herpes simplex

IDSA: Infections Diseases Society of America

ILADS: Infections Lyme and associates diseases society

IgM : Immunoglobulines de type M

IgG : Immunoglobulines de type G

IL : Interleukines

INRS : Institut national de recherche et sécurité

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IR3535 : N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle

IV : Intraveineuse

KBR3023 : Icaridine ou Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1

LAR : Lymphangitis- Associated Rickettsiosis

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LTT : Test de transformation lymphocytaire

MSA : Mutualité sociale agricole

MVT : Maladies vectorielles à tiques

NFS : Numération de la formule sanguine

NK : Natural killer

PCR : Polymerase chain reaction

PMDRBO : Mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol ou 2-Hydroxy- α , α ,4-trimethylcyclohexanemethanol

SEP : Sclérose en plaque

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SPPT : Symptomatologie/syndrome persistant(e) après une possible piqûre de tique

TIBOLA: Tick borne lymphadenopathy

TSH: Thyroid stimulating hormone

Table des illustrations

Figure 1 : Le cycle de vie d'une tique dure triphasique, télotrope (ex. <i>Ixodes ricinus</i>).....	23
Figure 2 : Morphologie schématisée du capitulum des tiques.....	24
Figure 3 : Morphologie générale des tiques Ixodidae et Argasidae.....	25
Figure 4 : Morphologie générale des adultes d'Ixodina (fig. A à E) et d'Argasina (fig.F).....	26
Figure 5 : A) Les différentes stases d'une tique dure <i>Ixodes ricinus</i> : Imago femelle, nymphe et larve B) Nymphe d' <i>Ixodes ricinus</i> gorgée et non gorgée.....	26
Figure 6 : Anatomie interne d'une tique dure femelle, avec un mâle en position ventrale	27
Figure 7 : Carte du nombre de piqûres de tiques sur l'Homme recensées par département entre le 17 juillet 2017 et le 30 septembre 2018 via l'application signalement tique.....	31
Figure 8 : Répartition des signalements des piqûres selon l'environnement	31
Figure 9 : Activité saisonnière d' <i>Ixodes ricinus</i> en Europe centrale, au Nord de l'Angleterre et en Ecosse	32
Figure 10 : Répartition des différentes espèces de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> dans le monde	36
Figure 11 : Ultra structure de <i>Borrelia</i>	37
Figure 12 : Mécanisme général de la transmission des pathogènes.....	38
Figure 13 : Mécanisme moléculaire de la transmission.....	39
Figure 14 : Estimation de l'incidence de la Borréliose de Lyme par région, entre 2013–2017, en France métropolitaine.....	43
Figure 15 : Erythème migrant (CHU de Strasbourg)	44
Figure 16 : Erythème migrant (photo personnelle).....	44
Figure 17 : Résumé de l'histoire de la maladie et des diagnostics en schéma.....	54
Figure 18 : Stases de développement d' <i>Ixodes ricinus</i> 1.a : Larve ; 1.b : Nymphe ; 1.c : Tique femelle adulte	81
Figure 19 : Comment retirer une tique ?	86
Figure 20 : Retrait d'une tique selon les recommandations officielles des Etats-Unis	90
Figure 21 : Exemple d'aménagement d'un jardin émis par le CDC.....	91
Figure 22 : Schéma de retrait d'une tique dans une brochure Allemande	91
Figure 23 : Outil nymphia	91
Figure 24 : Brochure d'aide au conseil.....	97

Table des tableaux

Tableau 1 : Étude d'incidence de la borréliose de Lyme et de surveillance du vecteur <i>Ixodes ricinus</i> en France depuis 1999.....	30
Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'érythème migrant	44
Tableau 3 : Diagnostics différentiels des signes neurologiques de la phase secondaire avec les examens complémentaires	45
Tableau 4 : Diagnostics différentiels à un lymphocytome borrélien.....	46
Tableau 5 : Examens complémentaires utiles pour le diagnostic différentiel des neuroborrélioses tardives	47
Tableau 6 : Diagnostics différentiels de l'acrodermatite atrophiante	48
Tableau 7 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères), composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation.....	83

Table des graphiques

Graphique 1 : Nombre de réponses en fonction des voies de transmission.....	63
Graphique 2 : Nombre de réponses en fonction du délai du risque de transmission de la maladie de Lyme.....	64
Graphique 3 : Nombre de réponses en fonction de la taille possible d'un érythème migrant.....	64
Graphique 4 : Nombre de réponses en fonction du délai d'apparition d'un érythème.....	65
Graphique 5 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence du symptôme méningite en phase secondaire.....	66
Graphique 6 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence retenue pour le symptôme paralysie en phase secondaire.....	66
Graphique 7 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence retenue pour le symptôme plaque rouge en phase secondaire.....	67
Graphique 8 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence retenue pour les signes digestifs en phase secondaire.....	67
Graphique 9 : Nombre de réponses en fonction de la durée d'apparition des anticorps.....	68
Graphique 10 : Nombre de réponses en fonction de la durée du traitement antibiotique en cas d'érythème migrant.....	69
Graphique 11 : Nombre de cas de maladie de Lyme rencontré par les pharmaciens sur les 6 derniers mois.....	70
Graphique 12 : Nombre de pharmaciens ayant répondu « piqûre » à la question sur la voie de transmission, en fonction des réponses sur l'espèce de tique vectrice.....	71
Graphique 13 : Nombre de réponses « consulter un médecin » face à des symptômes persistants en fonction des réponses à la question sur l'espèce de tique vectrice.....	71
Graphique 14 : Nombre de réponses à la fréquence du symptôme des plaques rouges en fonction de celles à l'érythème en phase primaire.....	72
Graphique 15 : Nombre de réponses à la fréquence des céphalées, fébricules, arthralgies en fonction de celles de l'érythème migrant en phase primaire.....	72
Graphique 16 : Nombre de réponses à la fréquence de la fièvre en fonction de celles à l'érythème migrant en phase primaire.....	73
Graphique 17 : Nombre de réponses à la fréquence de la méningo-radiculite en fonction de celles à l'érythème migrant.....	73
Graphique 18 : Réponses sur la question de la maladie de Lyme comme étiologie de la fatigue chronique en fonction de celles à la fréquence de l'érythème migrant en phase primaire.....	74
Graphique 19 : Réponses à la question de la maladie de Lyme comme étiologie de la fibromyalgie en fonction de celles à la fréquence de l'érythème en phase primaire.....	74
Graphique 20 : Réponses sur la question de la taille de l'érythème en fonction de celles sur la reconnaissance d'un érythème migrant en photo.....	75

Graphique 21 : Réponses sur la question du délai d'apparition d'un érythème migrant en fonction de celles sur la reconnaissance d'un érythème migrant.	75
Graphique 22 : Réponses sur l'intérêt d'une sérologie de Lyme lors d'un érythème migrant en fonction de celles sur la fréquence de l'érythème migrant.....	76
Graphique 23: Nombre de cas de maladie de Lyme rencontré sur les 6 derniers mois en fonction des réponses à la taille de l'érythème migrant.....	77

Introduction

La maladie de Lyme est peu à peu devenue un sujet d'inquiétude auprès de la population. Les professionnels de santé, dont les pharmaciens, qui sont de plus en plus confrontés à cette maladie, transmise par les tiques, sont invités à mieux se former sur cette pathologie. Par ailleurs, c'est un des sujets actuels des plus polémiques, en matière de santé publique, causant bien des confusions, au sein même de la communauté médicale. Schématiquement, deux écoles s'affrontent sur ce sujet : ceux qui sont à l'origine des recommandations officielles, partisans d'un traitement antibiotique plutôt court et ne croyant pas à l'existence d'une forme chronique de la maladie, et, d'un autre côté, leurs opposants, pour un traitement relativement long et soutenant la thèse du Pr Perronne, ainsi que des diverses associations de malades, prônant une forme chronique. Cette dualité est observable à l'échelle nationale, mais c'est en réalité un phénomène mondial. Notons également que l'HAS (la haute autorité de santé) a travaillé sur de nouvelles recommandations, parues en juin 2018, concernant la prise en charge de la maladie de Lyme et des maladies vectorielles à tiques, et qui devaient remplacer celles de de la SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française) datant de 2006. Cependant, la majeure partie de la communauté scientifique a rejeté ces dernières. Les vingt-quatre sociétés savantes, dont la SPILF, ne conçoivent pas l'existence d'une forme chronique de la maladie, comme le sous-entend l'HAS dans son rapport. Elles ont même émis, en riposte, un an après, leurs propres recommandations en deux volets, dans Maladies et médecines infectieuses, se basant néanmoins sur celles de l'HAS.

Aujourd'hui, la maladie de Lyme touche 50 000 personnes par an. Ces patients doivent pouvoir être diagnostiqués, malgré la difficulté à réaliser ce diagnostic, et pris en charge de manière adaptée, selon les recommandations actuellement en vigueur. De ce fait, les professionnels ne doivent pas l'ignorer par manque de connaissance, ce qui leur a d'ailleurs souvent été reproché par les associations de patients, phénomène qui tend cependant à changer, les pouvoirs publics mettent en place des actions (par exemple, le plan Lyme 2016). Les personnes victimes de piqûres ou pratiquant des activités à risque, doivent particulièrement être informées et éduquées aux mesures préventives. Il y a une certaine forme de peur de cette maladie et des tiques, très présente chez le patient et entretenue par les médias. Effectivement, les articles, les reportages comportent de nombreux témoignages la favorisant. Par exemple, les tests diagnostiques sont souvent pointés du doigt par les médias, ainsi que par les associations de patients, car jugés comme insatisfaisants. Cependant, l'inefficacité de ces tests reste relativement connue des professionnels de santé, qui prennent en conséquence les résultats avec précaution. D'autre part, les symptômes décrits dans les témoignages sont peu spécifiques alors qu'un diagnostic doit se faire sur des signes spécifiques. Les patients croient alors trouver une cause à leurs maux au travers de ces derniers.

Certes, cette pathologie possède encore des zones d'ombres remplies d'hypothèses, et d'incertitudes, mais il ne faut pas y répondre de manière catégorique, sans preuves et en cédant à la panique.

Le pharmacien a un rôle déterminant dans cette maladie. En effet, il est souvent le premier à évaluer une piqûre au comptoir et à donner la marche à suivre. Il doit aussi souvent rassurer le patient face aux tiques et aux risques de maladies. Pour cela, il doit pouvoir

répondre et donner des informations précises sur le sujet. Il a aussi un grand rôle dans la prévention, qui est un domaine sur lequel il sera de plus en plus sollicité. Ainsi, il se doit d'avoir des connaissances importantes sur cette pathologie, car il est un maillon de la prise en charge. Cependant, cette maladie est peu étudiée dans notre cursus, d'où l'importance du questionnaire réalisé dans cette thèse auprès de pharmaciens actuellement en officines. Il a permis, entre autres, d'évaluer leurs connaissances sur ce sujet.

Ce travail va donc étudier dans une première partie, les généralités sur la maladie de Lyme, son vecteur, la bactérie en question, en se concentrant sur les recommandations officielles qui font consensus aujourd'hui. Nous allons également nous intéresser aux recommandations en vigueur aux États-Unis et en Allemagne. Dans une seconde partie, nous allons analyser une étude sur la connaissance actuelle de cette pathologie par les pharmaciens d'officines. Le questionnaire rempli par ces derniers, va permettre de mettre en lumière les besoins de la profession pour améliorer la prise en charge du patient, bien qu'il ne soit pas complet et ne peut pas refléter l'ensemble de tous les professionnels en officine. Enfin, nous allons nous intéresser aux conseils de prévention qui peuvent être donnés. Les pharmaciens étant souvent sollicités sur cette pathologie, dans le cadre de cette thèse un dépliant contenant les principales informations pour répondre aux patients a été réalisé. Le but étant de donner les bonnes connaissances, prouvées scientifiquement aux pharmaciens, pour éviter des dérives thérapeutiques problématiques sur cette pathologie. L'objectif étant aussi que les pharmaciens améliorent leurs conseils face aux piqûres et contribuent à la diffusion des informations de prévention, afin de diminuer les risques de contracter la maladie de Lyme.

I. Généralités

Cette première partie va tout d'abord s'intéresser au vecteur de la maladie de Lyme, les tiques et à la bactérie à l'origine de cette dernière. Puis elle va présenter plus spécifiquement la pathologie et les recommandations en vigueur.

I.1. Caractéristiques du vecteur

Dans cette partie, les Argasidés et les Ixodidés seront particulièrement étudiés car ce sont les deux familles principales de tiques.

I.1.1. Classification

Une des plus importantes des classifications de référence des tiques est celle de Camicas et al., 1998, sachant qu'il en existe d'autres mais qui diffèrent peu de celle-ci. La tique est un parasite hématophage strict, qui appartient à l'embranchement des arthropodes, caractérisé par la présence d'un exosquelette et d'appendices articulés. Au sein de cet embranchement, elle est classée dans le sous-embranchement des Chelicerata, ce qui signifie que les appendices buccaux sont des chélicères. Nous trouvons les tiques dans la classe des Arachnida et la sous classe des Acarida. Celle-ci comprend deux supers ordres : les Acariformes (Actinotrichida) et les Parasitiformes (Anactinotrichida). Nous nous intéresserons donc aux parasitiformes comprenant l'ordre des Metastigmata dit Ixodida. Ils sont caractérisés par des stigmates très visibles avec une plaque stigmatique et une grande taille (1,2). L'ordre des Metastigmata comprend trois familles de tiques, selon les travaux de Barker et Murrell, 2004 : les Ixodidae, les Argasidae, ayant une forte importance en pathologie humaine, et les Nuttalliellidae. Ces familles regroupent 900 espèces environ, dont 700 se trouvant dans la famille des Ixodidae et 200 dans celle des Argasidae. Les Ixodidae, dites « tiques dures », sont divisées en 5 sous-familles : Ixodinae, Amblyomminae, Haemaphysalinae, Rhipicephalinae et Bothriocrotoninae. La famille des Argasidae, dite « tiques molles », comprend deux sous-familles : les Argasinae, composées des espèces du genre *Argas* et les Ornithodorinae avec les espèces du genre *Ornithodoros* principalement. En France, il est recensé environ 40 espèces de tiques molles. (1)

I.1.2. Les espèces de tiques vectrices

Les tiques sont à l'origine de la transmission de virus, bactéries, parasites. *Ixodes ricinus*, de la famille des Ixodidés, est l'espèce vectrice de *Borrelia burgdorferi*, en Europe. *Ixodes scapularis* et *I. pacificus* sont quant à elles les deux espèces vectrices de la borréliose aux Etats Unis, et *I. persulcatus* en Asie et en Russie. Il faut également noter que ces espèces sont aussi à l'origine de la transmission d'autres bactéries, parasites et virus chez l'homme et l'animal. En effet, en France et en Europe, *I. ricinus*, vecteur de la borréliose, peut aussi transmettre le parasite *Babesia divergens* à l'homme. La tularémie, une infection bactérienne, est transmise en Europe par des tiques du genre *Dermacentor* (*D. marginatus*, *D. reticulatus*), ainsi que par *I. ricinus*. Les rickettsioses sont aussi des infections bactériennes de différents types, transmises par diverses espèces de tiques à travers le monde, mais plus particulièrement par les genres *Rhipicephalus* et *Dermacentor* en Europe. Enfin, l'encéphalite à tique est une infection virale très présente en Europe centrale et de l'Est mais plus rare en France, excepté en Alsace. Les vecteurs de cette pathologie sont les espèces du genre *Ixodes*. Dans la famille des Argasidés, le genre *Ornithodoros* se fixe sur l'homme et les animaux tandis que le genre *Argas*, lui, se fixe sur les pigeons. Ces dernières tiques présentent

surtout un risque de choc anaphylactique chez les européens. Il faut noter que la majorité des vecteurs sont donc des tiques dures. (3,4) (Annexe 1 : Principales infections transmises par les tiques)

I.1.3. Cycle

Les tiques sont des ectoparasites qui ont des phases libres au sol, pour réaliser les métamorphoses ainsi que la ponte des œufs, et des phases parasitaires sur leurs hôtes. Elles évoluent en 3 stases : l'œuf est d'abord pondu par la tique pour ensuite devenir la larve puis la nymphe, et enfin l'imago (adulte mâle ou femelle). Les trois stases de développement sont permises grâce à trois repas sanguins, qui entraînent les métamorphoses pour les Ixodidés. Cependant, les Argasidés ont plusieurs repas entre les stases et meurt à chacun d'eux, c'est pourquoi on parle de stases pour les grandes étapes de développement et de stades pour les petites étapes intermédiaires sans métamorphose (1,5). En ce qui concerne les tiques de la famille des Ixodidés, les larves se gorgent pendant trois jours environ, puis tombent au sol et digèrent pendant une semaine ou plus, si les conditions sont défavorables, jusqu'à la mue en nymphe. Cette dernière va ensuite se gorger pendant 5 à 6 jours sur un hôte et tomber en état de quiescence durant 2 à 3 semaines, avant de faire sa mue vers l'imago. L'imago femelle est fécondé par un spermatophore émit par le mâle, après sécrétion de phéromones, pendant ou avant son repas sanguin, qui dure 6 à 12 jours. Cette étape est obligatoire afin que la femelle finisse son repas. Puis, 3 à 7 jours voire quelques semaines après la fécondation, elle pond 2 000 à 3 000 œufs et meurt. La larve sort de l'œuf en 4 à 28 jours ou quelques mois, selon les conditions de température (5). Le cycle dure de 3 à 6 mois mais peut aller de 1 an à 4 ans selon les diapauses, qui sont dépendantes de la température et des hôtes (2). Ce dernier est différent chez les Argasidés, avec des repas plus nombreux et plus rapides pour les nymphes et les imagos (15 à 30 minutes). La larve sort de l'œuf et prend son repas, ce qui entraîne la transformation en nymphe. Cette dernière subit 2 à 7 mues, avant de donner l'imago mâle ou femelle qui pondra plusieurs fois 20 à 100 œufs de grande taille. L'éclosion aura lieu 10 jours à un mois et demi après la ponte, sauf si une diapause intervient. Le cycle se déroule sur une période de 6 mois à 1 ou 2 ans. Il a donc une durée variable chez les deux espèces car chaque stase peut faire une diapause lorsque les conditions sont défavorables, surtout pendant l'hiver : on parle alors de diapause comportementale. Dans ce cas la tique à jeun ne recherche aucun hôte. Néanmoins il existe aussi la diapause morphogénétique, qui est un retard de croissance chez la tique gorgée. La recherche de l'hôte interfère aussi sur la durée du cycle. (2,5)

Il faut également savoir que plusieurs types de cycles sont définis, selon le nombre ou la nature des hôtes. Presque toutes les espèces d'Ixodidés ont un cycle triphasique ou trixène, à trois phases parasitaires. De plus, elles sont peu spécifiques et sélectives dans le choix de l'hôte : elles sont télotropes, c'est-à-dire ayant un tropisme majeur pour un hôte à chaque stase. Les imagos sont plutôt spécifiques des gros mammifères, alors que les larves et les nymphes sont plus spécifiques des petits rongeurs, l'homme étant un hôte accidentel. Les espèces de tiques ayant ces caractéristiques sont plus à même de se contaminer et d'être des vecteurs. Certaines espèces du genre *Hyalomma* et *Rhipicephalus* de la famille des Ixodidés sont dixènes. Cela signifie que la nymphe et la larve se nourrissent sur le même hôte. Il est à noter que certaines espèces de tiques ont des cycles polyphasiques, avec de multiples phases parasitaires. Enfin, certaines espèces ont des cycles monoxènes : toutes les stases ont lieu sur un même hôte. Pour le tropisme, les *Amblyomma* sont plutôt ditropes, c'est à dire que les stades nymphaux et larvaires sont spécifiques d'une espèce alors que les adultes vont se

tourner vers des mammifères. Certaines tiques sont monotropes, ce qui correspond aux espèces endophiles comme les Argasidae plutôt nocturnes ou aux espèces exophiles, spécifiques d'un hôte présent en grande densité. (1)

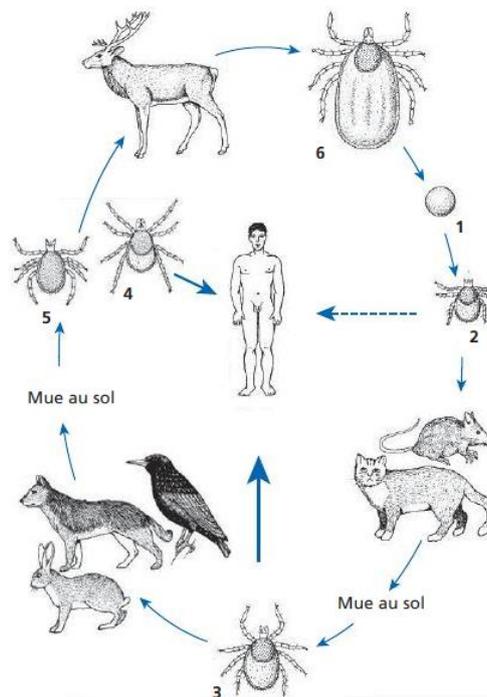


Figure 1 : Le cycle de vie d'une tique dure triphasique, télotrope (ex. *Ixodes ricinus*)

1 : Œuf ; 2 : Larve ; 3 : Nympe ; 4 et 5 : Imago mâle ou femelle (5)

I.1.4. Morphologie

I.1.4.1. Morphologie externe

Les tiques mesurent de 5 à 12 mm, mais peuvent atteindre 25 à 35 mm lorsqu'elles sont gorgées, contrairement aux larves qui mesurent 400 à 800 μm (2). Elles ne présentent pas de segmentation somatique mais sont formées de deux zones, le gnathosoma ou capitulum et l'idiosoma. Ces parties sont recouvertes d'un tégument, composé d'une cuticule et d'un épiderme à une couche de cellules. Ce dernier permet ainsi la production de la cuticule qui est formée de deux couches : l'épicuticule et la procuticule. Cette dernière détermine si la tique est dure ou molle, selon sa composition et son degré de sclérification. La procuticule comprend : l'exocuticule très sclérifiée et dure qui prédomine chez les Ixodidés, la mésocuticule, très souple et élastique qui prédomine chez les Argasidés et enfin l'endocuticule. L'ensemble repose sur l'hypoderme. La forme larve, ne présente que l'épicuticule. (1)

I.1.4.1.1. Le capitulum (ou gnathosoma)

Le capitulum des Argasidae, aux stases nymphes et adultes se trouve sur la face ventrale et s'abrite dans le camérostome, une cavité. Il n'est donc pas visible dorsalement, contrairement aux larves de cette famille. Au contraire, les Ixodidés ont un capitulum de forme aplatie, antérieur et se détachant nettement de l'idiosome. Les caractéristiques de ce dernier sont importantes pour identifier l'espèce. Les femelles du genre *Ixodes* présentent deux aires

poreuses dorsalement au niveau de la base du capitulum (basis capituli), intéressantes dans la communication entre les tiques, la détection des mâles et l'activité sécrétoire lors de la ponte. (1)

Les pièces buccales des tiques se trouvent au niveau de la basis capituli du gnathosoma. Elles sont composées des palpes latéralement qui entourent le rostre, formé de l'hypostome en position ventrale et de deux chélicères dorsalement. Ces dernières, impliquées dans la fixation, sont formées de deux segments protactiles enchâssés dans une gaine protectrice avec des denticulations et des doigts griffus. Ces denticulations ne sont pas présentes dans la famille des Argasidés. Le tectum, une expansion du capitulum, recouvre la base de la gaine des chélicères. L'hypostome, qui est l'organe de fixation des tiques, présente 3 rangées d'épines sclérifiées dirigées vers l'arrière et d'une gouttière dorsale avec un sillon longitudinal pour l'écoulement de la salive. Les palpes sont quant à elles composées de 4 segments. Elles ont un rôle sensoriel d'où la présence de nombreuses soies, ce qui permet à la tique de reconnaître l'hôte et les capillaires sanguins. Elles sont aussi impliquées dans la formation des côtés de la cavité orale. Une différence est à noter sur celles-ci entre les deux genres : chez les Argasina, les articles sont mobiles les uns par rapport aux autres, de tailles identiques contrairement au Ixodina. (1,2,5)

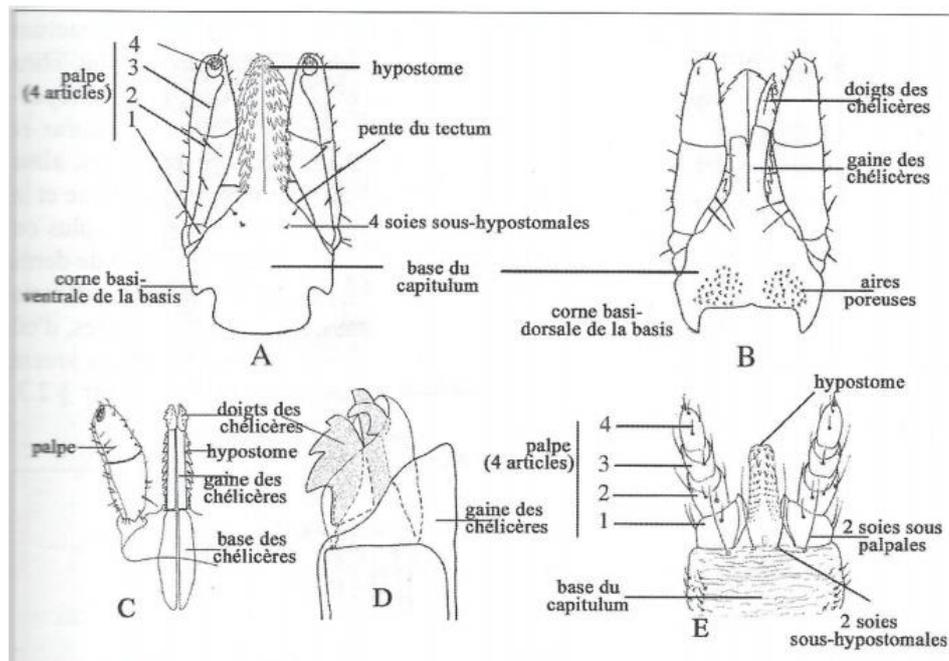


Figure 2 : Morphologie schématisée du capitulum des tiques

A à D : Les Ixodina ; E : Les Argasina

A et B : Vues en faces ventrale et dorsale de la femelle ; C et D : Détail de la morphologie des chélicères (1)

I.1.4.1.2. L'idiosome

Le capitulum est souplement articulé avec l'idiosome, globuleux, qui est formé antérieurement des scapulae (parties sclérifiées). Les Argasidae ont un tégument dorsal souple, rugueux, sans zones sclérifiées, avec parfois un pseudoscutum correspondant à l'insertion des muscles. Tandis que les Ixodidae, possèdent un tégument dorsal avec des parties sclérifiées et lisses. En effet, les femelles, les nymphes et les larves possèdent une

partie sclérifiée sur environ la moitié de l'idiosome, appelée scutum (ou écusson), avec des ornements. Cette partie recouvre tout le dos chez les mâles en stase adulte. Ce qui explique le fait qu'ils n'absorbent que peu voire pas de sang, entraînant une faible dilatation dorso ventrale. Les Ixodidés peuvent posséder des yeux dorso latéraux au niveau de l'écusson, contrairement aux Argasidés. Les tiques ont 4 paires de pattes, ventralement, sur l'idiosome, sauf la stase de larve qui est hexapode. Elles sont articulées et on peut y définir 6 segments : le coxa, le trochanter, le fémur, la patella, le tibia, le tarse, portant deux paires de griffe, et une ventouse. Cette dernière n'est pas présente chez les Argasidae. Au niveau du tarse de la première paire de pattes, dorsalement, se trouve dans une petite dépression, entouré d'une capsule et ourlé d'un pli, l'organe de Haller. Il a une fonction sensorielle importante, en intervenant dans le repérage de l'hôte et des acariens de sexes opposés. Il est sensible aux degrés d'hygrométrie, à la détection du CO₂, à la chaleur qu'émet l'hôte. En effet, il y a des soies en arrière de la capsule et en avant de la dépression ainsi que sur ces deux parties. En arrière des quatrièmes pattes, les tiques Ixodina, ont une paire de stigmates respiratoires s'ouvrant ventralement, alors que les larves font leurs échanges au niveau transcutanée. Chez les Argasina, ils sont localisés au niveau des coxae 3 et 4. L'orifice anal postérieur est un anneau chitinisé, sur lequel s'insère de puissants muscles qui commandent deux plaques annales. Il est entouré d'un sillon péréal soit en position antérieure, appelé prostriata caractéristique du genre *Ixodes*, ou en position postérieure appelé Métastriata. Il n'est pas présent chez la larve. L'orifice génital est une fente transverse antéro-ventrale pourvue d'un fin sclérite chez le mâle. Il s'ouvre entre les coxae des pattes P2/P4 alors qu'il se trouve plus sous le capitulum (entre les coxae 1 et 2) chez les Argasidés. Ces dernières possèdent des glandes coxales d'osmorégulation entre les pattes P1 et P2. (1,5,6)

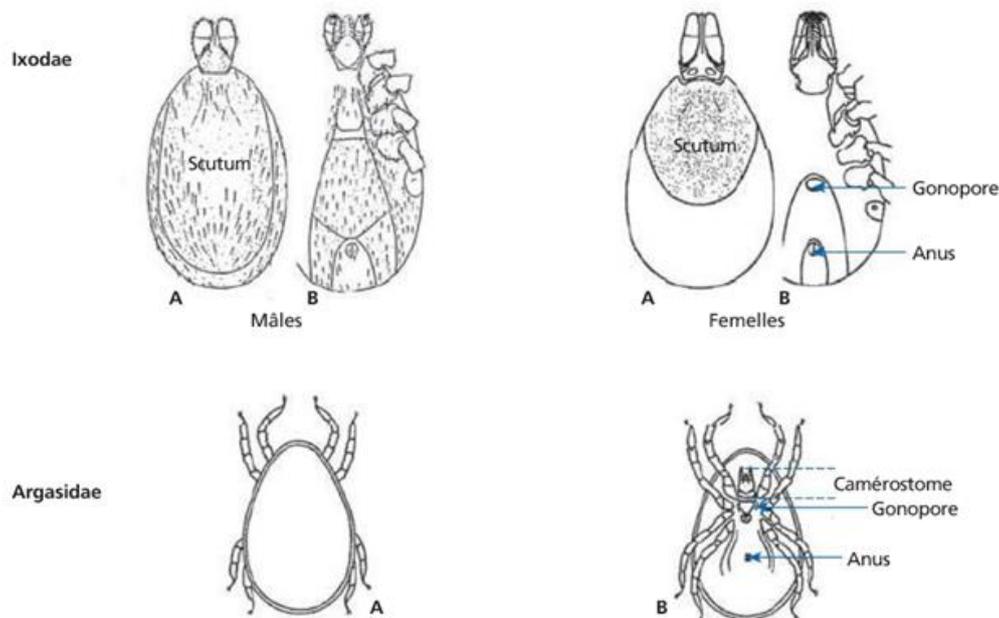


Figure 3 : Morphologie générale des tiques Ixodidae et Argasidae

(1)

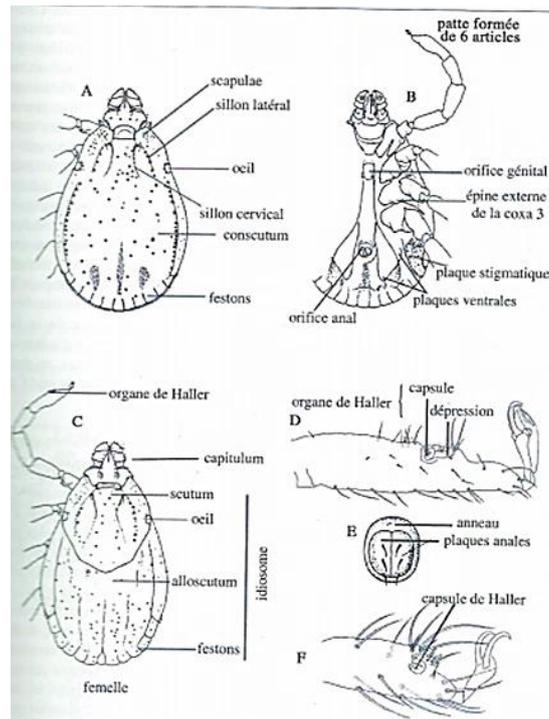


Figure 4 : Morphologie générale des adultes d'Ixodina (fig. A à E) et d'Argasina (fig.F)
 A et B : Mâle en vues dorsale et ventrale ; C : Face dorsale de la femelle ; D : Tarse d'Ixodina avec l'organe de Haller ; E : Ouverture anale ; F : Tarse d'Argasina avec l'organe de Haller (original)

(1)

I.1.4.1.3. Différences entre les stases

Dans la famille des Ixodidés, les nymphes sont identiques aux adultes, mais elles ne mesurent que 2 à 3 mm, ne possèdent pas de pores génitaux et leur cuticule est plus mince, ce qui les rend sensibles à la dessiccation. Les adultes mesurent de 3 mm à 1 cm selon l'état de gorgement. Les larves, elles, sont beaucoup plus petites (≈ 1 mm) et n'ont également pas de pores génitaux, d'aires poreuses et de stigmates respiratoires car, comme abordé précédemment, elles respirent à travers leur cuticule.

Les nymphes des Argasidés ont un capitulum toujours ventral, avec un hypostome réduit, et aucun pore génital. Les larves de cette famille ont un capitulum en avant, comme chez les Ixodidés, avec également la présence d'un hypostome denticulé et des ventouses au niveau des pattes. (5,7)

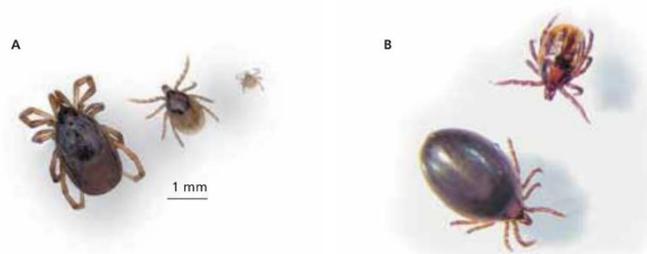


Figure 5 : A) Les différentes stases d'une tique dure *Ixodes ricinus* : Imago femelle, nymphe et larve
 B) Nymphe d'*Ixodes ricinus* gorgée et non gorgée.

(5)

I.1.4.2. Morphologie interne

La cavité générale, l'hémocèle, est remplie d'hémolymphe, constituée principalement de cellules phagocytaires, de protéines en quantité importante, de peptides anti-microbiens, de défensines, de lectines et de lysozymes. Ces composants interviennent dans l'immunité innée (5,6). La morphologie interne est peu différente entre les deux espèces de tiques.

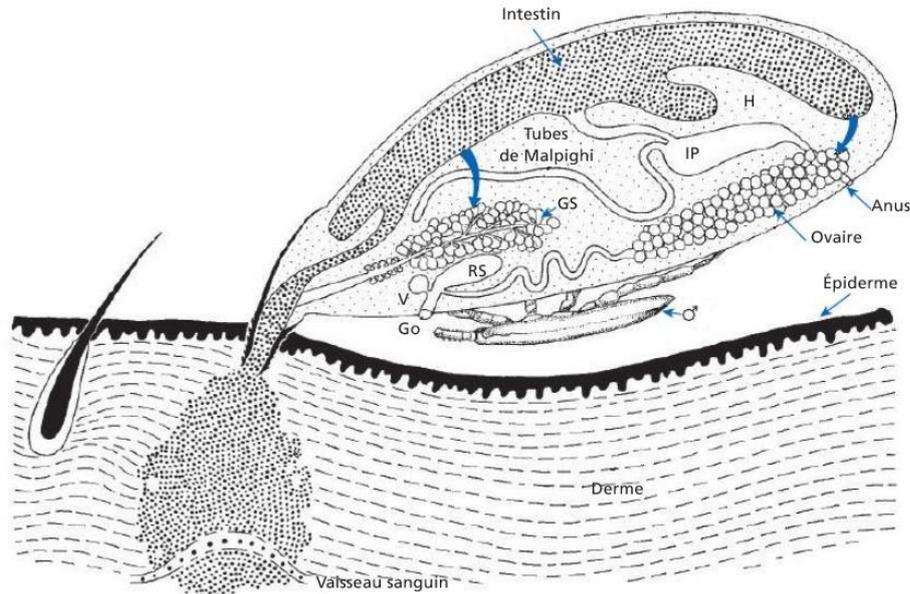


Figure 6 : Anatomie interne d'une tique dure femelle, avec un mâle en position ventrale

GS : Glandes salivaires ; Go : Gonopore ; IP : Intestin postérieur ; H : Hémocèle ; R : Réceptacle séminal ; V : Vagin. (5)

L'appareil digestif

La cavité buccale est formée par l'hypostome, au niveau du plancher, et des chélicères, au niveau dorso-latéral. Nous retrouvons au fond de celle-ci deux glandes salivaires en grappes formées d'alvéoles, appelées les *acini*. Elles sont assez divisées et étendues chez les Ixodina, pouvant aller jusqu'à la quatrième paire de coxae, et plus compactes chez les Argasina, se terminant juste au niveau de la troisième paire de pattes. Leur taille dépend aussi de l'état de gorgement de la tique. Elles ont une double fonction : à la fois sécrétoire et de régulation hygrométrique. Le canal alimentaire de la cavité buccale intervient à la fois pour l'émission de salive et l'aspiration de sang, contrôlées par le pharynx qui le prolonge. Ce dernier s'ouvre dans un court œsophage avec de multiples replis. Au centre se trouve l'estomac, suivi des diverticules qui remplissent la cavité cœlomique. Enfin, une portion de court intestin se dilate en sac rectal, suivi du rectum recevant les tubes de Malpighi. L'estomac et les caecums latéraux digèrent l'hémoglobine, les protéines, les fragments cellulaires et s'occupent de l'extraction de l'eau. (5,6)

L'appareil excréteur

L'appareil excréteur est formé chez la tique par les longs tubes de Malpighi, qui récupèrent les produits nitrogenés et les transforment en guanine, afin de les excréter. Les Argasidae, présentent un organe coxal pourvu d'une membrane filtrante, d'un tubule et d'un orifice pour l'excrétion et l'osmorégulation. Celle-ci se fait par les cellules F de type III présentes au niveau des glandes salivaires, chez les Ixodina.

L'appareil génital

Il présente des caractéristiques semblables chez les Argasina et les Ixodina. La femelle possède un ovaire unique, en forme de chapelet en U, positionné médio-ventralement (au niveau des pattes P2). Il est prolongé par deux oviductes qui se rassemblent pour former l'utérus et un spermathèque jusqu'à l'atrium (vagin). Chez les Argasidés le vagin est plus grand et joue le rôle de spermathèque (1). Les mâles, eux, présentent deux testicules, accolés au niveau moyen chez les Ixodidés, mais fusionnés au niveau postérieur chez les Argasidés. Ils sont reliés à deux canaux déférents jusqu'à la vésicule séminale, suivi du canal éjaculateur recevant les sécrétions annexes et du pénis au niveau médio-ventral (pattes P₂). Le canal éjaculateur forme un spermatophore et le mâle le dépose avec les chélicères dans les voies génitales de la femelle, afin qu'il mature en spermatozoïdes. Cet accouplement n'a lieu qu'une fois chez les femelles des Ixodidés mais est répété à chaque repas chez les Argasidae et les mâles des Ixodidae. (2)

L'appareil respiratoire

Il est formé d'un réseau trachéolaire, avec des trachéoles au contact des organes puis des trachées et de deux troncs trachéolaires qui s'ouvrent au niveau des stigmates respiratoires. Au contraire, les larves ne possèdent pas de stigmates car elles respirent au niveau du tégument.

L'appareil nerveux et organes des sens

Le cerveau d'une tique, situé antéro-ventralement, derrière l'ouverture génitale, est une masse de ganglions cérébroïdes. Il est divisé en deux parties : une pré et une post-œsophagienne. La partie pré-œsophagienne contrôle les chélicères, les palpes et les glandes salivaires. Elle donne naissance à un nerf œsophagien, stomachal et à un nerf agissant sur l'organe de Haller. La partie post-œsophagienne est constituée des ganglions des quatre paires de pattes. Ensuite, un cordon nerveux droit et gauche innerve respectivement les muscles et les organes sensoriels. De plus, la tique est recouverte de nombreuses soies, qui lui donnent des renseignements sur son environnement. (1)

I.1.5. Habitat

Les Ixodidés sont cosmopolites, leurs habitats sont variés, d'autant plus qu'elles suivent leurs hôtes, ce qui leur donne un grand pouvoir de diffusion. Les lieux qu'elles colonisent sont plutôt ouverts (forêts, savanes, prairies). Cependant, elles sont sensibles à la dessiccation, elles restent donc dans la végétation et dans les lieux humides. La litière des feuilles est favorable à de nombreuses espèces de tiques. Elles sont aussi répertoriées en zones urbaines et périurbaines (2,5,6). En France, les forêts de feuillus favorisent la présence d'*I. ricinus*. Cette espèce se retrouve également en bordure de pâture, à proximité des bois, selon une étude menée par l'INRA entre 2012 et 2014. En effet, c'est un lieu de rencontre entre les hôtes et les tiques (8). En 2011, une étude dans la forêt de Sénart (Essonne) a mis en évidence que la densité des tiques était importante dans les zones avec des chênes et corrélée à la présence de chevreuils (9). Il est à noter qu'aucune espèce de tique, même *I. ricinus*, n'a été observée sur les écureuils proches de la méditerranée. Elles sont peu présentes au-delà de 1 500 m d'altitude. En général, *Ixodes* se retrouve dans la forêt, alors que *Dermacentor* se trouve plutôt en prairies. *Rhipicephalus sanguineus* est une tique endophile des habitats des chiens dans les régions chaudes.

Au contraire, les Argasidés sont spécifiques d'un hôte dans un gîte, ce qui entraîne peu de déplacement. De plus, nous les retrouvons plutôt en zone tropicale et subtropicale. (2,5)

I.1.6. Répartition et dynamique des populations de tiques

Les tiques sont retrouvées sur l'ensemble des continents. Afin d'identifier plus finement leur répartition et le risque de transmission de maladies, il est intéressant de connaître les variations spatio-temporelles de leurs populations. La variation dans le temps dépend du taux de natalité, de la durée du cycle, du taux de mortalité, ce qui permet de prédire la densité selon les saisons et les stases. La durée du cycle est quant à elle très dépendante des conditions environnementales, de l'espèce mais surtout du temps de recherche de l'hôte. Cependant, il faut prendre en compte la mortalité importante des tiques. Par exemple, *I. ricinus* donne 2 000 œufs pour 100 larves, qui elles-mêmes donnent 10 nymphes à l'origine d'un mâle et d'une femelle. Ce n'est pas une généralité, ce qui rend complexe les prévisions de densité de populations. La variation dans l'espace quant à elle dépend des interactions des tiques avec les hôtes (facteurs biotiques) et l'environnement (facteurs abiotiques). La modification des écosystèmes a donc un impact sur la répartition des tiques. (5,6)

I.1.6.1. Facteurs abiotiques

Les conditions climatiques et écologiques, tel qu'un changement de température, d'humidité, de pluviométrie, peuvent modifier la répartition des tiques. Le réchauffement climatique entraîne une migration des tiques vers le Nord, ce qui déplace la limite de répartition de celles-ci. Elles pourront aussi être plus actives lors des hivers plus doux et moins présentes dans les régions chaudes. Cependant, il est difficile de déterminer précisément son impact. Une augmentation de la température augmente également la rapidité de succession entre les stases d'un cycle, donc entraîne une augmentation de la densité, si l'environnement évite le dessèchement des tiques (6). De plus, la température est aussi à l'origine de diapause comportementale. Par exemple, *I. ricinus* fait une diapause hivernale lorsqu'elle baisse, ce qui permet sa persistance dans son milieu (5). Le type de végétation est aussi important car il est caractéristique des conditions climatiques, de la présence d'hôtes et donc de la répartition des tiques. Une couverture végétale sera essentielle pour les espèces sensibles à la dessiccation. L'humidité affecte donc leur présence. (6)

I.1.6.2. Facteurs biotiques

La tique est un ectoparasite hématophage, sa répartition dans un environnement dépend également de la présence d'hôtes. La faune sauvage est la source principale d'hôtes, avec les animaux domestiques puis l'homme qui est un hôte accidentel. Certaines tiques sont généralistes et peuvent donc se fixer sur divers hôtes. D'autres sont plus spécifiques d'une espèce ou d'espèces proches, de ce fait, leur densité influe celle des tiques. De plus, des mouvements ont lieu entre les habitats et sont à l'origine de la dispersion de ces dernières. De même, des modifications environnementales entraînent des modifications de la répartition des hôtes et donc de la distribution de ses parasites (5). En Europe, les cervidés, qui fixent les Ixodidés, sont en augmentation à cause de la reforestation et des diminutions des quotas de chasse, ce qui augmente la densité des tiques (6). Enfin, les prédateurs influencent aussi leurs présences.

I.1.6.3. Densité de tiques

La densité de nymphes sur le territoire français est variable selon les régions, de 41 à 146/100m², selon une étude menée entre mai 1999 et avril 2000. (9)

Tableau 1 Études d'incidence de la borréliose de Lyme et de surveillance du vecteur *Ixodes ricinus* en France, depuis 1999 | Table 1 Survey of Lyme borreliosis incidence and of the tick vector, *Ixodes ricinus* in France since 1999

Région	Étude d'incidence			Étude vectorielle			
	Année	Nombre de cas / 100 000 habitants	Forme clinique % ^a	Année	Densité des nymphes (nbre/100m ²)	Taux d'infection %	Densité des nymphes infectées (nbre/100m ²)
France [6]	1999-2000	9,4	89 / 6 / 5	-	-	-	-
Alsace [4;8]	2001-2003	200	86 / 7 / 9	2003-2004	146	18	26,4
Lorraine [5;9] : Meuse	2003-2009	146	94 / 5 / 1	2004-2005	59 ^b	8 ^b	4,5 ^b
Limousin [8;9] : Creuse, Corrèze, Haute-Vienne	2004-2006	84 - 54 - 37	78 / 23 / 22 ^c	2005-2006 ^d	121 - 74	13-12	15,3 - 8,8
Auvergne [5;9] : Puy-de-Dôme, Cantal, Allier	2004-2009	99 - 89 - 49	91 / 3 / 4	2004-2005 ^e	27 ^b - 47	18 ^b - 10	4,7 ^b - 4,7
Rhône-Alpes [8] : Ain, Loire, Haute-Savoie	2006-2008	129 - 70 - 197	91 / 5 / 3	-	-	-	-
Basse-Normandie [9] : Calvados, Orne, Manche	2007-2009	11 - 68 - 23	95 / 1 / 5	2006-2007 ^f	81 - 111	9 - 10	6,9 - 11,4
Haute-Normandie [9] : Eure, Seine-Maritime	2008-2009	65 - 67	89 / 0 / 2	2007-2008	41 - 52	13 - 13	6,6 - 5,2
Île-de-France [9] : Essonne (Forêt de Sénart)	-	-	-	2008-2009	73	11	8,4

^a Érythème migrant/forme neurologique/forme articulaire ; ^b Étude vectorielle ne comprenant qu'une zone géographique restreinte ; ^c La description des caractéristiques cliniques de cette étude inclut les cas probables ; ^d Données de la Creuse et de la Haute-Vienne ; ^e Données du Puy-de-Dôme et de l'Allier ; ^f Données du Calvados et de l'Orne

Tableau 1 : Étude d'incidence de la borréliose de Lyme et de surveillance du vecteur *Ixodes ricinus* en France depuis 1999 (9)

Une autre étude menée entre 2013 et 2016, en Alsace, a montré une densité de nymphes d'*Ixodes* variable de 4 à 143/100 m². La moyenne sur ces 4 ans d'études et selon les 4 sites étudiés est de 30,9/100 m². Cette étude a observé une intensification des tiques en zones périurbaines. L'Alsace est une zone géographique avec de fortes densités de tiques, c'est un modèle d'épidémiologie vectorielle et de risque acarologique (10). Plus récemment, le projet CiTique de collaboration entre les chercheurs et les citoyens, est une nouvelle source de données sur la densité et la répartition des tiques grâce à une application mobile. Elle permet le signalement des piqûres de tiques en détaillant l'environnement. Elle a été créée dans le cadre du plan Lyme et a été lancée le 15 juillet 2017. Depuis, régulièrement, des résultats sont publiés. Elle permet de voir selon les signalements, les régions les plus touchées par les piqûres de tiques. Bien évidemment, les résultats sont dépendants des utilisateurs, donc il y a un biais qui ne permet pas de savoir exactement la répartition des tiques et des piqûres. Cependant, on remarque sur la carte que l'Alsace, la Lorraine présentent le plus de piqûres signalées (plus de 350), c'est aussi bien là que l'on retrouve la densité de tique la plus importante. De même avec l'Île de France, cependant en Limousin on remarque qu'il y a eu de 50 à 100 piqûres de signalées. Il est probable au vu de la densité réelle de tiques que les signalements n'ont pas tous été réalisés. (11)

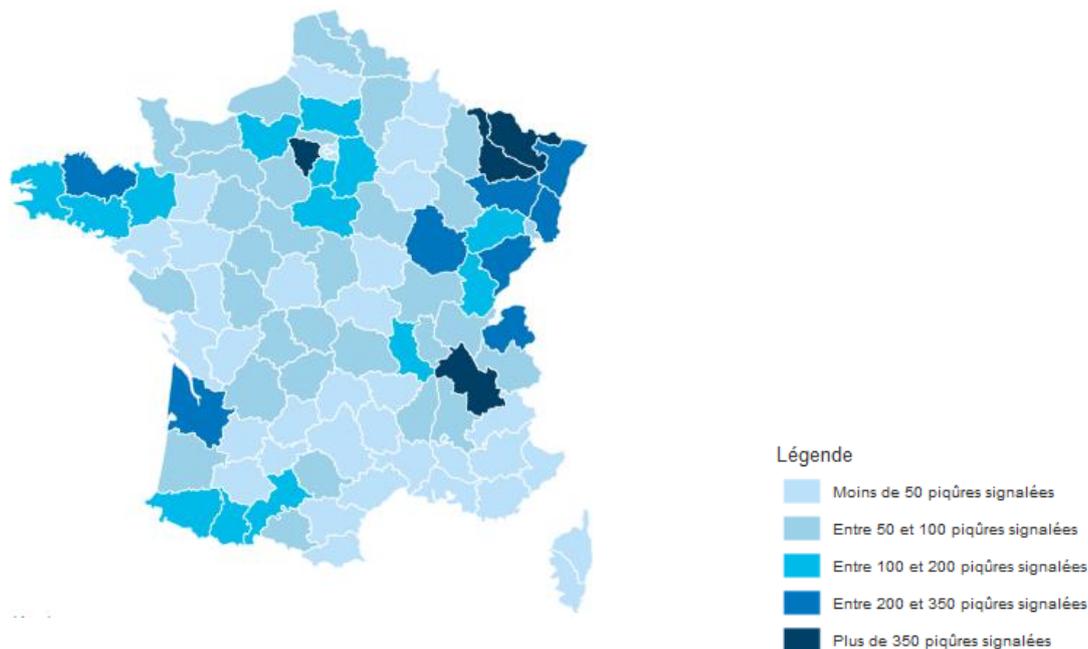


Figure 7 : Carte du nombre de piqûres de tiques sur l'Homme recensées par département entre le 17 juillet 2017 et le 30 septembre 2018 via l'application signalement tique

(11)

Il est à noter que les piqûres ont été signalées majoritairement dans les massifs forestiers mais aussi dans les jardins privés.

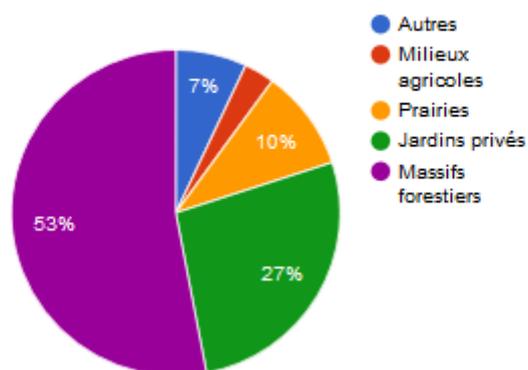


Figure 8 : Répartition des signalements des piqûres selon l'environnement

(11)

I.1.7. Rythme d'activité des tiques au cours de la journée et de l'année

Le rythme d'activité des tiques est très variable entre les espèces, selon qu'elles sont endophiles ou exophiles et selon leurs stases. Les tiques de la famille des Ixodidés ont une activité diurne, contrairement aux tiques de la famille des Argasidés, endophiles, à activité nocturne. Les Ixodidés ont une période de dynamisme de mars à octobre qui peut se prolonger

sur l'hiver, si les conditions climatiques sont clémentes. Les nymphes et adultes d'*Ixodes ricinus* ont un pic d'activité au printemps et un plus faible en automne tandis que les larves ont un pic automnale plus marqué. Ce modèle bimodal varie selon les régions, les habitats et les années. Par exemple, dans les Iles britanniques, *Ixodes ricinus* présente qu'un seul pic en été (6).

L'espèce *Dermacentor reticulatus* dans le sud-ouest de la France, présente une activité d'octobre à juillet, avec un pic en février-mars alors que les nymphes ont surtout un dynamisme en juillet.

Ces périodes d'activités sont modulées selon la disponibilité des hôtes et les conditions météorologiques intervenant dans les diapauses. De plus, il a été observé une activité inversement proportionnelle à la température, avec un pic de mouvement en début de matinée et en fin de soirée.

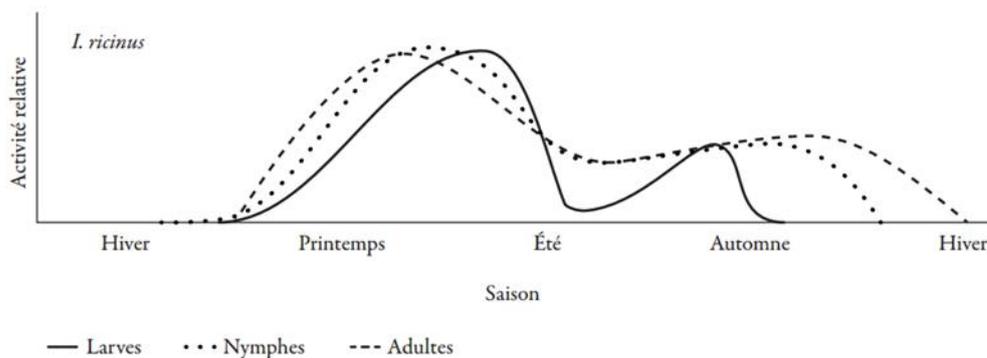


Figure 9 : Activité saisonnière d'*Ixodes ricinus* en Europe centrale, au Nord de l'Angleterre et en Ecosse

(6)

Les tiques endophiles n'ont pas vraiment cet aspect d'activité saisonnière, elle dépend de la présence de l'hôte dans le milieu. (6)

I.1.8. Fixation et nutrition de la tique

Dans la nature, la tique est soit à l'affût de l'hôte, c'est-à-dire qu'elle attend un hôte dans la litière ou sur l'herbe, soit en chasse active. La durée de l'attente et la hauteur à laquelle elle se trouve dépendent de la sensibilité de la stase à la dessiccation. Les pédipalpes et l'organe de Haller détectent les gaz, les odeurs, la chaleur des hôtes à proximité, c'est pourquoi il y a des attirances humaines variables. Ensuite, la tique se fixe sur une zone de peau fine, plutôt protégée des frottements de l'hôte. En France, les hommes peuvent se faire piquer par *I. ricinus*, principalement sur l'arrière des genoux, les aisselles, l'intérieur des bras et les organes génitaux tandis que *Dermacentor*, elle, se fixe préférentiellement au niveau de la tête. Cette fixation est rendue possible grâce aux chélicères qui coupent la peau et permettent à l'hypostome de s'ancrer, à l'aide de ses dents. Pour un meilleur ancrage, les tiques du sous ordre des Ixodina sécrètent un ciment, qui les protège aussi du système immunitaire contrairement aux Argasina qui ont des chélicères plus développées. Le ciment est composé de protéines, lipides et carbohydrates. Il y a donc une étape d'ancrage durant 3 à 5 minutes puis de sécrétion du ciment, qui se succèdent au fur et à mesure de la fixation,

pouvant prendre de 10-30 minutes à 1 heure. Puis, les tiques absorbent le sang grâce à la poche hémorragique créée par les chélicères. Autour de celle-ci, se forme une zone inflammatoire avec un foyer nécrotique dû à la lyse cellulaire et une congestion œdémateuse, correspondant à la dégranulation des basophiles et à l'infiltration des lymphocytes, macrophages, fibroblastes. En général, il n'y a pas de décrochement précoce de la tique, il n'intervient qu'après un repas complet entraînant le développement ou la ponte de la femelle. Le dégagement se fait par diminution du volume des chélicères, ce qui permet la chute. Nous parlons bien de piqûres de tiques, du fait de leurs pièces buccales, bien qu'elles appartiennent au groupe des chélicérates, dans lequel on parle plus de morsures. Par exemple, on parle de morsures d'araignées qui sont effectivement classées dans ce groupe. (1,5)

En ce qui concerne la nutrition, la tique va aspirer du sang pendant 1-2 secondes à 10-30 secondes et émettre de la salive durant une fraction de seconde à une seconde. Entre les deux phases, il y a une pause de quelques minutes. Le repas peut prendre de quelques minutes à 1 ou 2 heures pour les Argasidae. Notons que chez ces dernières, c'est l'orifice coxal qui émet les déjections. Au contraire, le repas des Ixodidae s'étend de 3 à 5 jours pour les larves, 3 à 4 jours voir 5 à 8 jours pour les nymphes et de 6 à 12 jours pour les femelles. Une autre différence est la vitesse d'absorption qui est constante chez les Argasina, les larves et nymphes des Ixodina mais variable chez les femelles de celles-ci. En effet, lors des premières 48 heures, l'absorption est lente et au 3ème jour, s'il y a fécondation, elle devient rapide : c'est à ce moment-là que le volume de la tique va être multiplié par dix. De ce fait, elles synthétisent à nouveau de la cuticule pendant le repas, tandis que pour les Argasidés, la cuticule va simplement s'étirer. (1)

I.1.9. Transmission de pathogènes

I.1.9.1. Les hôtes concernés

Certaines espèces de tiques sont très sélectives quant aux hôtes, d'autres ont peu de préférences, comme nous l'avons vu dans les différents types de cycles. Les tiques molles, endophiles, sont spécifiques d'un micro-habitat, donc souvent d'un hôte, bien qu'elles puissent vivre des années sans ce dernier. Au contraire, les tiques dures sont moins spécifiques, même si *Rhipicephalus sanguineus*, par exemple, pique préférentiellement les chiens (3). Les larves d'*Ixodes* vont plutôt parasiter des mammifères de petites tailles, notamment les rongeurs, tandis que les autres stases peuvent parasiter les cervidés, lièvres, bétails, ou chevaux. Les petits mammifères comme le mulot sylvestre, le mulot à collier ou le campagnol, sont davantage des réservoirs de la bactérie, ce sont des hôtes compétents, tandis que les cervidés, eux, sont plus impliqués dans la transmission, car ils sont indispensables pour la fixation des imagos. Mais la bactérie ne se multipliera pas, on dit que ce sont des hôtes non compétents. L'INRA a fait une étude sur l'écureuil de Corée, *Tamias sibericus*, apprécié comme animal de compagnie mais relâché dans les forêts par ses propriétaires. Elle a mis en évidence qu'il est fortement parasité par un grand nombre de tiques et infesté de *Borrelia* beaucoup plus que les campagnols sauvages. (5,8)

Parmi les hôtes concernés, l'homme reste un hôte accidentel des tiques, il peut être infecté par toutes les stases, mais principalement les nymphes. (12)

I.1.9.2. Comment se fait la transmission ?

La tique est vectrice de nombreux germes infectieux. La transmission de ces germes se fait soit entre tiques, soit entre tiques et vertébrés. Dans ce dernier cas, c'est la transmission

salivaire qui domine. Les agents infectieux présents dans les glandes salivaires sont émis avec la salive, dont la composition aide à l'infection. Pour cela, il faut que la tique reste un certain moment sur l'hôte. Les germes de la partie terminale du tube digestif (souvent les rickettsies) peuvent aussi être transmis par voie aérienne, au travers des matières fécales, car elles restent infectieuses longtemps. Les Argasidae ont un autre mode de transmission : le liquide coxal. Lorsqu'il est émis durant un repas, les borrélioses peuvent passer la barrière cutanée, d'autant plus si la peau est abîmée. (1)

La transmission des pathogènes se fait également entre les tiques. En effet, il y a une transmission transgénérationnelle des pathogènes d'un parent à sa descendance. De plus, elle se fait également d'une stase à la suivante, grâce à une organogénèse n'entraînant pas la destruction de tous les germes. Il faut alors parler de transmission transtadiale. Ce qui explique le fait que les nymphes et les adultes sont majoritairement vecteurs. Il est possible, notamment pour les *Babesia*, que la transmission transtadiale soit suivie d'une transmission transovarienne, donc que les larves puissent aussi être vectrices, ce qui n'est pas toujours le cas. De même, les rickettsies et les borrélioses, étant donné la proximité des diverticules et des ovaires, peuvent parfois, mais très rarement, obtenir ce type de transmission. Enfin, le co-feeding ou co-repas participe à la dissémination des pathogènes. Dans ce cas, la tique transmet les germes aux tiques proches, sans qu'aucune trace n'en soit retrouvée dans la peau ou le sang. L'environnement créé par la salive en est à l'origine. (1,6)

I.1.9.3. Composition de la salive intervenant dans la transmission

Les glandes salivaires ont un rôle dans la sécrétion de salive. Elles ont aussi un rôle dans la sécrétion du ciment, l'hygroscopie de la tique, ce qui évite leur dessiccation et l'évacuation d'eau en excès. La composition de la salive joue un rôle important lors d'une piqûre, pour faciliter la transmission d'agents infectieux, en inhibant les réactions de l'hôte et pour la prise du repas sanguin. Elle contient des substances anti-coagulantes, anti-immunitaires, anti-inflammatoires et antalgiques. Par exemple, on y retrouve l'apyrase, anti-coagulante, qui facilite la prise de sang. Mais aussi des molécules limitant l'inflammation comme la kininase, des anesthésiques tel que la prostaglandine et des molécules immunosuppressives. Ces dernières clivent des protéines du complément ce qui empêche la prolifération des lymphocytes TCD4+ et la formation d'anticorps. Finalement, ces molécules évitent que l'hôte ne s'aperçoive de la piqûre, il n'est pas alerté par des démangeaisons, il ne ressent rien. La tique peut donc continuer son repas, en transmettant la bactérie, indétectable par le système immunitaire. De plus, la salive des tiques peut contenir des toxines, comme celles du genre *Argas*, induisant des chocs anaphylactiques. Le plus souvent ces toxines sont à l'origine de paralysie ce qui est le cas chez 55 tiques dures et 14 molles. (1,5) (Annexe 2 : Protéines de la salive des tiques et leurs effets)

I.1.9.4. Bactéries, virus ou parasites transmis

Les tiques transmettent la plus grande variété d'agents infectieux (6). En France, elles sont vectrices majoritairement des bactéries du groupe *Borrelia burgdorferi sensu lato* mais aussi :

- Des rickettsioses, dont la souche *Rickettsia conorii* est la plus transmise par les tiques, après *Borrelia burgdorferi*. Elle est à l'origine de la fièvre méditerranéenne transmise par *Rhipicephalus sanguineus*. Ce qui représente environ 10 cas par an en France. Plus rarement de *R. slovaca* ou *R. mongolitimonae* sont transmises et sont à l'origine

respectivement de la lymphadénite transmise par les tiques (TIBOLA) et de la lymphangite associée aux rickettsies (LAR). Ces deux pathologies entraînent environ 10 cas par an en France. Les rickettsies se multiplient dans l'intestin moyen et envahissent 8 à 12 jours après les glandes salivaires.

- De *Francisella tularensis*, agent de la tularémie, bien que, la voie de transmission préférentielle soit la voie cutanée ou muqueuse. On rapporte 20% des cas liés aux piqûres de tiques sur 50 à 100 cas par an en France.
- D'*Anaplasma phagocytophilum*, à l'origine de 10 cas par an d'anaplasmose humaine en France, surtout en Alsace.
- Il a été prouvé que 3 cas de bartonellose liés à *Bartonella henselae* ont été transmis, en France, par une piqûre de tique.

Elles peuvent aussi transmettre des virus dont celui de la méningo-encéphalite à tique, surtout en Alsace. La transmission à l'homme se fait via la salive et entre elles par le co-feeding et de façon transovarienne. La méningo-encéphalite représente moins de 20 cas par an en France. Des parasites sont transmis par les tiques, notamment *Babesia divergens*. En général, les parasites et virus sont directement présents dans les glandes salivaires. Enfin, elles transmettent aussi des arbovirus et des neuro-toxiques à l'origine de paralysie. (1–3).

Nous allons nous concentrer principalement sur les espèces de bactéries à l'origine de la borréliose de Lyme, qui sont, à ce jour, les plus transmises par les tiques

I.2. Caractéristiques de *Borrelia burgdorferi*

I.2.1. Classification

Les bactéries à l'origine de la borréliose appartiennent à l'ordre des *Spirochaetales*, composé de la famille des *Spirochaetaceae* et des *Leptospiraceae*. La famille des *Spirochaetaceae* est constituée de deux genres *Treponema* et *Borrelia*. Ce dernier contient une trentaine d'espèces divisées en deux groupes, celles transmises par les tiques dures et les autres transmises par les tiques molles, à l'origine des fièvres récurrentes ou régionales. Les espèces du complexe *B. burgdorferi sensu lato* sont transmises par les tiques dures, dans lequel 18 ont été décrites mais seulement certaines sont impliquées dans la transmission de la maladie de Lyme, les plus fréquentes sont : *B. burgdorferi sensu stricto* en Amérique du Nord, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto* et *B. afzelii* en Europe. (13)

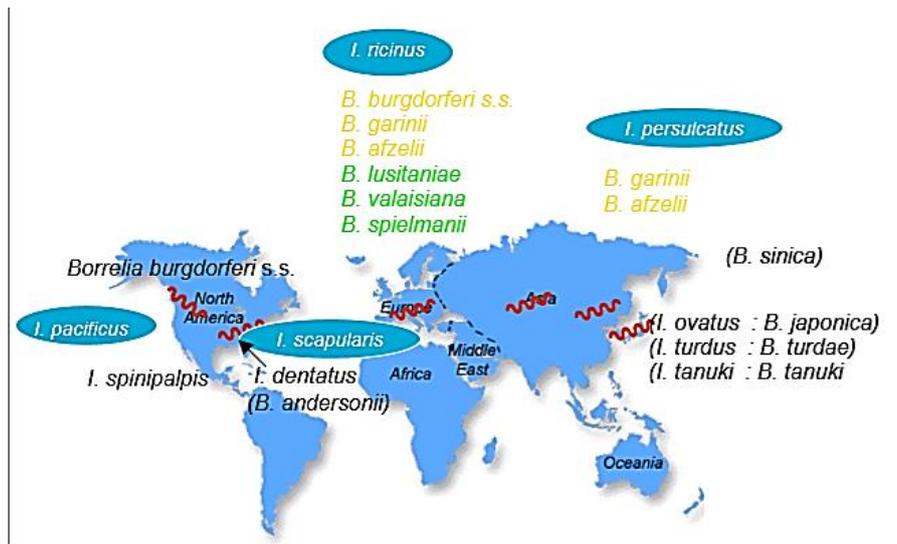


Figure 10 : Répartition des différentes espèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* dans le monde

(12)

I.2.2. Épidémiologie

Il est prouvé que l'incidence de la maladie de Lyme et la densité de nymphes infectées sont liées. En moyenne, 8 à 20% des nymphes sont contaminées par *B. burgdorferi* en France, ce qui correspond au nombre de tiques adultes infectées (9,13). Une étude menée de début 2001 à début 2003, en Alsace, a montré que le nombre de tiques infectées par *B. burgdorferi* varie de 7 à 33% chez les nymphes et de 8 à 42% chez les adultes (14). La mise en évidence de la présence de *Borrelia* ou autres pathogènes dans les tiques, se fait par immunofluorescence avec des anticorps monoclonaux spécifiques des protéines de surface ou par PCR (Polymerase chain reaction). (15)

I.2.3. Pouvoir pathogène

Les bactéries du genre *Borrelia* peuvent transmettre deux types de pathologies à l'homme : la borréliose de Lyme et les fièvres récurrentes. Les bactéries du complexe *B. burgdorferi sensu lato*, soit *B. burgdorferi sensu stricto* aux Etats unis, *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto* et *B. garinii* en Europe sont à l'origine de la borréliose de Lyme. Chacune, a un tropisme différent et entraîne des symptômes spécifiques : *B. garinii* est plutôt à l'origine de signes neurologiques, *B. afzelii* d'une acrodermatite nécrosante et *B. burgdorferi sensu stricto* d'arthrites dites de Lyme (6,13). La fièvre récurrente à *B. recurrentis*, quant à elle, est transmise par les déjections ou l'écrasement de *Pediculus humanus*. Tandis que, les fièvres récurrentes régionales sont dues à différentes souches de *Borrelia* et sont transmises par des tiques du genre *Ornithodoros* (13,15). Dans la suite, nous nous intéressons plus particulièrement aux espèces du complexe *B. burgdorferi sensu lato*.

I.2.4. Caractéristiques morphologiques et bactériologiques

Les bactéries du genre *Borrelia* sont des bacilles à gram négatif, de forme héliocoïdale, comportant un nombre de spire variable. Elles mesurent de 4 à 30 µm de long et de 0,2 à 0,5 µm de large. Elles sont microaérophiles, c'est-à-dire qu'elles utilisent des hydrates de carbone et des acides aminés comme source de carbone. La structure de celles-ci comprend : une

membrane externe trilamellaire composée de lipoprotéines et de polypeptides puis une membrane cytoplasmique reliée extérieurement à une fine couche de peptidoglycane, entourant le cylindre protoplasmique. Elles sont sensibles aux agressions du fait qu'elles possèdent peu de protéines transmembranaires mais présentent une bonne capacité d'adaptation, étant donné la composition de leur membrane externe. Cette dernière délimite l'espace péri-plasmique, qui contient 7 à 20 flagelles, selon les différentes souches de *Borrelia*, enroulées sur le cylindre protoplasmique interne avec un système d'ancrage à la membrane cytoplasmique (13,16). Les flagelles leur confèrent une mobilité caractéristique (mouvement de torsion, rotation et compression) et une vitesse de déplacement plus importante que les globules blancs dans les tissus visqueux, 2 800 $\mu\text{m}/\text{min}$ (17).

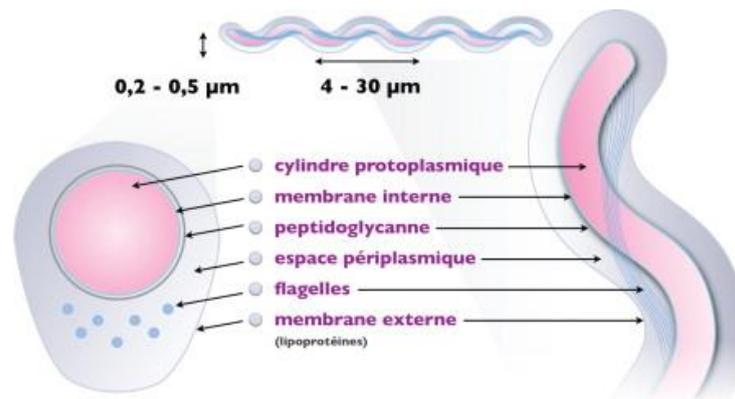


Figure 11 : Ultra structure de *Borrelia*

(16)

Les bactéries du genre *Borrelia* poussent sur un milieu de Barbour-stoenner-kelly (BSK) modifié, entre 32°C et 34°C, en 7 à 20 heures, ce qui permet une positivité de la culture en 10 à 20 jours. Certains antibiotiques peuvent y être ajoutés (Rifampicine, polymyxine, vancomycine) pour éviter les contaminations diverses. Il est à noter, en corrélation avec leur diamètre, qu'elles ne peuvent pas être observées au microscope optique mais par microscopie à fond noir au grossissement $\times 100$. Elles ne se colorent pas à la coloration gram mais un peu au Giemsa et surtout à la coloration argentique, principalement utilisée pour les observations (13).

Le matériel génétique de cette bactérie est contenu dans le cylindre protoplasmique, il se compose d'un chromosome linéaire (910 Kb) très spécifique de *Borrelia* et de 9 plasmides circulaires et 12 linéaires (15,18). Le taux de guanine-cytosine dans le chromosome est faible, 28,6%, ce qui la différencie des autres genres tréponèmes et leptospires. Le matériel génétique est à l'origine des protéines de surface (OspA, OspB, OspC...), qui varient selon les souches et le moment du cycle. Ce sont des lipoprotéines, qui sont très importantes dans la génération de l'infection. Par exemple, les protéines OspA et OspB chez les espèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* sont immunogènes mais entraînent peu de réponse chez l'hôte, mis à part en phase chronique de la maladie. Elles font place à OspC dès que la bactérie est transmise à un mammifère. Cette protéine OspC intervient dans l'infectivité et la virulence mais permet aussi une production précoce d'IgM (Immunoglobulines de type M). La flagelline est une protéine qui constitue les flagelles, elle est nommée FlaB. Cette dernière est un antigène immunodominant qui entraîne une réponse immune importante et précoce. Cependant, comme on la retrouve chez de nombreux organismes flagellés, la réponse est peu spécifique d'une infection à une espèce de *Borrelia burgdorferi sensu lato*. La bactérie possède aussi des

protéines de chocs thermiques HSP60 et HSP70, synthétisées lors du passage du vecteur à l'hôte mais également peu spécifiques. La protéine de membrane P39, au contraire, est considérée comme caractéristique de *Borrelia burgdorferi* lors d'un western blot. Enfin, la protéine VlsE possède une région invariable immunogène et une région subissant des variations antigéniques qui est à l'origine de la pathogénie. (13,18) (Annexe 3 : Les principales protéines immuno-dominantes de *B. burgdorferi*, leurs localisations et leurs fonctions)

I.2.5. Transmission

Les tiques du genre *Ixodes*, transmettent les espèces du complexe *B. burgdorferi sensu lato*, via leur salive après une piqûre, dont la composition facilite la transmission. La borrelie est d'abord localisée dans l'intestin moyen de la tique, où elle est attachée au récepteur TROSPA par sa protéine de surface OspA. Lorsque l'alimentation commence, la bactérie se multiplie et passe via l'hémolymphe aux glandes salivaires. Ensuite, il y a un switch des protéines de surface de OspA vers OspC. Ce qui est nécessaire pour l'infection de l'hôte car elle se fixe à Salp 15, une protéine salivaire facilitant la transmission, elle limite l'action de l'immunité chez l'hôte. Ensuite, la bactérie passe dans la peau, elle y séjourne quelques jours, avant de pénétrer la paroi des artères. A ce stade, il y a des interactions avec la matrice extracellulaire. Enfin, il y a une diffusion par voie hématogène dans l'organisme. Ce processus explique que *B. burgdorferi sensu stricto* peut être transmis 3 jours après le début du repas sanguin. Ce risque de transmission serait réduit à 24 heures chez les espèces de *Borrelia* européennes. En général, on parle de transmission possible 8 heures après la fixation et elle devient maximale 48 à 72 heures après. (6,19)

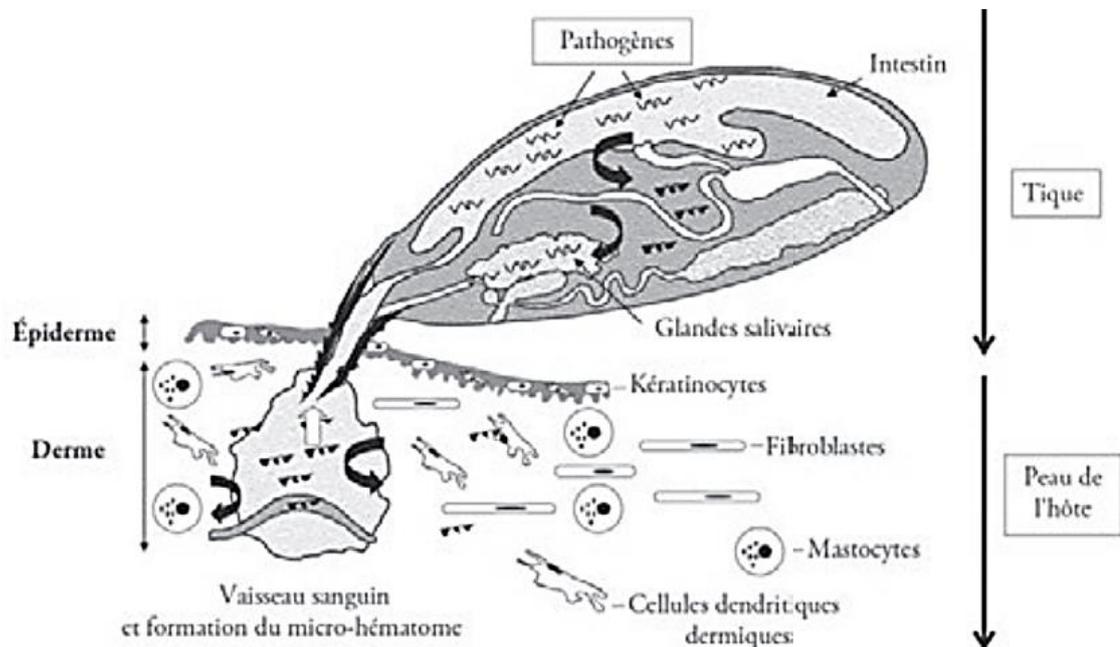


Figure 12 : Mécanisme général de la transmission des pathogènes

La tique crée une poche d'inoculation par ses pièces piqueuses. Les flèches dans la tique indiquent le passage du pathogène de l'intestin vers l'hémocoèle, puis de l'hémocoèle vers les glandes salivaires.

(6)

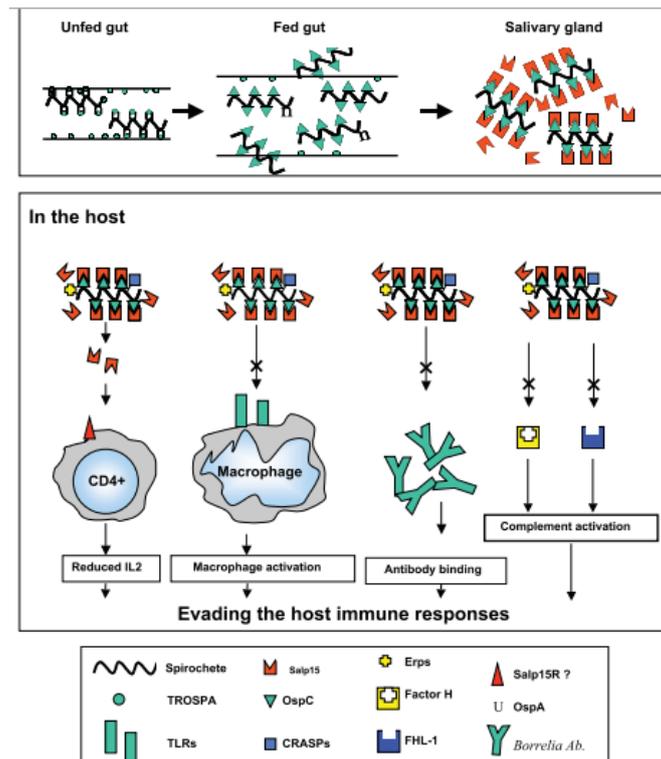


Figure 13 : Mécanisme moléculaire de la transmission

Dans l'intestin de la tique non nourrie, la protéine OspA de *B. burgdorferi* se lie à TROSPA. Lors de l'alimentation, la protéine OspC remplace la protéine OspA. Ensuite, quand le spirochète se trouve dans les glandes salivaires, il se lie via OspC à la protéine salivaire Salp15. Cette dernière a un rôle de protection contre la réponse immunitaire innée et adaptative, lors de la pénétration chez l'hôte. (19)

En revanche, la bactérie ne se transmet pas par simple contact avec des animaux infectés, ni par voie orale par des aliments contaminés. Une transmission par un autre insecte ou d'humain à humain est également impossible (20). Il n'y a jamais eu de cas de transmission de borréliose via des transfusions. Cependant, il est montré que *B. burgdorferi* peut survivre 6 semaines à 4°C et une autre étude prouve que *B. burgdorferi* a survécu 48 jours à 4°C (21,22). Cette bactérie peut donc persister aux conditions de conservation des dons du sang. Cependant, elle n'est présente dans le sang que s'il y a des manifestations cliniques, ce qui empêche le don. De plus, une personne sous antibiotique pour traiter une maladie de Lyme, ne peut donner son sang, ce qui limite les risques de contamination. Aucun cas de transmission n'a été rapporté par transfusion, malgré deux études de suivi de receveurs de sang dont les donneurs avaient une sérologie pour le Lyme positive. Tandis que, la contamination par la Babésiose serait possible par les transfusions sanguines. Le passage via des greffes est également non prouvé (23). La diffusion sexuelle de la bactérie n'a pas été mise en évidence sur les modèles animaux. Une seule étude détecte la bactérie par culture et PCR dans les sécrétions génitales mais aucune ne prouve une transmission chez l'homme par cette voie (23,24). Enfin, la transmission materno-fœtale n'a pas vraiment été mise en évidence. Des études anciennes, ont pu retrouver la bactérie ou des malformations ou des fausses couches chez le fœtus des femmes infectées mais non traitées. Cependant, une étude en 1999 montre qu'il n'y a aucun lien entre le fait qu'une femme ait une piqûre de tique ou une maladie de Lyme avant la conception ou pendant et le risque de malformation cardiaque (25). De même, il n'a pas été trouvé une causalité entre les malformations ou les fausses couches et la maladie de Lyme chez la femme enceinte (26). Certes, si des études montrent des évolutions défavorables de grossesses (27,28), aucune ne retrouve des IgM dans le cordon

ombilical, ce qui ne permet pas de relier les événements à cette dernière. La transmission par le lait maternel est à ce jour non prouvée car aucune bactérie vivante n'y a été retrouvée. (23)

I.2.6. Multiplication et stades de développement

La reproduction des bactéries du genre *Borrelia* se fait par scissiparité. Il faut noter, de par la présence de plasmides, un phénomène de conjugaison chez ces bactéries.

Borrelia burgdorferi peut se présenter au cours de sa vie sous différentes formes : la forme spiralée (mobile), la forme kystique, intracellulaire et sous forme de biofilms (17,29,30). En effet, une étude *in vitro* montre qu'après culture sur le milieu BSK, sans sérum rabique, on observe le développement de la forme kystique au bout d'une semaine et au contraire avec le sérum, il y a le développement de la forme mobile en six semaines. La forme kystique correspond à une agrégation de spirochètes dans des granules coccoïdoformes, les protégeant du système immunitaire. Cette dernière a été observée lorsque les bactéries sont exposées aux antibiotiques, aux changements de pH, à une privation de nutrition (29). Il a été prouvé que *B. burgdorferi sensu stricto* peut former des biofilms ainsi que *B. afzelii* et *garinii in vitro* (31,32). Ces observations *in vitro* doivent être transposées *in vivo*, c'est pourquoi les autorités sanitaires ne reconnaissent pas ces formes. A contrario, le Pr Perronne les pense à l'origine de forme cyclique et donc chronique de la maladie de Lyme. (33)

I.2.7. Réaction du système immunitaire

L'invasion par *B. burgdorferi* se fait par voie hématogène, avec dans un premier temps une colonisation de la peau puis du sang et enfin des différents organes. Premièrement, le système immunitaire inné se met en place, il y a une reconnaissance des lipoprotéines de surface de *Borrelia* grâce au Toll-like receptors présent sur les kératinocytes, les cellules de Langerhans et les fibroblastes. Cette étape permet une sécrétion de chémokines et cytokines inflammatoires, notamment IL-8 au niveau de la peau, ce qui entraîne une infiltration des neutrophiles, macrophages, monocytes, plasmocytes et des cellules T. Après la phagocytose de *B. burgdorferi* à ce niveau par ces dernières, les cellules dendritiques présentent l'antigène de *Borrelia* à leur surface afin d'activer les lymphocytes T. L'érythème migrant est lié à un manque de neutrophiles au niveau de la peau. Ensuite, la bactérie passe les tissus extracellulaires, les artères et se dissémine dans l'organisme. Lors du passage des borrelies dans le sang, elles font face dans un premier temps à la voie du complément qui entraîne soit une phagocytose, soit des dommages au niveau du pathogène. Cependant, *Borrelia* possède de nombreux mécanismes de résistance à ce dernier. Elle est ensuite à l'origine de la sécrétion d'IgM par les cellules B dans un premier temps, ce qui est corrélée à l'activité de la maladie, puis d'IgG (Immunoglobuline de type G). (34)

I.2.8. Résistance

Les borrelies sont bien adaptées au système immunitaire, ce qui veut dire qu'elles ont mises en place des résistances par des variations antigéniques, des variations morphologiques (formation de kystes).

Résistance par variation morphologique :

La formation de kystes dans les tissus et de biofilms pourraient être des formes de résistance de la bactérie. En effet, la bactérie échappe, de ce fait, au système immunitaire.

De plus, la formation de biofilms dans l'organisme serait une forme de résistance aux antibiotiques (32,35). Cependant, en France on ne reconnaît pas ces mécanismes car il y a trop peu d'études in vivo. Ces phénomènes ont été observés pour la plupart in vitro.

Résistance par variation antigénique :

La bactérie est capable de modifier l'expression de ses gènes, selon la température de l'hôte, la quantité de CO₂, le pH et les signaux qu'elle reçoit. Il y a donc une modification des protéines exprimées à sa surface, ce qui est un mécanisme d'échappement au système immunitaire de l'hôte. La protéine OspA est majoritairement exprimée lorsque la bactérie est dans l'intestin de la tique puis lors du transfert vers les glandes salivaires, elle exprime OspC. Cette dernière se lie à la protéine Salp 15, ce qui évite que les anticorps de l'hôte attaquent la bactérie lors de la transmission. Elle inhibe aussi les cellules T CD4 et diminue la production d'IL-2, une cytokine pro-inflammatoire, la réponse immunitaire est donc inhibée. La voie alterne du complément est la première ligne de défense de l'organisme, qui permet l'opsonisation et la lyse du microorganisme. La bactérie possède deux protéines CRASPS et ERPS pouvant se lier au facteur H et FHL1 de l'hôte, ce qui ne permet plus la protection de l'autodestruction de la C3 convertase. Ces deux mécanismes sont une forme de résistance de la bactérie au système immunitaire. (19)

I.3. La maladie de Lyme

Pour cette partie, nous allons nous appuyer sur les recommandations de la 16^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de 2006 (émises par la SPILF). Mais aussi sur les recommandations de la haute autorité de santé de juin 2018, qui ne font pas l'unanimité au sein des sociétés scientifiques. Et enfin, principalement sur les nouvelles recommandations de la SPILF, du 30 mai 2019, en réponse à celles de l'HAS.

I.3.1. Histoire

Les signes cutanés de la maladie de Lyme sont connus depuis le XIX^e siècle. En 1883, le médecin Buchwald, décrit « l'atrophie cutanée diffuse idiopathique », qui correspond aujourd'hui, à l'acrodermatite atrophiante chronique. Au travers des descriptions ultérieures de celle-ci, rapidement les signes neurologiques y sont associés. A ce moment-là, il n'y avait aucun lien établi entre les signes cutanés, la tique et la bactérie *Borrelia*. Ce n'est qu'au début du XX^e siècle, en 1909, qu' Afzelius, un dermatologue, décrit la manifestation la plus caractéristique de la maladie de Lyme, l'érythème migrant et émet l'hypothèse d'un lien avec une piqûre de tique. En 1912, Lipschütz un autre dermatologue, fait une seconde description de cet érythème migrant, sans lien avec la précédente ni la piqûre de tique. L'implication de cette dernière, dans l'apparition de ce signe cutané, ne fait pas l'unanimité au départ. Déjà à l'époque, les scientifiques ne s'entendent pas sur la cause de ce symptôme et ce n'est que le début des polémiques sur cette maladie. En 1922, Garin et Bujadoux, deux médecins français, décrivent la paralysie à tique, qui correspondrait aujourd'hui à la radiculite. Ils ont également mis en évidence des douleurs persistantes sous antalgiques, et la possible manifestation sous forme de méningite. Ces médecins, qui avaient pourtant observé des signes d'érythèmes migrants chez ces patients auparavant, n'avaient néanmoins jamais fait la relation avec la description de Afzelius et Lipschütz. Ce n'est qu'en 1926, au congrès de Budapest, que le rapport entre cette manifestation cutanée et une piqûre de tique est réellement mise en évidence. En effet, Lenher observe une tête de tique dans un érythème migrant, ce qui permet de stopper le débat sur l'origine de ce dernier. Il émet aussi l'hypothèse du caractère infectieux

de la pathologie. Cela sera confirmé en 1951, lors d'une étude sur 16 patients présentant un érythème migrant régressant sous pénicillines. Les années suivantes vont alors mettre en lumière la correspondance entre les érythèmes et les autres signes de la maladie. Freudenthal va notamment relier ces érythèmes à l'acrodermatite atrophique, en 1928, tandis qu'en 1930, la Suède va les corréliser avec la méningite. Enfin, Hauser fait le lien entre l'acrodermatite, l'érythème et le lymphocytome cutané bénin en 1955, en affirmant le rôle de la tique, déjà bien identifié 30 ans auparavant. Souvent l'histoire de la maladie de Lyme est décrite à partir de 1977, malgré les découvertes anciennes des symptômes. Effectivement cette année-là, le docteur Alan Steere, un rhumatologue de la Yale University, décrit une épidémie d'érythèmes migrants et d'arthrites infantiles sur la rive Est de la rivière du Connecticut, notamment dans le comté de Lyme, ayant eu lieu 2 ans auparavant. Elle est baptisée arthrite de Lyme sans qu'aucun pathogène n'ait été mis en évidence. Cependant, *I. scapularis* est tenue pour responsable. Cette épidémie a permis de mieux connaître ce qui sera nommé la maladie de Lyme, en relation avec sa ville d'origine et son lien avec une bactérie. En effet, Willy Burgdorfer, qui cherche les pathogènes à l'origine de cette pathologie, met en évidence, dans un premier temps, des bactéries du groupe spirochète dans *I. scapularis*. En Suisse, ce résultat est lui prouvé dans *I. ricinus* peu de temps après. Cependant, ce n'est qu'en 1984 que *Borrelia burgdorferi* est découverte et nommée en honneur à Willy Burgdorfer. Il est à noter que l'ADN de *Borrelia burgdorferi sensu lato* a été retrouvé dans la momie Ötzi, âgée de 5000 ans dans les Alpes austro-italiennes. Ce qui permet de conclure à une existence ancienne de la maladie. (6,36)

La dernière polémique en date, remet en cause l'histoire de la maladie de Lyme. Les médias parlent d'une possible utilisation des tiques comme arme biologique par le pentagone. Un élu du New Jersey, Chris Smith, a donc lancé un amendement afin qu'une enquête soit menée. (37)

I.3.2. Épidémiologie

En France, le réseau sentinelle surveille le nombre de cas de maladie de Lyme. Ces données dépendent du volontariat des médecins y participants et de leurs déclarations, mais il en résulte des données fiables. Le dernier état des lieux de cette surveillance, réalisé par la SPILF en 2019, avance une incidence¹ de 53 cas²/100 000 habitants entre 2009 et 2017, soit 50 000 cas/an. Il y a une tendance à une augmentation non significative. En effet, entre 2009 et 2015, il y avait environ 46 cas/100 000 habitants. Le nombre de cas de maladie de Lyme hospitalisé est de 1,3/100 000 habitants, pour la moitié d'entre eux, des neuroborrélioses. Les diagnostics sont faits entre mars et novembre, avec un pic en juillet en médecine ambulatoire. Ces données vont être variables selon les régions. Les régions du Nord-Est et du Centre, notamment le Limousin sont les plus affectées, contrairement au bassin méditerranéen. On peut atteindre dans ces dernières 200 cas pour 100 000 habitants. Les personnes les plus touchées ont plus de 60 ans ou moins de 15 ans. Cependant, il est difficile de savoir précisément l'exposition professionnelle. (3,38)(Annexe 4 : Évolution du nombre de cas de borréliose par région)

¹ Incidence : Nombre de nouveau cas sur une période donnée.

² Les cas sont définis selon des éléments cliniques (symptômes typiques) et biologiques (sérologie), sauf en cas d'érythème migrant.

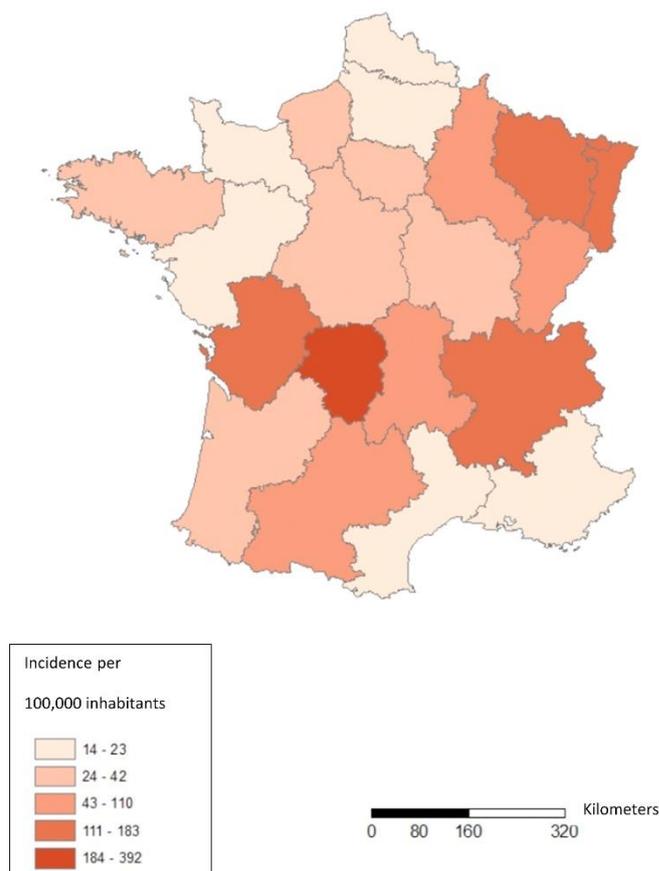


Figure 14 : Estimation de l'incidence de la Borréliose de Lyme par région, entre 2013–2017, en France métropolitaine

(3)

I.3.3. Les phases de la maladie

La maladie peut être décrite en 3 phases, associées à des symptômes plus ou moins spécifiques car pouvant correspondre à d'autres pathologies. Lors d'un diagnostic, il faut toujours mettre les symptômes évocateurs en relation avec la possibilité d'une piqûre de tique et la biologie, sachant que la clinique prime sur cette dernière.

I.3.3.1. Phase primaire

La phase primaire correspond à la dissémination locale de la bactérie au niveau de la peau et à une dissémination hématogène précoce. Elle se manifeste par une macule érythémateuse annulaire autour de la piqûre, qui s'éclaircit en son centre par croissance centrifuge, appelée érythème migrant. Le bord plus rouge, inflammatoire, correspond à la multiplication des spirochètes (12,13). La taille doit être d'au minimum 5 cm et peut atteindre 30 cm. Cette caractéristique permet de le différencier de la réaction inflammatoire locale, qui a lieu dans les 24 heures après la piqûre. Le délai d'apparition de l'érythème varie de 3 à 30 jours, ce qui est aussi un critère pour éviter la confusion avec cette dernière. De plus, il peut être parfois associé à des myalgies, fébricules, fièvres, céphalées (4,39). L'érythème est une manifestation pathognomonique de la maladie, cependant, il est inconstant et n'est pas toujours présent, on le retrouve dans 70% à 80% des cas (40). Il est non douloureux, non prurigineux et va disparaître en 3 ou 4 semaines, même en l'absence de traitement. Les érythèmes migrants multiples sont rares lors de cette phase. Il faut noter que dans les

populations en contact permanent avec la nature (agriculteurs, forestiers), les piqûres de tiques étant quotidienne, la surveillance est complexe et peu réalisée. Il passe donc inaperçu et la notion de piqûre est constante dans le diagnostic des phases suivantes. De même, dans la population générale, s'il n'est pas surveillé, il risque de ne pas être remarqué.



Figure 15 : Erythème migrant (CHU de Strasbourg)



Figure 16 : Erythème migrant (photo personnelle)

Il faut lors du diagnostic d'un érythème prendre en compte les diagnostics différentiels, surtout s'il n'y a pas une notion de piqûres, comme le montre le tableau 2. Si un doute persiste, le mieux est de faire revenir la personne pour voir la présence d'une extension dans les 48 heures.

Diagnostics différentiels à un érythème migrant	
Réaction à une piqûre d'arthropode	Lésion immédiate après la piqûre, prurit, aucune extension progressive
Urticaire	Extension dans les 12 à 24 heures, prurits, œdème
Granulome annulaire	Lésion qui peut être infiltrée, irrégulière avec une extension lente et un aspect histologique spécifique
Erythème pigmenté fixe	Lié à une prise de médicament, aucune extension de la lésion
Sclérodermie	Atrophie de la peau (présentation légère), induration (présentation typique), aucune extension régulière, aspect histologique spécifique
Dermatophytose	Vésicules en périphérie de la lésion, squames, prurits sévères, échantillon positif lors d'un examen mycologique

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'érythème migrant

(3)

I.3.3.2. Phase secondaire

Si la phase primaire est passée inaperçue et qu'aucun traitement antibiotique n'a été prescrit, la maladie de Lyme peut se manifester sous sa forme secondaire, ce qui représente 10% des cas en Europe. Cette phase correspond à l'infection tissulaire par *Borrelia*, après sa dissémination sanguine dans les 6 mois après la piqûre. Elle peut se manifester soit par des symptômes neurologiques, articulaires ou dermatologiques.

- **L'atteinte neurologique (neuroborréliose précoce)** : Cette forme touche 15% des patients en Europe. Elle se manifeste souvent par une méningoradiculite³. Cette dernière est caractérisée par des douleurs radiculaires peu sensibles aux antalgiques, insomniantes, associées à des paresthésies, hypoesthésies, une diminution voire une disparition des réflexes ostéotendineux et une méningite peu symptomatique. Ces symptômes sont observés au niveau du territoire innervé par le nerf touché. Elle peut aussi se manifester souvent par une atteinte des nerfs crâniens, ce qui engendre des paralysies faciales, dans 36% des cas, surtout chez l'enfant. Cette dernière est caractéristique, bilatérale et asynchrone dans la plupart des cas, bien que le clinicien doive éliminer d'autres causes (zona, sarcoïdose, tumeur). D'autres nerfs peuvent être touchés, ce qui peut donner une paralysie oculomotrice, une surdité. Parfois, cette phase peut aussi se présenter par : une méningite peu symptomatique avec des céphalées persistantes mais peu intenses, une méningo-myélite⁴ caractérisée par des paraparésies, des troubles sensitifs, une myélite transverse dans le cou ou une méningo-encéphalite⁵ se présentant par des troubles cognitifs, confusionnels et des céphalées. Ces manifestations sont moins fréquentes mais selon le contexte d'exposition elles peuvent conduire à une suspicion de neuroborréliose. Les atteintes neurologiques sont majoritaires en France mais restent les plus difficiles à diagnostiquer (3,4,39). D'une part, car il est difficile de mettre la bactérie en évidence au niveau du système nerveux et d'autre part car de nombreux diagnostics différentiels sont possibles, comme le tableau ci-dessous le présente :

Situation clinique	Investigations	Signes indicatifs de la neuroborréliose de Lyme	Diagnostics différentiels
Méningoradiculite	Ponction lombaire IRM médullaire	Amélioration du contraste radiculaire ou leptoméningé	Compression des racines nerveuses, méningoradiculite causée par d'autres bactéries
Encéphalite aiguë ou subaiguë	IRM cérébrale Ponction lombaire	Index d'anticorps dans le LCR/ sérum	Encéphalite à HSV, encéphalite à tique

Tableau 3 : Diagnostics différentiels des signes neurologiques de la phase secondaire avec les examens complémentaires

(3)

³ Inflammation des méninges et des racines nerveuses liée à la bactérie

⁴ Inflammation de la moelle épinière et de ses méninges

⁵ Inflammation de l'encéphale et des méninges

- **Les atteintes articulaires :** Les symptômes rhumatologiques prennent le nom d'arthrite de Lyme. Elle est plus fréquente aux Etats-Unis car associée à *B. burgdorferi sensu stricto* mais représente 10 à 15% des cas en Europe. Elle évolue le plus souvent sous forme de monoarthrite que d'oligoarthrite des grosses articulations comme le genou et le coude. Il est à noter que les petites articulations des mains ou de la colonne vertébrale sont peu touchées. L'arthrite de Lyme est caractérisée par des épisodes inflammatoires, avec des douleurs évoluant par poussées et un épanchement articulaire plus ou moins important. Typiquement, les patients peuvent bouger l'articulation, marcher et ont des douleurs matinales. Au genou, elle est détectée par le test du choc rotulien qui signe la présence de liquide dans l'articulation. Des arthralgies diffuses peuvent apparaître à tous les stades, mais si elles sont isolées, elles ne peuvent pas traduire à elles seules une maladie de Lyme (3,4,12,36). Des manifestations musculaires, articulaires atypiques (polyarthrites) sont associées à cette pathologie mais avec un niveau de preuve faible. (3)
- **Les atteintes dermatologiques :** Le lymphocytome borrélien est une lésion de type nodulaire de 1 à 2 cm ou en plaque d'aspect rouge/violacée. Il est localisé préférentiellement sur le lobe de l'oreille, le scrotum, l'aréole mammaire mais il peut aussi se trouver sur le tronc et le visage. C'est un infiltrat de lymphocytes B, peu prurigineux, peu fréquent, moins de 3% des cas en Europe, il touche surtout les enfants. (Annexe 5.1 : Lymphocytome borrélien). Cette lésion est caractéristique mais il y a certains diagnostics différentiels à prendre en compte (Tableau 4) :

Diagnostics différentiels du lymphocytome borrélien	
Pseudo lymphocytome non borrélien	Lié à un contexte spécifique (prise de médicament, tatouage), sérologie à <i>Borrelia</i> négative, aucune diminution avec un traitement
Sarcoïdose	Aspect lupoïde à la vitropression, aspect histologique spécifique
Lymphome cutané primaire à cellule B	Aspect histologique spécifique (des précautions sont nécessaires car un lymphocytome peut parfois imiter les caractéristiques histologiques d'un lymphome)

Tableau 4 : Diagnostics différentiels à un lymphocytome borrélien

(3)

- **Atteintes cardiaques, ophtalmologiques :** Les manifestations cardiaques représentent moins de 5% des cas et surviennent entre 7 jours et 7 mois après une piqûre. Elles se manifestent par des palpitations, des douleurs thoraciques, des dyspnées. En effet, ce sont souvent des troubles de la conduction de type bloc auriculo ventriculaire (BAV) ou du rythme. Il peut y avoir aussi des péricardites, myocardites, insuffisances cardiaques, myosites mais ces formes sont peu fréquentes en France. Dans ce dernier cas, un autre diagnostic sera à envisager en première intention. Enfin, l'atteinte oculaire est rare, inférieure à 1% et se présente majoritairement par des uvéites⁶ et neuropathies optiques. Le patient peut se plaindre d'une baisse de l'acuité visuelle, de troubles de l'accommodation, de douleurs oculaires. (4,12,39)

⁶ Inflammation de l'uvée (Choroïde, corps ciliaire, iris)

I.3.3.3. Phase tertiaire

Nous pouvons parler de phase tertiaire dans un délai supérieur à 6 mois, après une piqûre de tique. Elle correspond à la persistance de la bactérie qui entraîne une réaction inflammatoire et des réactions dysimmunitaires. Elle peut se manifester de manière neurologique, dans 5% des cas en Europe. Elle se caractérise alors, rarement, par une encéphalomyélite chronique se manifestant par des syndromes neurologiques focaux à type de monoplégies, paraplégies, des syndromes cérébelleux, vestibulaires et des troubles sphinctériens. Cette dernière est à distinguer de la sclérose en plaque. En effet, l'IRM montre des lésions hyperintenses bien distinctes et des affections vasculaires de la substance blanche, de l'encéphale, du tronc et de la moelle. Il peut être retrouvé aussi des encéphalites, se manifestant rarement par des démences curables, des manifestations psychiatriques, des pertes de mémoire (symptômes peu spécifiques), comportant parfois un syndrome cérébelleux, un déficit moteur voir des convulsions. Des hydrocéphalies et vascularites sont aussi décrites, dont le lien avec la borrélie est mal établi. Il est à noter que les troubles cognitifs doivent faire penser à la maladie de Lyme, uniquement en l'absence de toutes autres étiologies. Au niveau périphérique, cette phase peut se manifester par des polyneuropathies axonales asymétriques, avec des douleurs, des paresthésies des membres inférieurs souvent nocturne. Elles sont peu différenciables des autres types de polyneuropathies (alcooliques, diabétiques). Dans la phase tertiaire comme secondaire, les diagnostics différentiels neurologiques sont à envisager :

Situation clinique	Investigations	Signes indicatifs de la neuroborréliose de Lyme	Diagnostics différentiels
Polyneuropathie	Electromyographie	Elle n'est pas dépendante de la longueur, ni symétrique.	Autres causes plus communes de polyneuropathies
Désordres cérébrovasculaires	IRM cérébrale ou scanner cérébral	Infarctus lacunaire	AVC ou accident cardioembolique
Encéphalopathie chronique	Évaluation cognitive IRM du cerveau Ponction lombaire		Démence dégénérative et troubles connexes

Tableau 5 : Examens complémentaires utiles pour le diagnostic différentiel des neuroborrélioses tardives

(3)

Cette phase peut aussi se présenter dans moins de 5% des cas européens, par une acrodermatite atrophiante (Annexe 5.2 : Acrodermatite atrophiante). C'est une lésion cutanée inflammatoire, asymétrique, atrophique. Dans un premier temps, il y a une phase inflammatoire avec un érythème de couleur, violet homogène, diffus, parfois irrégulier, positionné en face dorsale d'une surface articulaire d'un seul membre. Puis, il y a la phase atrophiante qui se manifeste par une peau fine et luisante laissant apparaître le réseau veineux. Elle est souvent associée à des polyneuropathies (4,12,36). Il faut vérifier aussi les diagnostics différentiels possibles face à ce type de lésion :

Diagnostics différentiels à l'acrodermatite chronique atrophiante	
Insuffisance veineuse chronique (Dermatite de stase)	Bilan vasculaire anormal, poussées inflammatoires récurrentes avec prurit et eczéma, dermatite ocre et absence d'atrophie
Acrosyndrome (acrocyanose, érythromélgie)	Bilatéral, souvent paroxystique et dépendant de la température ambiante, absence d'atrophie
Syndrome douloureux régional complexe	Traumatisme ou chirurgie, troubles vasomoteurs, hyperhidrose, pas d'atrophie

Tableau 6 : Diagnostics différentiels de l'acrodermatite atrophiante

(3)

Enfin, on peut retrouver les manifestations rhumatologiques de la phase secondaire mais plus tardivement si elles n'ont pas été traitées ou mal traitées. Elles représentent moins de 10% des cas et les poussées diminuent dans le temps.

La SPILF rappelle que la borréliose ne doit pas être suspectée systématiquement sur des signes tels que la fatigue, les maux de tête, les crampes. En effet, il est plus probable que le patient soit porteur d'une autre maladie, il est donc nécessaire de raisonner dans l'autre sens pour éviter un surdiagnostic. Il faut surtout se focaliser sur des symptômes spécifiques vu ci-dessus, car par exemple, la fatigue est associée à n'importe quel type d'infection (3). Les tableaux atypiques sont fréquents dans les formes neurologiques (pseudo-sclérose en plaques, atteintes du cervelet). Il est cependant indispensable de ne pas la confondre avec la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique ou encore les autres diagnostics différentiels ayant des manifestations et une évolution spécifique. (36)

I.3.3.4. Le syndrome post-Lyme

De nombreuses divergences sont présentes à ce sujet. L'HAS dans son rapport de juin 2018 parle de, symptomatologie/syndrome persistant(e) après une possible piqûre de tique (SPPT), ce qui est en faveur d'un syndrome post-Lyme ou d'un Lyme dit chronique. La SPILF est en désaccord avec ce dernier contrairement au Pr Perronne. L'HAS le définit comme se manifestant après une possible piqûre de tique, avec ou sans antécédent d'érythème migrant, et avec les signes ci-dessous :

- « Un syndrome polyalgique (douleurs musculo-squelettique et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées) »
- « À une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques »
- « À des plaintes cognitives (troubles de la concentration et/ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation) »

Ces symptômes sont observés plusieurs fois par semaine depuis plus de six mois. En revanche, elle mentionne que tout syndrome inflammatoire, biologique ou de la fièvre doit faire évoquer un autre diagnostic. (4)

« Existe-t-il, au-delà des formes tardives disséminées complexes déjà mentionnées, la possibilité d'une manifestation chronique, y compris à test négatif ? Aujourd'hui, les données scientifiques ne sont pas suffisantes pour trancher », explique le Dr Grouchka, c'est pourquoi l'HAS parle de symptomatologie/syndrome persistant(e) après une possible piqûre de tique,

afin que tous les patients soient pris en charge. Cependant, la SPILF le désapprouve : « *un ensemble de symptômes mal défini, qui n'existe pas dans la littérature médicale internationale et qui pourrait conduire à des excès de diagnostics susceptibles d'orienter les patients vers des prises en charge inadéquates* ». De même, le Pr Caumes, bien qu'il approuve les avancées sur les sérologies critique fortement le SPPT : « *une entité qui n'existe pas, une manière de parler de Lyme chronique sans le dire* ». « *Nos positions sont inconciliables entre experts et associations. On n'a pas réussi à se faire comprendre en tant qu'experts et la politique a pris le pas sur la science. Or, on ne peut pas faire dire à la science ce qu'elle ne dit pas* ». Le Pr Perrone lui est satisfait de cette reconnaissance du syndrome post Lyme (41). En effet, il défend la thèse de la persistance de la bactérie dans les tissus par sa capacité à changer de forme et des crypto-infections⁷ intervenants dans la forme chronique de la maladie de Lyme. (33)

Ces recommandations de bonne pratique sur la borréliose de Lyme et les autres maladies vectorielles à tiques, devaient remplacer celles de la conférence de consensus de 2006. Cependant, un communiqué de presse du 11 juillet 2018 de la SPILF et de l'ensemble des sociétés savantes, ne valide pas ces recommandations. Il est expliqué qu'avec la reconnaissance du SPPT, il y a un risque d'errance diagnostique chez des patients ayant des symptômes médicalement inexpliqués, des risques de mésusages d'antibiotiques et de prises en charge inadaptées. Ils ont donc sorti leurs recommandations en mai 2019. Dans ces dernières, ils parlent de certains patients qui ont des symptômes persistants : fatigue, myalgies, paresthésies, troubles cognitifs, arthralgies, céphalées... mais non liés à la bactérie. Ils soulignent surtout, qu'ils sont à plus de 80% à l'origine d'autres diagnostics : neurologiques dans 12 à 19% des cas, rhumatologiques dans 15 à 43% des cas et physiques dans 13 à 25% des cas, n'incluant pas les autres maladies vectorielles à tiques contrairement à l'HAS. Ils évitent de parler de chronique car il n'y a que des études animales qui mentionnent la persistance de la bactérie. Cependant, pour répondre à ces symptômes ils parlent aussi de symptômes somatiques persistants, de syndrome de détresse corporelle qui doivent être reconnus sans être stigmatisés « c'est dans votre tête » et pris en charge. Tout en précisant qu'il est normal que certains symptômes persistent quelques temps après le traitement antibiotique.

Récemment, les travaux de l'équipe de Brandon Jutras et Christine Jacobs Wagner de la Yale University, pourraient aider à départager les deux opinions. Ils portent sur une étude de 34 patients traités pour arthrite de Lyme, par antibiotiques mais gardant des symptômes persistants depuis un temps indéterminé. Ils ont mis en évidence, au travers celle-ci, la persistance d'un antigène bactérien pro-inflammatoire, de type peptidoglycane, dans le liquide synovial des patients. En plus, ils ont retrouvé des cytokines pro-inflammatoires, similaires à celles produites par les cellules mononuclées face à ce peptidoglycane et des IgG. L'injection de ce dernier serait aussi à l'origine d'arthrite chez la souris. Il participerait de ce fait à l'arthrite inflammatoire post-infectieuse, dans environ 10% des cas. Le but maintenant est de vérifier s'il ne serait pas impliqué dans d'autres manifestations tardives et de trouver des traitements adéquats ciblant l'immunité ainsi que de nouveaux tests (42).

⁷ Infections inapparentes qui déclenchent ou entretiennent, la maladie de Lyme ou des maladies apparentés, auto-immunes, qui sont dites chroniques.

I.3.4. Diagnostic

Dans le cadre de la maladie de Lyme, le diagnostic biologique se fait par la détection d'anticorps dirigés contre les borréliés. Il est toujours à mettre en relation avec la clinique et l'anamnèse. Dans cette partie, il sera développé les recommandations françaises de diagnostics biologiques. Il est à noter que la sérologie ne doit pas être réalisée dans les cas suivants, selon la SPILF (12) :

- « Les sujets asymptomatiques ou avec des signes mineurs
- Le dépistage systématique à la suite d'une piqûre
- L'érythème migrant typique
- Le contrôle sérologique systématique après une piqûre des patients traités »

I.3.4.1. Phase primaire

L'érythème migrant étant pathognomonique, aucun test de diagnostic biologique ne doit être pratiqué lors de sa présence. En effet, les IgM sont détectables qu'au bout de 4 à 6 semaines après une piqûre. Et une séroconversion en IgG intervient dans les 2 à 3 semaines suivantes. Le test sérologique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) risquerait donc de donner un résultat négatif. C'est pourquoi, seulement l'observation clinique permet d'affirmer le diagnostic et de mettre en place un traitement antibiotique (12,43). Si la lésion est douteuse, il faut revoir le patient et mesurer l'agrandissement de celle-ci, 48 à 72 heures plus tard, ce qui permet la confirmation. De plus, la rougeur doit disparaître à une pression sur la peau. Selon l'HAS, l'absence de notion de piqûre, à la vue d'une lésion caractéristique, ne doit pas faire annuler le diagnostic. Elle mentionne aussi, que des signes généraux devraient faire penser aux autres maladies vectorielles à tiques (4). Il est mentionné en examen utile, la PCR de la biopsie de l'érythème.

I.3.4.2. Phase secondaire

Lors de cette phase, le diagnostic biologique suivant de base est obligatoire. Il se fait par la réalisation d'un test ELISA, puis s'il est positif ou douteux, il doit être suivi d'un western blot qui doit le confirmer. L'ELISA permet de détecter la présence d'anticorps spécifiques contre les antigènes de *Borrelia* : la flagelline, les protéines de surfaces OspA, OspB, OspC, VlsE. Les antigènes utilisés dans les tests détectent la plupart des bactéries Européennes et ils dosent les anticorps totaux, ou pour certains différencient les deux types (IgM et IgG). Ils ont un seuil de positivité afin de savoir, s'ils sont positifs, négatifs ou douteux. Tandis que, le western blot utilisé en confirmation de l'ELISA, est basé sur une séparation des protéines selon leur poids moléculaire et la mise en évidence des anticorps spécifiques développés chez le malade. La détection d'IgM est en relation avec une infection récente contrairement à la détection d'IgG. Il y a différents critères de positivité de l'immunoblot se basant sur le type de protéines reconnues, le nombre et l'intensité des bandes (Annexe 6 : Les critères de positivité pour l'interprétation des immuno-empreintes d'après la littérature). (12,13)

En cas de neuroborréliose précoce, il sera réalisé en complément de la sérologie de base, une ponction lombaire. En effet, à ce stade la sérologie peut être négative dans 5 à 20% des cas. Le but de la ponction est de mettre en évidence une synthèse intrathécale d'IgG et en cas de suspicion de méningite, une hyperlymphocytose et/ou une hyperprotéinorachie. La synthèse intrathécale d'IgG est obtenu par le rapport suivant : IgG spécifiques dans le sérum

et le LCR (liquide céphalo rachidien) rapporté à l'index d'IgG totale et/ ou d'albumine (sang et LCR). (12,13,43)

En cas d'arthrite de Lyme, la sérologie est nécessaire. Elle peut être associée si elle est résistante ou récidivante après un traitement, ou encore séronégative, à une ponction du liquide articulaire ou une biopsie suivie d'une PCR.

Pour un lymphocytome borrélien, en plus de la sérologie, si un doute persiste, une étude histologique par biopsie ainsi qu'une culture et PCR sur cette dernière peuvent être réalisées. Il y aura toujours un niveau d'IgG élevé et la biopsie montrera un infiltrat lymphocytaire.

Dans le cas d'une atteinte cardiaque ou d'une forme oculaire, la sérologie est le seul examen de diagnostic recommandé. En cas de doute sur une maladie de Lyme se présentant sous une forme oculaire, une ponction de l'humeur aqueuse pour analyse par PCR peut être faite ainsi qu'une détection de la synthèse intrathécale d'IgG. (4,12,43)

Dans cette phase de la maladie, comme nous l'avons vu, une culture et PCR peuvent être demandées, mais elles ne peuvent être réalisées uniquement que par certains laboratoires. La PCR est une méthode de diagnostic direct, par amplification chromosomique (rRNA, FlaB, recA, p66) ou plasmidique (OspA ou OspB). La culture doit avoir lieu sur un milieu de Barbour-Stoenner-Kelly modifié, dès le prélèvement et jusqu'à 12 semaines pour confirmer une négativité. (13)

Enfin, il faut surtout retenir qu'en l'absence de signe clinique, malgré une sérologie positive, le patient ne sera pas traité. Effectivement, les tests ne font pas la différence entre une cicatrice sérologique ou une infection active.

I.3.4.3. Phase tertiaire

La neuroborréliose tardive est quant à elle diagnostiquée biologiquement par une sérologie à IgG fortement positive, il y a peu d'intérêt à faire une PCR sur le LCR dans ce cas, tout comme en phase secondaire. Selon les symptômes une IRM cérébrale et/ou médullaire, un électroencéphalogramme et un électroneuromyogramme, peuvent être réalisés pour éliminer d'autres diagnostics, selon l'HAS. La clinique de l'acrodermatite chronique atrophique est également confirmée par une sérologie positive à titre élevé à IgG, avec plus ou moins une histologie, une PCR sur biopsie. L'arthrite de Lyme tardive sera diagnostiquée comme en phase secondaire. De même, le traitement sera mis en place uniquement si des symptômes sont présents. (4,43).

I.3.4.4. Syndrome post-Lyme

Le groupe de travail de l'HAS qui évoque la symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une piqûre de tique, décrit une prise en charge, avec d'abord un bilan étiologique de diagnostic poussé. Dans un premier temps, il sera réalisé le bilan infectieux, avec un interrogatoire, un examen clinique et biologique de base (NFS : numération de formule sanguine, bilan hépatique, CRP : Protéine C réactive, ionogramme, créatinine, glycémie à jeun, CPK : Créatine PhosphoKinase, ferritine, TSH : thyroid stimulating hormon, bandelette urinaire). Ce dernier pourra être complété dans les centres de références de maladies vectorielles à tiques (CRMVT), par la recherche de la babésiose, la bartonellose, la brucellose, les rickettsioses, l'ehrlichiose, le parvovirus B19, la fièvre Q, la maladie de Whipples. Ces centres ont été créés par le plan Lyme de 2016 et choisis début juillet 2019 par un jury

indépendant. Les cinq centres qui ont été retenus sont : les CHU de Clermont, de Marseille, de Rennes, de Strasbourg et le groupe hospitalier intercommunal de Villeneuve Saint Georges. Ils seront des centres experts de la prise en charge des maladies transmises par les tiques et devront travailler entre eux et avec les centres de compétences hospitaliers de la zone ainsi qu'élaborer des programmes de recherches. Ensuite, il sera réalisé, si besoin, un bilan non infectieux, selon les signes cliniques : bilan endocrinien (TSH, cortisol, glycémie), métabolique (NFS, CRP, fonction rénale, hépatique, bilan vitaminique), bilan néoplasique, bilan dysimmunitaire (recherche de marqueurs de l'auto-immunité), bilan psychologique/psychiatrique. Il faudra aussi éliminer le risque d'une nouvelle infection selon la possibilité d'une exposition, une clinique et les tests à notre disposition. Pour la SPILF, qui ne reconnaît pas ce SPPT, en cas de signes physiques objectifs, les médecins doivent penser à une maladie organique sinon ils parlent de symptomatologie somatique persistante. Ils ont le devoir de parler aux patients et d'établir avec pédagogie le bon diagnostic. Il ne faut pas qu'ils négligent leurs symptômes mais ils doivent leur expliquer que ce n'est pas forcément un « syndrome post Lyme ».

I.3.4.5. Fiabilité des tests

La culture est une technique de détection directe de *Borrelia* dans les formes cutanées (acrodermatite nécrosante ou érythème migrant). Elle a une sensibilité⁸ entre 50% et 80% en cas de biopsie d'un érythème et de 60% dans les acrodermatites atrophiantes, au contraire, elle n'est que de 17% dans les autres liquides biologiques. Cependant, la spécificité⁹ est de 100%, malgré tout elle est peu utilisée du fait de la difficulté de réalisation. L'identification de la bactérie dans la culture se fait par biologie moléculaire, la microscopie à fond noir manque de spécificité dans ce cas. La PCR est une technique qui permet à la fois la détection et le typage d'une souche de *B. burgdorferi*, de façon directe également. La spécificité est très variable selon les tests, en fonction des amorces, des cibles, des méthodes des fabricants qui sont non normalisées. Elle ne détecte pas une infection active contrairement à la culture. La PCR pouvant être utilisée en examen complémentaire, elle a une sensibilité identique à la culture, lors d'un érythème migrant. Cependant, elle est beaucoup plus faible sur des liquides biologiques, notamment le LCR, 10 à 30 % en cas de neuroborréliose. Finalement, la PCR est une technique intéressante en cas de forme tardive (sensibilité >60% dans l'arthrite, et de 60% dans l'acrodermatite atrophiante). (12,13,43)

Les tests sérologiques sont les plus utilisés en pratique courante, dans la détection indirecte de la phases secondaire et tertiaire de la maladie de Lyme. Cependant, ils ne sont pas parfaits en termes de diagnostic et de fiabilité. Les tests immuno-enzymatiques de type ELISA ont l'obligation d'avoir une spécificité de 90% et une sensibilité est établie selon les stades de la maladie, tandis que les tests d'immuno-empreintes, doivent avoir une spécificité de 95% pour le diagnostic de *B. burgdorferi sensu lato*. Dans tous les cas, la sensibilité du test ELISA varie au cours des stades de la maladie. Elle est de 50% lors d'un érythème migrant, c'est pourquoi aucun diagnostic biologique ne doit être fait à ce stade, puis elle augmente au fur et à mesure de la maladie pour avoisiner les 100% en cas d'arthrite de Lyme ou d'acrodermatite nécrosante. En cas de neuroborréliose précoce, ce test peut être négatif dans

⁸ La sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée.

⁹ La spécificité d'un test mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

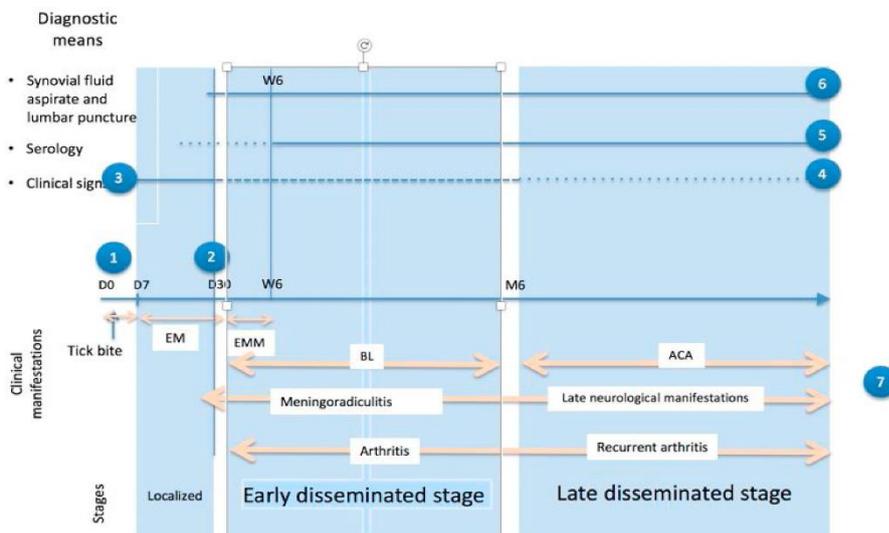
5 à 20% des cas, d'où le couplage avec l'analyse sérologique du LCR (12,13). En France, ces tests contiennent les trois souches de *Borrelia* que l'on trouve en Europe. L'European Center for Diseases Control, après avoir analysé la littérature, a mis en évidence qu'un ELISA détecte 90% des patients présentant des formes tardives. Dans ces derniers cas, les IgG sont très élevées et un test négatif doit faire poser la question d'un autre diagnostic. Il est quand même remarqué un manque de standardisation entre les tests et les lots (44). D'ailleurs la SPILF demande aux laboratoires d'analyses de comparer leurs performances sur le site du centre national de référence des *Borrelia*. Le test ELISA, est aussi à l'origine de faux positif (ELISA + et western blot -), à cause de réactions croisées, du fait de la présence d'IgM/IgG contre la syphilis, la leptospirose, la mononucléose infectieuse, le paludisme, les infections à *Herpes viridae*. Il y a aussi des réactions croisées avec les patients atteints d'une maladie auto-immune, à cause des anticorps anti-ADN. Ce manque de spécificité dépend du type d'antigène utilisé, les Heat shock protéines, les protéines flagellaires, par exemple, entraînent des réactions croisées car elles sont présentes chez différentes bactéries (13,45). Il est à noter que si on ne détecte que des IgM au bout de 6 semaines, on parle de faux positif, lié à ces réactions croisées (43). Le principal problème de ce test est qu'il ne fait pas la distinction entre une infection et une cicatrice sérologique. Une étude réalisée sur 40 patients, montre que 10 à 20 ans après on retrouve des IgG mais avec un titre diminuant, sachant qu'ils ne sont pas immunisants. Cependant, on peut retrouver aussi un titre d'IgM positif chez 10 % à 15% des patients ayant eu une maladie de Lyme longue, sans pour autant qu'ils aient eu des signes de réinfection (46). En cas de nouvelle contamination, il est recommandé de vérifier une augmentation d'IgG dans les quatre semaines. Cependant, il faut surtout se baser sur les symptômes cliniques.

L'ELISA manque de spécificité, un test positif est toujours à confirmer par un western blot. Ce test a une sensibilité identique au test ELISA mais une spécificité meilleure. Ce qui confirme qu'il ne sert à rien de faire un western blot, si l'ELISA est négatif. Malgré tout, ce type de test peut entraîner la détection de faux positif, à cause d'une interprétation subjective des bandes et de la variabilité des réponses d'anticorps. Tout comme pour les tests ELISA on peut noter un manque de standardisation et l'absence de distinction entre une infection et une cicatrice sérologique. (45)

Le double diagnostic ELISA puis western blot, recommandé à la fois par les autorités françaises et le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) permet certes d'augmenter la précision, la spécificité mais diminue la sensibilité et connaît des erreurs diagnostiques (45). C'est pourquoi, ils recommandent avant tout un diagnostic clinique. Sachant que la SPILF souligne qu'aucune étude n'a montré une supériorité de l'ELISA par rapport à l'association ELISA plus western blot. Il est reconnu que ces tests ne sont pas parfaits, mais il est difficile d'avoir des chiffres sur leur capacité de diagnostic. Chacune des deux parties avance ses chiffres, de 50% de personnes détectées pour le Pr Perronne à 80-90% pour l'académie de médecine. (47)

La SPILF a aussi émis des recommandations sur les tests peu fiables. Elle recommande de ne pas utiliser la PCR sur les urines ou le sang, le frottis d'une goutte épaisse, la détection par microscope à fond noir, les tests de diagnostics rapides, notamment ceux vendus en officine et le taux de CD57 par rapport au taux de CD3 NK car la spécificité et la sensibilité sont faibles. Elle préconise aussi de ne pas utiliser les tests de transformations lymphocytaires, de recherche des interférons, du niveau de protéines membranaires, le xénodiagnostic, la recherche de l'apolipoprotéine CCL19 et B100, par manque d'études. Cependant, le test du taux de CXCL-13 dans le liquide cébrospinal est à l'essai, sa sensibilité

oscille entre 89 à 97% et sa spécificité entre 92 à 98% en cas de neuroborréliose. Il est du ressort des professionnels de santé d'éviter la dérive des patients vers ces types de tests, prêt à tout pour lever le voile sur leurs symptômes. Pour la plupart, ils envoient leurs analyses à des laboratoires Allemands, qui ont plus une activité commerciale que sanitaire et qui utilisent ces tests, la vigilance est de mise.



- 1) La piqûre de tique peut durer de 4 à 7 jours, selon le stade de développement
- 2) L'érythème migrant peut encore être observé au commencement de la méningoradiculite
- 3) Le diagnostic repose uniquement sur la clinique en phase précoce
- 4) Les signes cliniques sont moins spécifiques lors des phases disséminées et surtout tardives
- 5) La sérologie peut être négative dans les phases précoces, mais sa sensibilité est satisfaisante dès la sixième semaine. Pour les stades tardifs, la sérologie a une excellente valeur prédictive négative
- 6) L'identification de *Borrelia* dans le fluide synovial ou le LCR et la présence d'une réaction méningée associée à une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques affirment le diagnostic
- 7) 50 à 75% des présentations disséminées ne sont pas précédées par un érythème migrant et les patients ne se rappellent pas nécessairement ou n'ont pas remarqué de piqûre de tique

Figure 17 : Résumé de l'histoire de la maladie et des diagnostics en schéma

(43)

I.3.4.6. Recommandations du diagnostic à l'étranger

En Allemagne, comme dans la plupart des pays, deux théories s'affrontent sur la prise en charge de la maladie de Lyme. Les recommandations du diagnostic, faites par les sociétés universitaires Allemandes, sont identiques à la France (48). Alors que, la German Borreliosis Society est une association médicale transdisciplinaire de médecins et de chercheurs, dont les recommandations sont différentes des recommandations officielles du pays et qui n'est donc pas reconnue comme une société universitaire. Cette société recommande une sérologie et/ ou un test de transformation lymphocytaire, dans la phase précoce de la maladie avec ou sans érythème migrant. Ceci va à l'encontre des préconisations officielles ou de celles que l'on peut retrouver en France. Il est à noter que c'est l'une des seules sociétés européennes à faire une sérologie à un niveau, c'est-à-dire, qu'elle ne recommande de faire que l'ELISA ou le western Blot, jamais les deux. Elle le justifie en mettant en avant que l'association ELISA plus western blot est à l'origine de 15% de faux négatifs, car les antigènes

sont différents dans les deux tests. De plus, elle souligne que ces tests ne sont pas standardisés. Dans les phases tardives, les recommandations sont de faire une sérologie toujours à un niveau et/ ou un test de transformation lymphocytaire. Selon la forme de la maladie notamment dans l'arthrite, l'acrodermatite atrophiante, une PCR sur une biopsie peut être réalisée. Enfin, en cas de neuroborréliose aiguë, l'analyse du LCR est possible comme en France. Ils recommandent aussi de vérifier l'efficacité du traitement antibiotique, 4 à 6 semaines après la fin de celui-ci, par un test de transformation lymphocytaire. Ils émettent l'hypothèse que si la sérologie est négative, avec des signes cliniques, on ne doit pas exclure le diagnostic car il peut y avoir un épuisement du système immunitaire, un masquage des agents ou une disposition génétique. La principale différence avec toutes les recommandations européennes, réside dans la possibilité de réaliser un autre test : le test de transformation lymphocytaires (LTT). Il serait intéressant car il permettrait de voir si l'infection est active et de faire un diagnostic précoce car la réponse cellulaire se met en place plus rapidement que la réponse humorale. En effet, il est positif tôt et puis il se négative ou du moins la positivité diminue 4 à 6 semaines après un traitement antibiotique. Les recommandations sont de le réaliser : si le patient est séropositif avec des symptômes ambigus ou séronégatifs et/ ou avec des résultats limites mais présentant des symptômes caractéristiques mais aussi pour contrôler l'efficacité du traitement antibiotique, 4 à 6 semaines après la fin de celui-ci. La principale utilisation est en cas d'une nouvelle infection chez un patient ayant déjà eu une maladie de Lyme. L'Elispot-Test-Borrelia®, est un LTT, il mesure l'induction des cytokines au niveau des lymphocytes par *Borrelia*. Le but de ces tests est de montrer l'activation des lymphocytes T par la bactérie. Ils notent cependant, que la fiabilité de ce test dans le diagnostic de la maladie n'a pas été étudiée. L'institut for medical diagnosis a toutefois montré une sensibilité avant un traitement antibiotique de 89,4% et une spécificité de 98,7% chez les patients séronégatifs et de 91,6% chez les patients séropositifs (49,50).

Aux USA, également, deux groupes se font face sur ce sujet : l'ILADS (Infections Lyme and Associates Diseases Society) et l'IDSA (Infections Diseases Society of America) avec le CDC. L'IDSA et le CDC possèdent des recommandations identiques à la SPILF en termes de diagnostic. L'ILADS a des opinions similaires aux associations de patients et au professeur Perronne en France. Cette société pense que les tests sanguins sont peu fiables. Tout comme le CDC et la SPILF, elle recommande un diagnostic clinique et la mise en regard avec le risque d'exposition. Cependant, ils mettent en avant que 30% des patients ayant une maladie de Lyme ne se rappellent pas la piqûre et que les érythèmes migrants sont souvent atypiques (juste 20% avec une apparence de cible). De ce fait, on passe souvent à côté du diagnostic selon l'ILADS, d'autant plus si on ne le cherche pas lors d'un examen clinique car il est asymptomatique mais lorsqu'il est présent, il est pathognomonique. Ils prônent aussi que les symptômes pseudo-grippaux en zones endémiques doivent alerter le médecin. Ils basent leurs diagnostics sur l'association d'un ELISA puis d'un western blot, si ce dernier est positif. Cependant, ils mettent en avant que cette association n'est pas optimale. Elle affecte fortement la précision et la fiabilité, ce qui engendrerait un nombre de faux négatifs importants. Selon l'ILADS, elle augmente la spécificité mais elle diminue la sensibilité. Ils soulignent aussi que leurs performances dépendent du moment où ils sont réalisés et des manifestations cliniques, de ce fait cette sérologie ne peut qu'étayer un diagnostic. De plus, pour l'ILADS, ces tests devraient être réalisés dans des laboratoires spécialisés et le western blot serait la première meilleure étape d'un diagnostic biologique. Dans ce cas, il faut bien connaître les bandes spécifiques de la maladie de Lyme, qui ne sont pas celles définies par la CDC. Ils pensent aussi à l'existence d'un Lyme chronique mais avec des symptômes bien spécifiques (51). Le Pr

Perronne, en France, va plus loin dans le manque de fiabilité des tests, il pense qu'ils ont été calibrés pour ne pas avoir plus de 5% de la population atteinte et que les souches ne sont pas assez diversifiées dans les tests par rapport au nombre d'espèces de tiques. (33)

I.3.5. Traitement

Dans cette partie, nous allons développer les recommandations actuelles du traitement de la maladie de Lyme. Depuis mai 2019, la SPILF les a fait évoluer, la doxycycline passe en première intention, au lieu de l'amoxicilline, permettant ainsi une continuité entre les formes précoces et plus tardives de la maladie de Lyme. Elles seront comparées aux recommandations de l'HAS émises en 2018. Le but du traitement est la disparition des symptômes et non la négativation des sérologies. Les molécules sont choisies en fonction de la sensibilité de la bactérie, dont les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides sont variables. Les trois classes majoritairement utilisées, qui ont fait leurs preuves dans de nombreux essais sont : les bêtalactamines (pénicilline G, phénoxyméthylpénicilline, amoxicilline, céfuroxime-axétil, ceftriaxone), les cyclines (tétracyclines, doxycycline), les macrolides (érythromycine, roxithromycine, azithromycine). Elles ont une bonne diffusion cutanée et articulaire. Les C3G (céphalosporines de 3^{ème} génération) injectables, ont quant à elles, une bonne diffusion dans le système nerveux central, contrairement aux macrolides qui n'y diffusent pas. Elles seront donc préférentiellement utilisées dans les neuroborrélioses aux vues de leurs caractéristiques. Le traitement sera mis en place selon la présence de signes cliniques et d'une biologie. La prophylaxie post-piqûre n'est pas admise en France, contrairement au Canada, qui permet même au pharmacien de la prescrire.

I.3.5.1. Phase primaire

Lors d'un érythème migrant la doxycycline, l'amoxicilline, la céfuroxime, la ceftriaxone, la phénoxyméthylpénicilline, la minocycline et l'azithromycine seraient efficaces. Cependant, on utilise les antibiotiques les mieux tolérés et au spectre le plus étroit. La doxycycline, est depuis peu, l'antibiotique de première intention en cas d'érythème migrant. Cette recommandation est basée sur la méta-analyse, Torbahn, 2018. La posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour, chez l'adulte. Elle sera de 4 mg/kg/j, en deux prises, chez les enfants de plus de 8 ans. Le traitement de première ligne, chez l'enfant de moins de 8 ans, reste l'amoxicilline à la posologie de 50 mg/kg/j en trois prises. En seconde intention, chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans, l'amoxicilline sera l'alternative. La posologie est respectivement de 1 g trois fois par jour et de 50 mg/kg/j en 3 prises, chaque 8 heures. En cas de contre-indications à l'amoxicilline pour l'enfant de moins de 8 ans, il sera prescrit de l'azithromycine à 20 mg/kg/j sans dépasser 500 mg/j. La durée du traitement est définie à 14 jours pour l'érythème(s) migrant(s) associé(s) ou non à d'autres symptômes non spécifiques sauf en cas de prise d'azithromycine. Dans ce cas, la durée sera réduite à 5 jours. (43)

La femme enceinte se verra prescrire en première intention de l'amoxicilline. En seconde intention, il est préconisé le céfuroxime à 500 mg, deux fois par jour, à la même durée de traitement que précédemment évoquée chez l'adulte. (12,43)

Les recommandations de l'HAS, datant de juin 2018, diffèrent en certains points. En ce qui concerne la durée de traitement de cette phase, l'HAS parle de 14 jours si l'érythème est simple et de 21 jours s'il est multiple avec de la doxycycline ou de l'amoxicilline. La seconde intention était l'azithromycine pendant 7 jours ou 10 jours, s'il est multiple, avec une dose de charge de 1000 mg puis 500 mg/j. (4)

Dans les vingt-quatre heures après la mise en place d'une antibiothérapie, une réaction de Jarish Herxheimer correspondant à la lyse de l'agent infectieux et se présentant par une aggravation des symptômes (fièvre, maux de têtes, douleurs musculaires, intensification de l'érythème), peut se manifester. Dans les études européennes, la fréquence de celle-ci varie de 1 à 21%, elles sont en général bénignes et ne nécessitent pas d'arrêt de l'antibiotique (12).

I.3.5.2. Phase secondaire

Les dernières recommandations pour la phase secondaire, émises par la SPILF, sont les suivantes :

- **Dans la neuroborréliose précoce** de l'adulte, la doxycycline à 100 mg, 2 fois par jour ou la ceftriaxone à 2 g, une fois par jour sont recommandées. Chez l'enfant, la doxycycline à raison de 4 mg/kg/j en 2 prises, à partir de 8 ans, est utilisable et la ceftriaxone sans limite d'âge à 80 mg/kg/j, sans dépasser 2 g. La durée de traitement recommandée est de 14 jours, si les symptômes sont inférieurs à 6 mois. Le médecin privilégiera la doxycycline par rapport à la ceftriaxone, qui est intraveineuse avec des effets indésirables et un large spectre. Au contraire, pour la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans, la ceftriaxone est à favoriser. Il est à noter qu'une étude multicentrique, contrôlée par placebo et sans infériorité est menée pour comparer une durée d'antibiotique de deux semaines à six semaines, ce qui n'avait jamais été réalisé contre placebo. L'HAS a les mêmes recommandations, avec une durée de traitement de 21 jours et une posologie de ceftriaxone chez l'enfant de 100mg/kg/j, sans dépasser 2 g également. De plus, la SPILF et l'HAS s'accordent à dire que la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, serait une alternative possible et sûre, en cas de contre-indications aux bêta-lactamines, sur 14 jours. Dans ce cas, les parents seront informés de l'absence d'AMM pour cet âge. Aucune corticothérapie en cas de radiculation ou de paralysie faciale n'est recommandée, car elle pourrait aggraver la situation. (4,43)
- **Dans le cas d'arthrites aiguës**, la prescription de doxycycline à 200 mg/j ou à 4 mg/kg/j, chez l'enfant de plus de 8 ans, en deux prises, est l'option thérapeutique de première intention. En seconde intention, la ceftriaxone IV est la recommandation actuelle, à 2 g par jour chez l'adulte ou 80 mg/kg/j chez l'enfant. Avant 8 ans cette dernière est la première intention de traitement. Enfin, l'amoxicilline passe en 3^{ème} ligne de traitement, à la posologie de 3 g/j ou 80 mg/kg/j chez l'enfant, sans dépasser 3 g et en réalisant 3 prises. En revanche, la ceftriaxone est à privilégier chez la femme enceinte, selon ces nouvelles recommandations. Le traitement aura une durée de 28 jours. Dans tous les cas, aucune étude randomisée a montré une efficacité du traitement initial à 100% mais souvent une deuxième cure conduit à la guérison, sinon on parle d'arthrite réactive qui évolue en rhumatisme inflammatoire. La seconde cure est à réaliser par une voie IV. La prise ou l'injection de corticostéroïdes, dont l'intérêt n'a pas été prouvé, mais si elle faite, il faut l'accompagner d'un traitement antibiotique en parallèle.

L'HAS, pour l'arthrite aiguë, a sensiblement les mêmes recommandations mais avec toujours une dose de ceftriaxone différente, à 100 mg/kg/j chez l'enfant. (4,43)
- **Le lymphocytome borrélien** est traité comme la phase primaire, il y a juste la durée de traitement qui change. Elle est de 21 jours et pour l'azithromycine 10 jours suffisent (43). L'HAS, quant à elle, préconise comme en cas d'érythème migrant multiple, la doxycycline à 200 mg/j ou 1 à 2 g d'amoxicilline 3 fois par jour, ou encore

l'azithromycine, avec une dose de charge à 1000 mg le premier jour puis 500 mg pendant 10 jours. (4,43)

- **Pour les formes cardiaques**, la SPILF comme l'HAS préconisent la ceftriaxone, s'il y a une hospitalisation, avec un relais per os, dès que possible, par la doxycycline 200 mg/j ou 4 mg/kg/j chez l'enfant de plus de 8 ans ou en cas de contre-indications, par l'amoxicilline 3 g/j. Le traitement sera de 21 jours. De plus, si le patient a une autre manifestation qu'un BAV, il est préconisé la doxycycline et l'amoxicilline pendant 21 jours. (4,43)
- **Dans les formes oculaires** : La SPILF sépare les lésions de surfaces (conjonctivites et épisclérites) et les lésions de types kératites, sclérites, uvéites, rétinites, atteintes du nerf optique. Dans le premier cas, la doxycycline à 100 mg deux fois par jour est le traitement de première intention, sinon il est prescrit la ceftriaxone 2 g une fois par jour, pendant 14 jours. Dans le second cas, il est préconisé la ceftriaxone 2 g une fois par jour ou de 80 à 100 mg/kg/j, s'il y a une atteinte du système nerveux central et en seconde intention la doxycycline à 200 mg/j voir 400 mg/j, pendant 21 jours. L'enfant bénéficiera des mêmes recommandations aux posologies adaptées. Les corticoïdes en association sont souvent prescrits à dose décroissante (43). L'HAS préconise dans les symptômes oculaires, le traitement utilisé dans la forme neurologique, associé ou non, à un traitement par corticoïdes selon la gravité. (4)

I.3.5.3. Phase tertiaire

En cas de neuroborréliose tardive, la doxycycline à raison de 100 mg deux fois par jour ou la ceftriaxone en IV, 2 g une fois par jour, sont les recommandations actuelles. En cas d'atteinte du système nerveux central (myélite, encéphalite), la posologie est augmentée à 400 mg/j pour la doxycycline. Les enfants bénéficieront des mêmes molécules aux posologies adaptées à leur âge. La durée du traitement est de 21 jours, alors que l'HAS, en cas de forme neurologique tardive préconise une durée de traitement de 28 jours, avec les mêmes molécules. Cependant, la ceftriaxone est mise en première intention et à 100 mg/kg/j chez l'enfant. La SPILF souligne que plus le traitement est instauré tardivement par rapport au début des symptômes, plus leurs résolutions sont tardives. Il peut donc y avoir des douleurs résiduelles qui ne sont pas le signe d'une résistance bactérienne. Au bout de 5 ans, les études sur des patients avec des neuropathies périphériques, notent l'absence de symptômes dans la plupart des cas mais 10% en gardent des séquelles (neuropathie, déficit sensoriel). Pour les arthrites récidivantes, dites chroniques, on retrouve les mêmes recommandations qu'en phase secondaire. Les acrodermatites atrophiantes sont prises en charge par de la doxycycline à 200 mg/j ou la ceftriaxone IV à 2 g/jour pendant 28 jours. Les signes cutanés comme l'œdème ou l'érythème peuvent persister plus de 6 mois, sans qu'il ne soit nécessaire de continuer l'antibiothérapie, tout comme un déficit sensoriel. Il est à noter que l'atrophie cutanée est irréversible et qu'il peut être associé au traitement des bas de contention. (4,43)

Dans ces phases tertiaires, l'HAS préconise en plus une prise en charge non médicamenteuse avec une rééducation motrice, cognitive, de l'orthophonie, une prise en charge de la douleur, un soutien psychologique, une prise en compte de l'impact social, si besoin. (4)

I.3.5.4. Syndrome post-Lyme

Dans tous les cas, la SPILF précise une nouvelle fois, l'absence de syndrome post-Lyme et de l'indication des antibiotiques en cas de symptômes persistants après une borréliose de Lyme traitée, tout en rappelant les risques de la consommation d'antibiotiques sur une longue période (colites à clostridium, impact écologique des C3G, risque de l'IV prolongé). En effet, elle mentionne les études prouvant qu'une antibiothérapie à long terme à le même effet qu'un traitement placebo sur ces symptômes. Elle recommande plutôt une prise en charge spécifique en cas de pathologie organique mise en évidence par un spécialiste (neurologue, rhumatologue...) ou une prise en charge des troubles symptomatiques somatiques persistants, par des praticiens ayant des connaissances dans ce domaine. De même, elle rappelle l'absence de corrélation entre la maladie de Lyme et l'apparition de d'autres pathologies comme la fibromyalgie. En revanche, le Pr Perronne est persuadé que la maladie de Lyme mais aussi d'autres crypto-infections ont un rôle dans certaines pathologies neurodégénératives et immunes. (33,43)

L'HAS, émet quant à elle, une prise en charge de la symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique :

- Dirige les patients vers un centre régional de maladies vectorielles liées aux tiques.
- Recommande un traitement antibiotique d'épreuve après que les diagnostics différentiels ont été réalisés dont le protocole est le suivant :
 - Doxycycline 200 mg/jour pendant 28 jours en première intention ou azithromycine en dose de charge à 1000 mg puis 500 mg pendant 15 jours. Dans tous les cas, un traitement supérieur à 28 jours devra être documenté.
- Propose une prise en charge de la souffrance psychique, souvent induite par les maladies chroniques, ainsi que de la douleur.
- Evoque aussi la prise en charge sociale, selon l'impact de la maladie sur la vie sociale, professionnelle et familiale (reconnaissance d'handicap, ALD...)

I.3.5.5. Recommandations dans d'autres pays

Les recommandations allemandes issues de la German Borreliosis Society, en matière de traitement, sont différentes des recommandations françaises. Ils pensent à une possible résistance naturelle ou acquise de la bactérie et à un échappement au système immunitaire. Ils reconnaissent donc la plausible formation de kystes, de biofilms, qui seraient des formes de résistance au système du complément et aux anticorps. De plus, ils évoquent un intérêt d'une antibiothérapie à long terme, avec notamment des recommandations de traitement plus long. Ils mentionnent aussi l'utilisation de combinaisons d'antibiotiques, tout en disant que l'efficacité scientifique n'a pas été prouvée. Les classes qui sont utilisées sont identiques à celles employées en France : les tétracyclines, les macrolides, les bêta-lactamines. Cependant, à chaque stade, la durée minimale est de 4 semaines de traitement, avec une prolongation possible. Si au bout de ces 4 semaines, il n'y a pas d'amélioration, le traitement sera poursuivi avec une autre classe d'antibiotique. Ils recommandent en parallèle de ces traitements longs, des probiotiques pour protéger la flore et aider le système immunitaire. En phase primaire, la dose de doxycycline est de 400 mg par jour, soit le double de la posologie recommandée en France, de même, pour l'amoxicilline avec une posologie de 6g. En phase tardive et de dissémination, la ceftriaxone, la céfotaxime ou la minocycline sont utilisables.

Des thérapies combinées sont proposées dans les stades tardifs par la German Borreliosis Society et associent en général des macrolides ou cyclines à l'hydroxychloroquine ou au métronidazole, ces derniers ont pour but d'agir sur les formes kystiques. Ils font aussi des protocoles avec 3 jours par semaines d'une céphalosporine et 3 autres jours avec la minocycline, en association à l'hydroxychloroquine. Les durées de ces combinaisons sont longues, 3 mois et plus, avec des traitements de rechutes de 3 jours à 3 semaines (49).

Les sociétés universitaires allemandes de dermatologie et de neurologie, ont quant à elles, des recommandations quasiment similaires aux françaises. En présence d'un érythème migrant, la durée du traitement est de 14 jours, avec les mêmes types de molécules qu'en France. En cas de lymphocytome ou d'érythème avec un syndrome pseudo grippal, la durée du traitement sera en revanche, de 14 à 21 jours, toujours avec de la doxycycline, de l'amoxicilline, de la céfuroxime ou de l'azithromycine. L'acrodermatite atrophique bénéficie d'un traitement de 30 jours par la doxycycline ou de 14 à 21 jours par la ceftriaxone IV. La neuroborréliose précoce bénéficiera, comme en France, de 14 jours de traitement tandis que la tardive, de 14 à 21 jours, par la ceftriaxone, la céfotaxime, la doxycycline ou la pénicilline G. L'arthrite de Lyme nécessite selon eux, 30 jours de traitement par voie orale ou 14 à 21 jours par voie intraveineuse. (52,53)

L'ILADS aux USA, ne donne pas de schéma thérapeutique fixe, faute de preuves. Ils sont cependant en désaccord avec les autorités françaises et l'IDSA, sur un traitement antibiotique de 20 jours ou moins, par de l'azithromycine, du céfuroxime, de la doxycycline ou de l'amoxicilline en cas d'érythème migrant car l'efficacité serait insuffisante. Ils proposent que les patients reçoivent 4 à 6 semaines de doxycycline, d'amoxicilline, de céfuroxime ou d'au moins 21 jours d'azithromycine en Europe, avec des posologies identiques à la France. Une réévaluation doit être faite en fin de traitement, si les symptômes sont persistants, en pensant notamment aux co-infections. L'évolution clinique et la réponse à ce traitement guidera sa poursuite à des posologies plus élevées ou avec une combinaison d'antibiotique. En cas de maladie de Lyme disséminée, les recommandations sont des thérapeutiques longues ou avec plusieurs antibiotiques. Ils sont aussi en accord avec la poursuite du traitement chez les patients avec une fatigue chronique ou d'autres symptômes. Celui-ci se fait soit par une association d'antibiotiques ou avec une autre classe si les premiers étaient inefficaces (54). Le Pr Perronne est en accord avec des traitements longs et des associations d'antibiotiques, d'antiparasitaires, d'antifongiques. Il préconise aussi dans le traitement d'entretien du Lyme chronique la prise de quelques jours par mois d'une des classes précédentes ou de la phytothérapie. (33)

L'IDSA en termes de traitement a des recommandations proches de celles de la France. En cas d'érythème migrant, il sera de 14 jours avec les mêmes molécules et aux mêmes posologies. Sauf pour l'azithromycine utilisable pendant 7 à 10 jours et la possible utilisation d'autres macrolides. Ces recommandations sont applicables au lymphocytome. Les manifestations neurologiques précoces, seront quant à elles traitées pendant 14 jours, par la ceftriaxone en intraveineuse à la même posologie qu'en France ou la céfotaxime. La doxycycline par voie orale, comme en France, est une option envisageable. L'arthrite de Lyme sera soignée à l'identique. Enfin, dans la forme neurologique tardive il est recommandé 2 à 4 semaines de ceftriaxone IV. L'acrodermatite atrophique est traitée selon l'ILADS, pendant 21 jours par de la doxycycline ou de l'amoxicilline. Le syndrome post Lyme n'est pas admis donc il ne doit pas y avoir de traitement antibiotique prolongé. (55)

Certains médecins en France ou à l'étranger ou même des cliniques dites de Lyme prescrivent des antibiothérapies longues avec des approches de rectifications acido-basiques, des régimes d'évictions de certains aliments, une restauration de l'équilibre énergétique. Ce qui n'a jamais été étudié scientifiquement et malgré les recommandations officielles. C'est le cas des traitements recommandés par le Dr Horowitz partisan de l'ILADS. (56)

Les principaux désaccords sur cette pathologie dans les différents pays, ayant lieu entre des sociétés reconnues et d'autres plus indépendantes, sont sur les durées d'antibiotiques et la reconnaissance d'un syndrome post Lyme. En tant que professionnels de santé, nous devons donner des messages clairs et reconnus scientifiquement par les autorités sanitaires. De plus, nous devons éviter les dérives des patients vers des tests non reconnus, d'autant que toutes les recommandations officielles des différents pays sont quasiment identiques.

II. Etude de la connaissance des pharmaciens

Lors de mes diverses expériences dans le monde de l'officine, j'ai pu m'apercevoir du rôle du pharmacien face aux piqûres de tiques. Les patients viennent souvent lui demander conseil lorsqu'ils remarquent une tique sur eux. C'est pourquoi, il me semblait important de savoir comment ces professionnels pouvaient réagir à ces demandes. Ces derniers ne sont que peu formés sur la maladie de Lyme. Le but était donc de voir s'il était nécessaire ou non de leur apporter des précisions sur ce sujet de santé publique. Ainsi il m'a semblé pertinent de réaliser un questionnaire afin d'évaluer les connaissances actuelles des pharmaciens d'officine sur la maladie de Lyme et de déterminer leurs besoins éventuels de formations.

II.1. Réalisation d'un questionnaire

II.1.1. Comment est-il construit ?

Ce formulaire se veut simple et rapide, mais il comporte les notions nécessaires au pharmacien face à ses patients. Le but étant d'identifier les points faibles de ces professionnels de santé, pour que les patients bénéficient tous des mêmes conseils fiables. Il ne vient en aucun cas juger ni dénigrer leurs connaissances.

Le questionnaire se compose de 11 questions ouvertes et 14 fermées, qui reprennent les thèmes essentiels, avec une partie sur le vecteur, l'érythème migrant, le diagnostic, le traitement et la prévention. (Annexe 7 : Questionnaire)

II.1.2. À qui est-il destiné ?

Le questionnaire a été créé en ligne sur Google Forms et a ciblé les pharmaciens de la région Limousin. Pour cela, il a été envoyé principalement par messagerie à ces derniers. La diffusion a été réalisée par le conseil régional de l'ordre des pharmaciens du Limousin (qui est devenu entre-temps le conseil régional de l'ordre des pharmaciens de la Nouvelle Aquitaine) et par le syndicat des pharmaciens de la Haute-Vienne.

Plusieurs sollicitations des pharmaciens ont été nécessaires, au travers de ces deux organismes, en précisant qu'ils ne devaient réaliser le questionnaire qu'une fois afin d'éviter qu'une personne n'y réponde à plusieurs reprises. J'ai également pu obtenir trois réponses sur des questionnaires papiers, grâce à mon maître de stage, Dr Carine Parel, qui en a fait circuler lors d'une réunion au sein de son groupement.

Le syndicat a envoyé le message à 152 pharmacies au total. Le conseil régional de l'ordre des pharmaciens n'a en revanche pas pu me donner cette information, probablement en raison de changements internes. Il faut noter que le Limousin comptait 322 pharmacies, 421 titulaires et 373 adjoints inscrits à l'ordre en 2017 (57). Sur environ 6 mois de diffusion et par les différents moyens j'ai pu obtenir 49 réponses. Sur ces 49 réponses, 48 ont pu réellement être exploitées, car un des questionnaires ne contenait aucune réponse.

II.2. Analyse statistique

II.2.1. Méthode

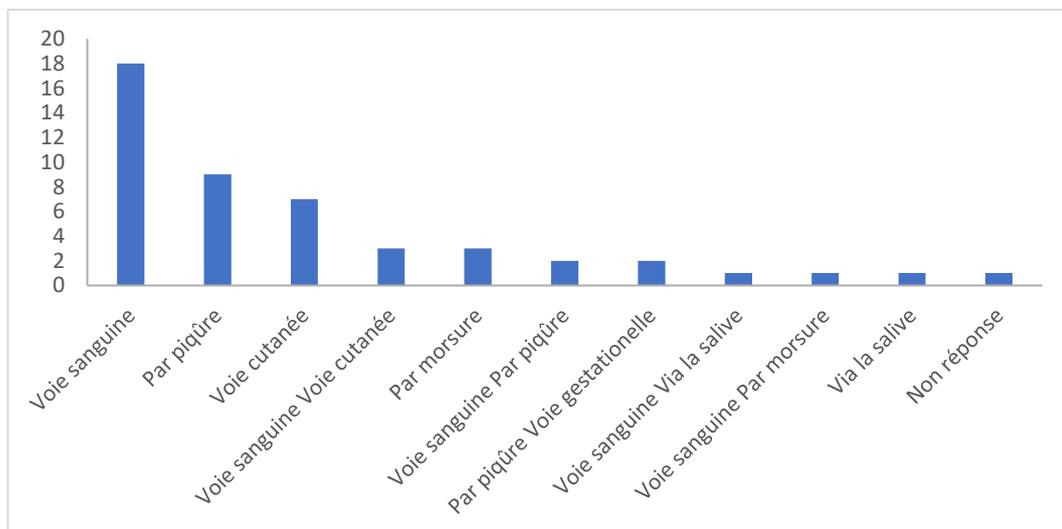
Les réponses obtenues ont été compilées sur un fichier MS Excel. Le questionnaire ayant beaucoup de questions ouvertes, les réponses ont dû être recodées avant l'analyse. Ensuite, elles ont été étudiées statistiquement grâce aux outils du tableur Excel.

II.2.2. Etude des réponses

Le vecteur :

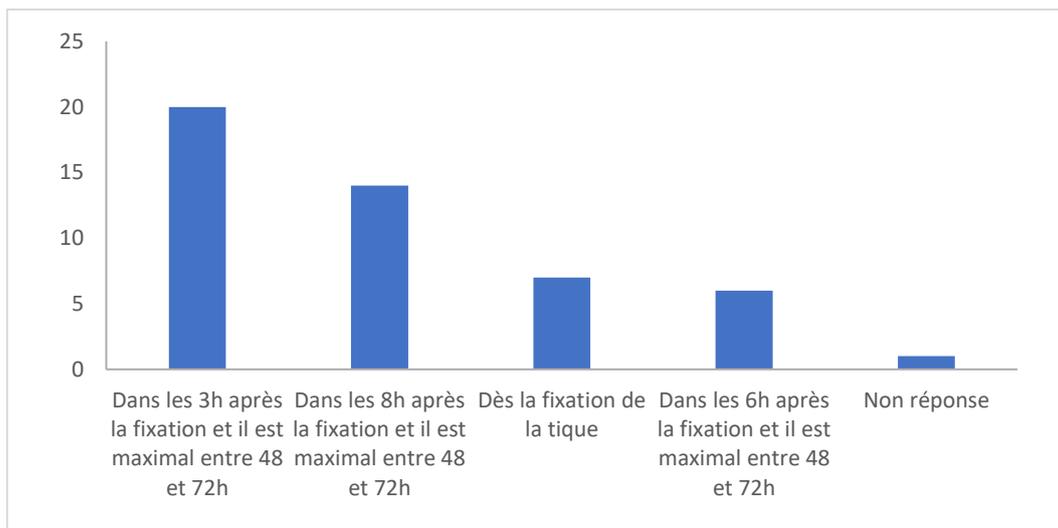
Le questionnaire met en évidence que 42% des pharmaciens connaissent l'espèce de tique vectrice de la maladie de Lyme en France. Les autres (46%), se répartissent entre l'absence de réponse et un aveu de méconnaissance du parasite concerné, au travers la réponse « je ne sais pas ». Nous notons aussi que sur cette question, 13% des personnes ne nomment pas avec précision l'espèce de tique. Certains parlent de tiques de forêts, de cervidés ou d'absence de tique au-delà de 1500m. Cependant, beaucoup plus connaissent la bactérie à l'origine de la pathologie car 92% ont répondu *Borrelia*.

Les réponses sur la voie de transmission de la borréliose par la tique sont moins précises, plus diffuses : cette donnée reste encore méconnue des pharmaciens. Effectivement, nous remarquons que 25 pharmaciens sur 48 pensent à une transmission sanguine, et seulement 2 personnes évoquent la salive de la tique, même si 13 parlent de piqûre (Graphique 1). La transmission par la salive est la bonne réponse, bien que la réponse piqûre ne soit pas totalement fautive. Il est à noter que deux personnes évoquent une transmission gestationnelle.



Graphique 1 : Nombre de réponses en fonction des voies de transmission.

En ce qui concerne le temps de transmission de la maladie de Lyme après la fixation d'une tique, seules 14 réponses sont correctes, seulement 29% des pharmaciens connaissent ce délai (Graphique 2). De ce fait, il serait intéressant qu'ils se forment sur la durée du risque de transmission, après la fixation d'une tique. En pratique, c'est une question souvent posée par les patients, qui peut réellement rassurer les plus anxieux d'entre eux. Il faudrait donc leur préciser que le risque de transmission apparaît, au plus tôt, dans les 8 heures après la piqûre et pas dès la 3^{ème} heure.

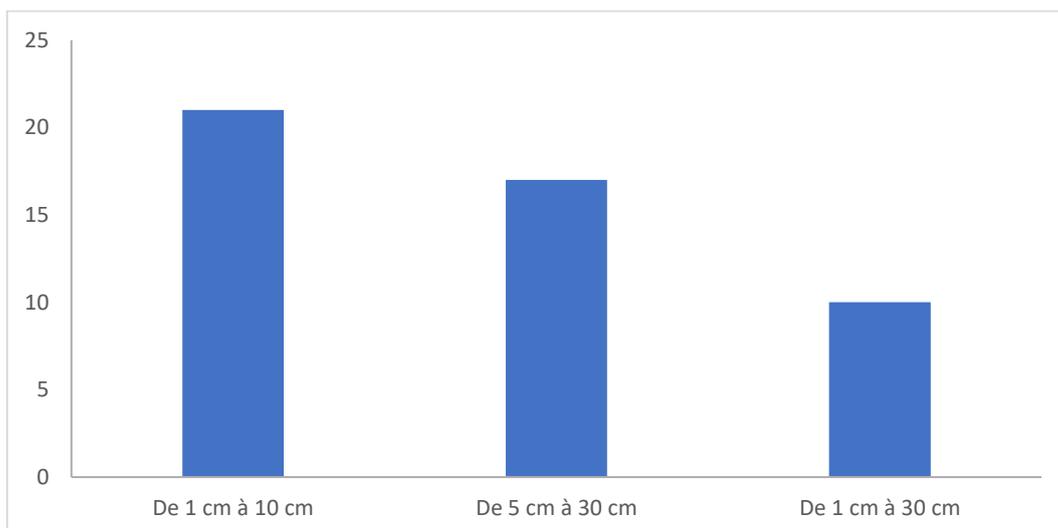


Graphique 2 : Nombre de réponses en fonction du délai du risque de transmission de la maladie de Lyme

L'érythème migrant et les symptômes de la maladie :

La reconnaissance d'un érythème migrant sur la photo obtient 94% de bonnes réponses. Ce signe étant reconnu, il peut alerter le pharmacien et permettre d'orienter le patient vers une consultation. Malgré tout, une photo n'est pas représentative de la réalité. En effet, nous pouvons dire que l'érythème est caractéristique et qu'il y a peu de chances de se tromper mais il peut être différent d'un patient à l'autre.

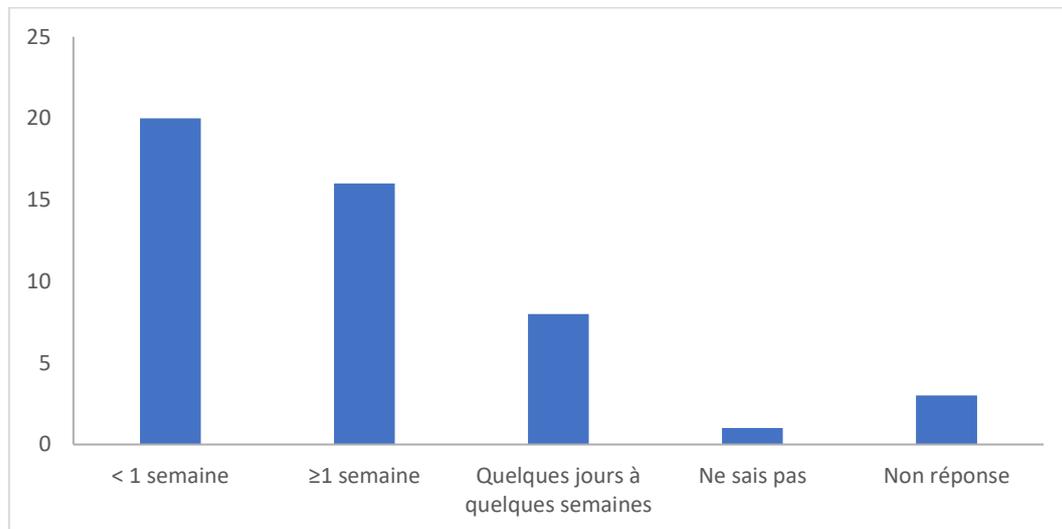
Notons cependant que la notion de taille et de durée d'apparition sont moins connues des pharmaciens. Cela peut porter préjudice quant à la reconnaissance de ce symptôme. Soixante-cinq pour cent des pharmaciens ont mal répondu et pensent que dès un centimètre d'étendue on peut parler d'érythème migrant. Il y a donc un risque de confusion avec une réaction inflammatoire. Seulement 35% ont donné la bonne réponse (qui est de 5 à 30 cm, Graphique 3).



Graphique 3 : Nombre de réponses en fonction de la taille possible d'un érythème migrant

Pour la durée d'apparition de l'érythème, leurs connaissances ne sont qu'approximatives. Un rappel plus précis serait intéressant. Il y a 8 pharmaciens qui ont

répondu de quelques jours à quelques semaines, 20 pensent qu'il faut moins d'une semaine et 16 plus d'une semaine. Nous savons que ce délai est de 3 à 30 jours. Nous pouvons donc considérer que 58% des pharmaciens connaissent la durée correcte.



Graphique 4 : Nombre de réponses en fonction du délai d'apparition d'un érythème

L'érythème migrant est largement connu comme étant un symptôme souvent observé au cours de la maladie de Lyme (44 bonnes réponses). Quatre personnes ont répondu qu'il était rarement identifié. Ce qui signifie que tous les pharmaciens associent ce signe à la phase primaire. Elle peut se manifester par d'autres symptômes de manière moins fréquente notamment les fébricules, céphalées, arthralgies et la fièvre. Ces derniers sont connus des pharmaciens, même s'ils peuvent se tromper sur la fréquence d'observation. Pour les fébricules, arthralgies, céphalées, qui sont des signes rarement observés en phase primaire, 22 pharmaciens sur 48 pensent que ces symptômes sont souvent identifiés, 13 rarement et 8 jamais. Les autres n'ont pas répondu.

La fièvre est également bien connue. Vingt-deux réponses l'associent à la phase primaire, deux ne la relie jamais à cette phase et dix-neuf pensent qu'elle est rarement observée comme c'est effectivement le cas.

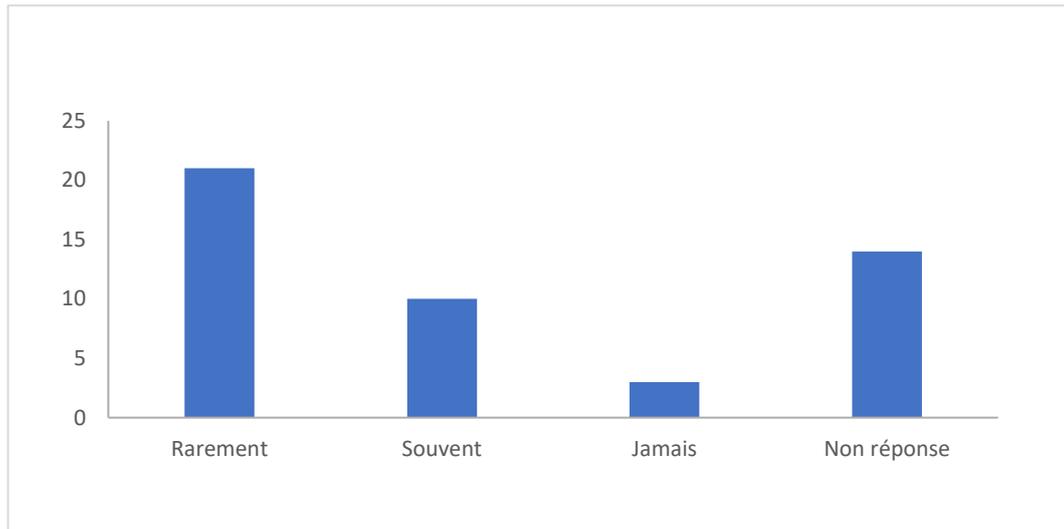
En revanche, les plaques rouges qui correspondent à un symptôme très général, et non spécifique de la maladie, sont mentionnées dans 30 réponses comme étant une manifestation possible de la phase primaire. Parmi ces dernières, 17 sont associées à la fréquence « souvent » et 13 « rarement ». Il est à noter que seulement 7 personnes ne les relie pas à la phase primaire, les autres ne répondent pas.

Les symptômes de la phase primaire sont plutôt bien connus par les pharmaciens malgré l'association d'autres symptômes non spécifiques.

En phase secondaire, la méningo-radculite est un symptôme connu par les pharmaciens à 54% mais la fréquence souvent de cette dernière l'est nettement moins : 13% sont réellement au courant.

Au contraire, l'arthrite est largement perçue comme souvent présente à 79%, 10% l'associent à la fréquence « rarement » et 2% ne la relie pas à la phase secondaire de la maladie de Lyme. Ces dernières réponses sont intéressantes et signifient que l'arthrite semble largement reconnue contrairement à la méningo-radculite.

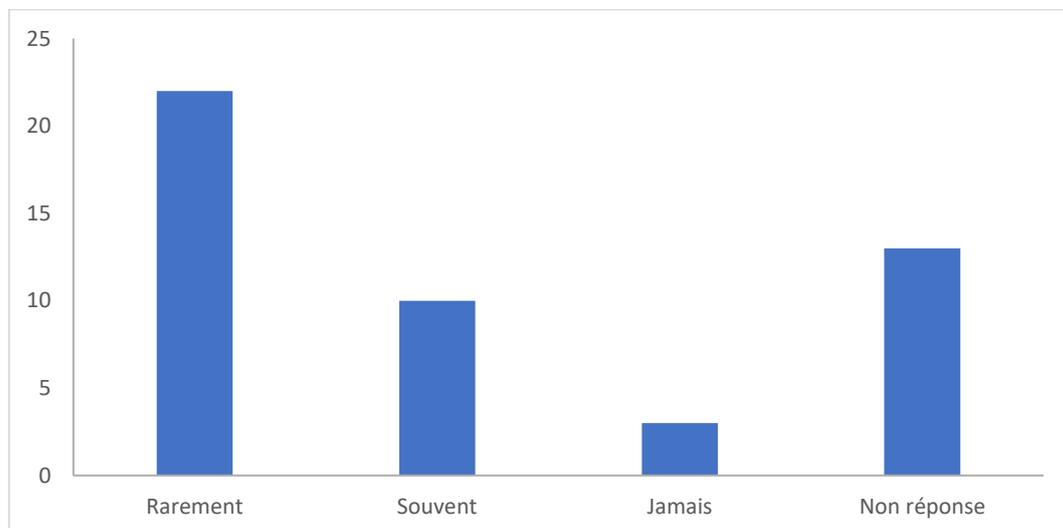
Les autres signes neurologiques de la phase secondaire comme la méningite, sont des signes plutôt bien connus chez les professionnels, même en termes de fréquence, comme nous le montre le graphique 5. L'option « rarement » est celle qui obtient le plus de réponses :



Graphique 5 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence du symptôme méningite en phase secondaire

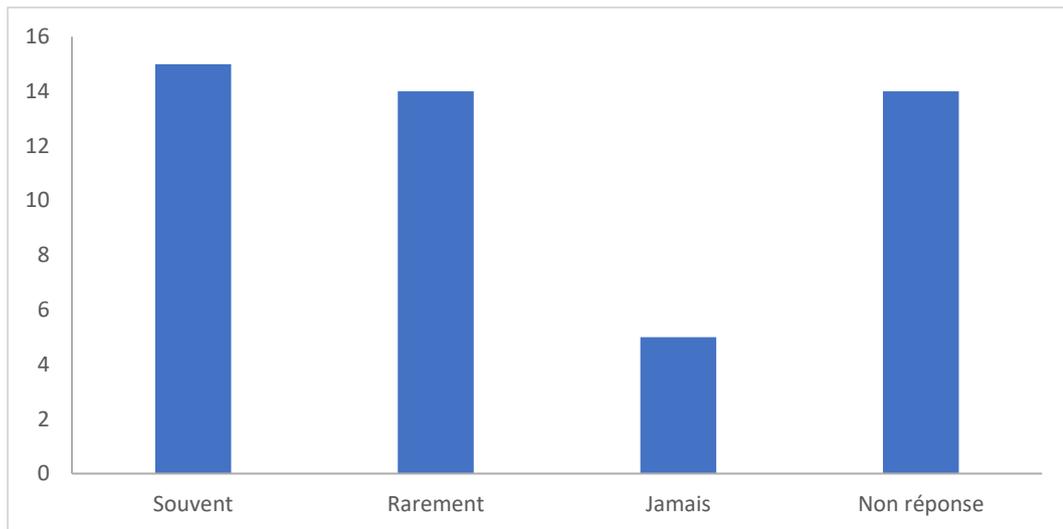
La paralysie faciale (Graphique 6) est aussi bien connue, même si sa fréquence l'est un peu moins : seulement 10 personnes ont répondu « souvent ».

Nous pouvons surtout retenir que sur les 3 signes souvent observés en phase secondaire, l'arthrite est le seul connu de manière exacte chez les pharmaciens.

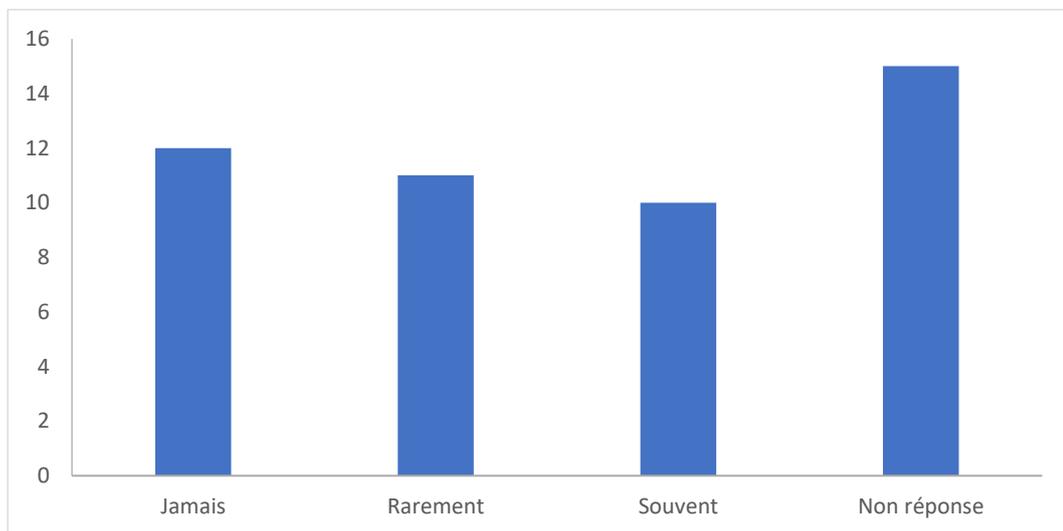


Graphique 6 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence retenue pour le symptôme paralysie en phase secondaire

Les manifestations cardiaques, oculaires et le lymphocytome pouvant aussi être des symptômes rares de la phase secondaire, sont désignés à 33% comme rarement présents, même si dans le cas du lymphocytome, plus de 35% n'ont pas mis de réponses et que 40% pensent que les manifestations cardiaques sont souvent observées. Les symptômes non spécifiques, comme les plaques rouges (Graphique 7) et les signes digestifs (Graphique 8), sont largement associés, à tort, à la phase secondaire de la maladie de Lyme.



Graphique 7 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence retenue pour le symptôme plaque rouge en phase secondaire



Graphique 8 : Nombre de réponses en fonction de la fréquence retenue pour les signes digestifs en phase secondaire

La phase tertiaire est bien connue par les pharmaciens : une majorité d'entre eux sont informés des signes associés. Vingt-six pharmaciens sur 48 connaissent l'ensemble des 4 signes de cette phase, si l'on ne tient pas compte de la fréquence rarement ou souvent.

L'acrodermatite atrophiante est un signe pour 28 répondants contre 2 qui pensent qu'elle n'est jamais détectée.

L'arthrite chronique est le signe le plus connu de la phase tertiaire car 40 personnes ont affirmé qu'elle été souvent observée, 3 rarement et juste une seule personne pense qu'elle n'est pas associée à cette phase.

Pour 31 pharmaciens, l'encéphalite est observée soit rarement, soit souvent dans la phase tertiaire. Seulement un pharmacien prétend qu'elle n'est pas observable.

Enfin, pour la manifestation sous forme de radiculations, nous remarquons que 36 personnes savent qu'elles peuvent être examinées en phase tertiaire et 12 d'entre-elles la pensent, rarement observable. Une seule réponse stipule qu'elles ne sont jamais détectées.

Les symptômes de la maladie de Lyme sont plutôt bien connus par les pharmaciens mais ils associent trop souvent des signes non spécifiques. Un phénomène semblable s'observe au niveau des questions sur la maladie de Lyme, trop souvent considérée comme cause directe des fatigues chroniques et de la fibromyalgie. La fatigue chronique est une étiologie pour 67% des pharmaciens contre 29% qui ne la considèrent pas ainsi. Il faut noter que pour la fibromyalgie, les résultats sont moins nets : 54% des réponses sont favorables à cette étiologie tandis que 42% ne la définissent pas de cette façon.

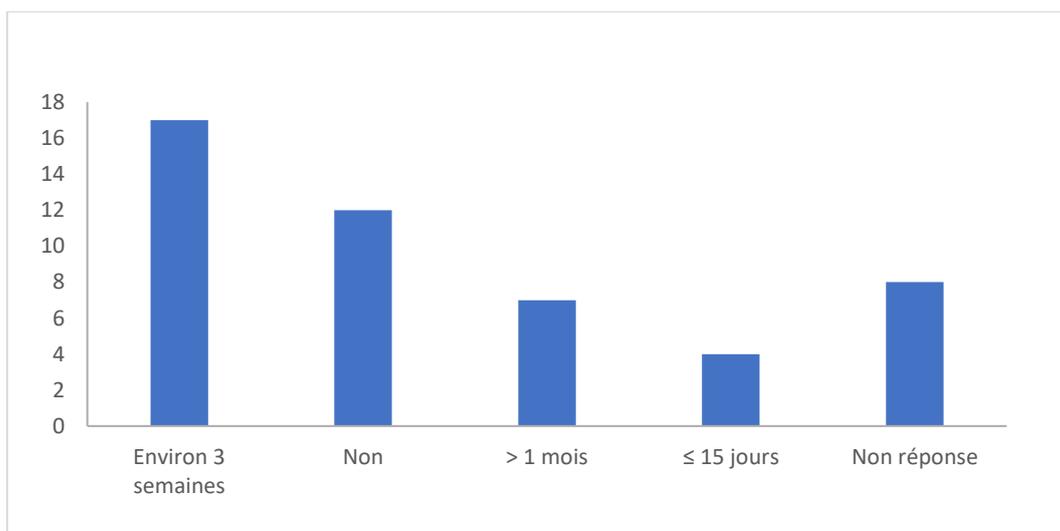
Le diagnostic :

Le diagnostic biologique de la maladie de Lyme est mal connu. La succession des deux tests à réaliser pour ce dernier est connue par 9 pharmaciens, 9 autres mentionnent juste le test ELISA. Sinon, ils répondent de manière non spécifique « sérologie » et « test sanguin ». Nous notons 13 absences de réponses.

Les pharmaciens ont aussi des difficultés à connaître les indications de ce diagnostic biologique. Ils pensent notamment, pour plus de la moitié d'entre eux, que lors d'un érythème migrant, la sérologie à réaliser, alors qu'aucun test n'est en réalité nécessaire à ce stade de la maladie.

De même, moins de la moitié répondent de manière exacte à la seule indication de la sérologie : le dépistage des patients avec des symptômes caractéristiques de la phase secondaire ou tertiaire. Ils mentionnent souvent en plus dans leur réponse, le dépistage des sujets exposés et asymptomatiques.

Ces lacunes en termes de diagnostic peuvent amener le patient à consulter pour bénéficier d'une sérologie, dans la majorité des cas non nécessaire. Il semble que des formations sur les tests diagnostiques, et leurs indications seraient bénéfiques. Cependant, sur la question suivante : « un patient vient vous voir juste après s'être fait piquer et veut absolument réaliser un test ELISA ou utiliser un autotest diagnostique (MyTest Lyme Mylan®). Savez-vous à partir de quand les anticorps sont détectables ? », la moitié des pharmaciens connaît la durée approximative d'apparition des anticorps "environ 3 semaines" et "1 mois" mais 12 réponses "non", sont émises (Graphique 9).



Graphique 9 : Nombre de réponses en fonction de la durée d'apparition des anticorps

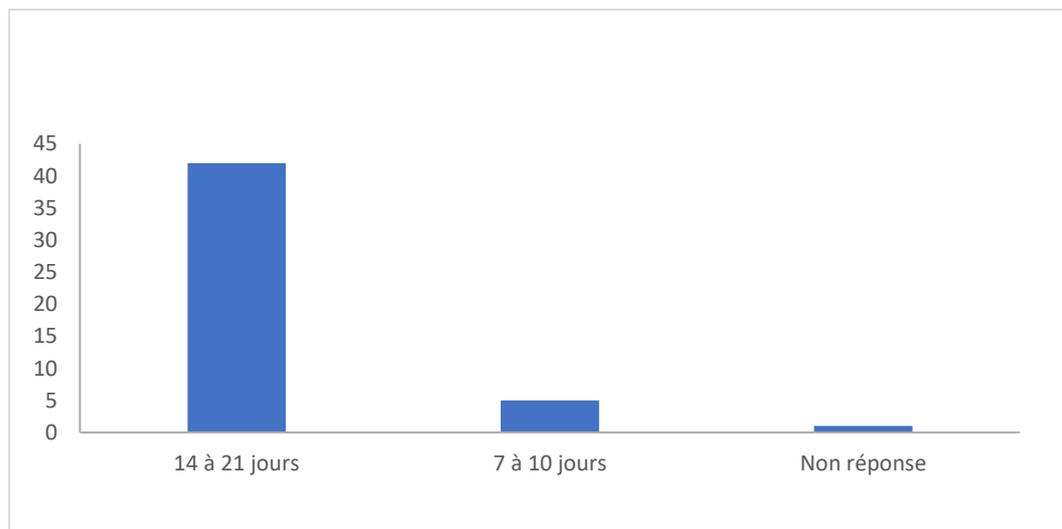
L'interprétation des sérologies semblent aussi difficile. Pour les pharmaciens, en cas de sérologie positive, un traitement antibiotique doit être mis en place. Il y a 83% des réponses

qui vont dans ce sens, et seulement 17% pensent qu'une antibiothérapie n'est pas nécessaire dans ce cas. Le traitement est instauré que si des symptômes sont présents, car une sérologie ne fait pas la différence entre une infection active et une cicatrice sérologique.

Similairement, en cas d'ELISA positif et d'un western blot négatif, peu savent parler de faux positif (soit 17%) et la plupart, 45%, ne répondent pas. Nous notons que 6% ont une bonne réaction en disant aux patients de consulter leur médecin. Les autres réponses à cette question ne devraient pas être indiquées (tests non fiables, refaire un test...). Une formation sur ce point d'interprétation serait intéressante car les patients viennent souvent faire lire leurs résultats aux pharmaciens.

Le traitement

Les classes d'antibiotiques utilisables en cas de maladie de Lyme et leurs durées de prescription en cas d'érythème migrant, sont bien connues par l'ensemble des pharmaciens, ce qui est intéressant car ce sont ces derniers qui les délivrent. Le graphique 10, montre que 42 pharmaciens ont répondu de 14 à 21 jours de traitement, en cas d'érythème migrant, ce qui est conforme aux anciennes recommandations. Comme nous l'avons vu précédemment, les nouvelles préconisent 14 jours.



Graphique 10 : Nombre de réponses en fonction de la durée du traitement antibiotique en cas d'érythème migrant

La prévention

La prévention des piqûres, mais aussi le retrait des tiques, sont des points bien maîtrisés par les professionnels de santé d'officine.

Pour la prévention des piqûres, environ 75% des répondants parlent d'habits couvrants et de répulsifs, 31% d'inspection et 21% d'un port de bottes. Ils donnent également d'autres réponses pertinentes (2% précisent de rentrer le pantalon dans les bottes, 4% de passer du répulsif sur les animaux).

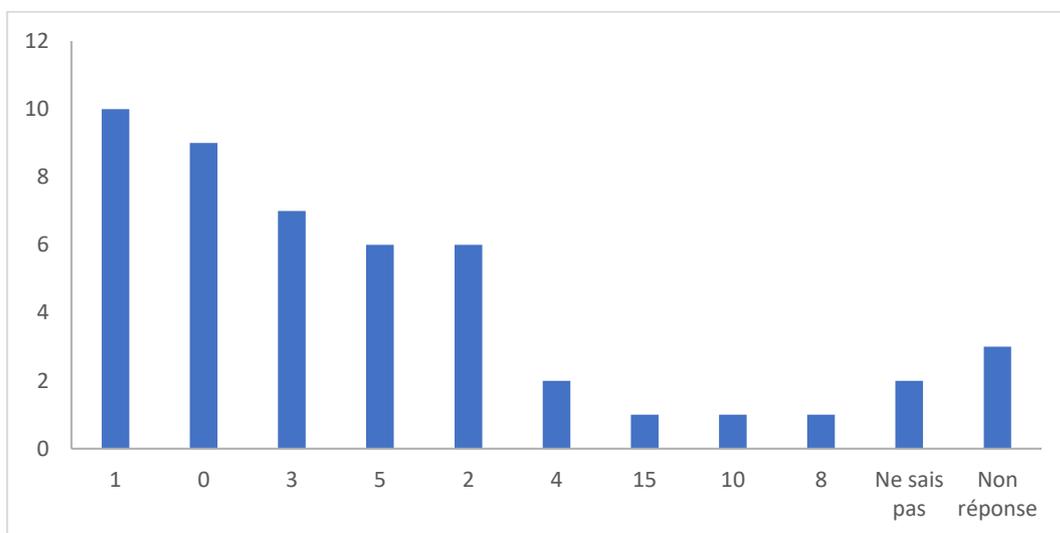
Pour le retrait, 98% des pharmaciens parlent du tire-tic®, puis ils associent plus ou moins d'autres conseils pertinents (35% parlent de désinfecter après, 17% de surveiller et 13% précisent le mouvement de rotation). Seule une réponse sur la méthode du retrait peut être considérée comme fautive, avec l'utilisation d'un pansement d'hexomédine ou de bétadine.

Il est à noter que 6 pharmaciens ont répondu de surveiller la piqûre lors de l'absence de retrait de la tête de la tique, contre 41 qui conseillent, à tort, de consulter. Ce point nécessiterait un rappel afin de ne pas affoler un patient dans ce cas : si la tête est laissée, ce n'est pas nécessairement grave. Il faut juste surveiller, comme dans les autres cas, l'apparition d'un érythème migrant.

Les questions annexes :

Une grande majorité répond n'avoir rencontré qu'un seul voire aucun cas de maladie de Lyme sur les six derniers mois. Cela signifie donc que ce n'est pas la pathologie la plus rencontrée et, de ce fait, le pharmacien a plutôt un rôle de prévention.

Enfin, les pharmaciens répondent vouloir se former sur cette pathologie, notamment par des cas pratiques, des conférences, des fiches de formation ou des formations en ligne. Un rappel général serait souhaité par la plupart des pharmaciens.

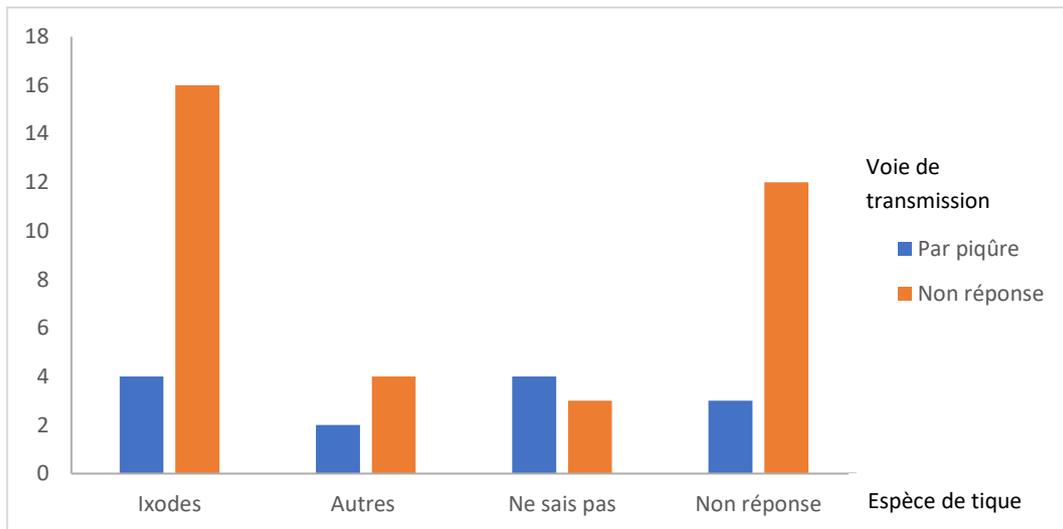


Graphique 11 : Nombre de cas de maladie de Lyme rencontré par les pharmaciens sur les 6 derniers mois

II.2.3. Synthèse des réponses croisées

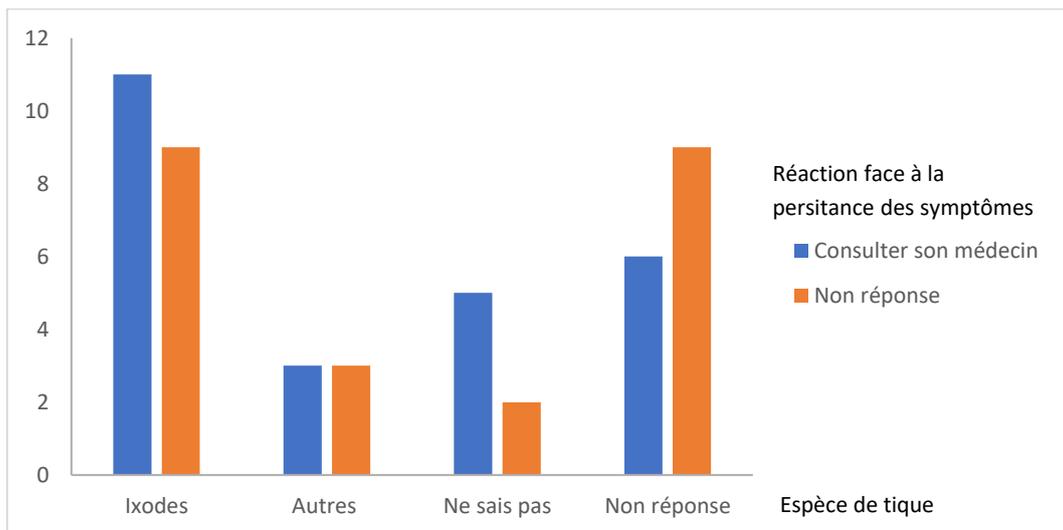
Les professionnels de santé qui connaissent le vecteur :

Nous allons nous intéresser maintenant aux connaissances des 20 pharmaciens qui ont correctement su nommer l'espèce de tique vectrice. Ceux qui répondent *Ixodes* à cette question, semblent être plutôt bien renseignés sur la maladie de Lyme. Cependant, ces derniers connaissent mal le mode de transmission, en considérant la réponse piqûre comme vraie (Graphique 12). Cette dernière est correcte mais la salive serait la réponse exacte. Il en est de même, en ce qui concerne la succession des deux tests biologiques à réaliser. Seulement 30% connaissent à la fois l'espèce et les deux tests à effectuer.



Graphique 12 : Nombre de pharmaciens ayant répondu « piqûre » à la question sur la voie de transmission, en fonction des réponses sur l'espèce de tique vectrice

En revanche, 55% des pharmaciens nommant l'espèce de tique, ont aussi la bonne réaction face à la persistance des symptômes malgré un traitement antibiotique, en disant de consulter un médecin (Graphique 13).



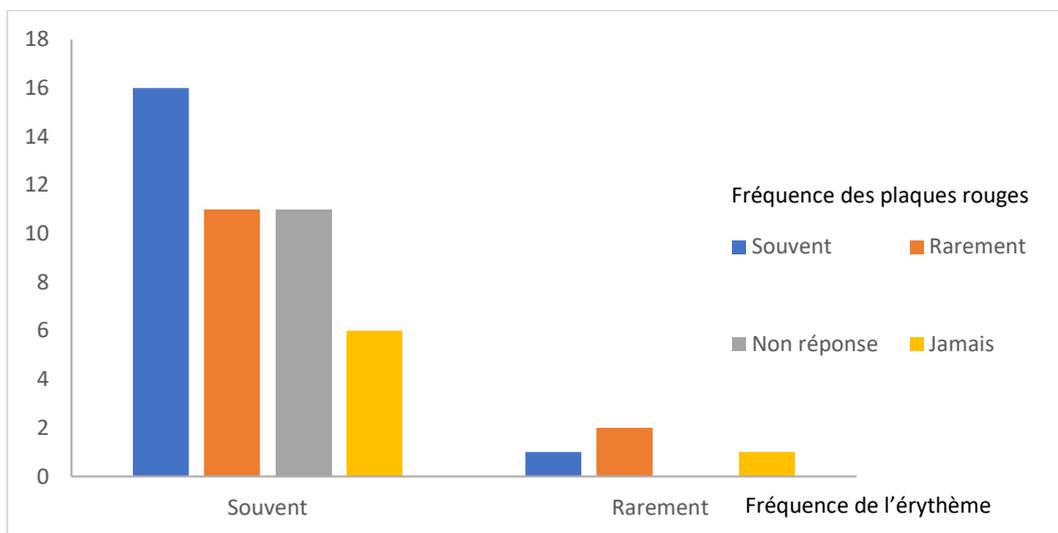
Graphique 13 : Nombre de réponses « consulter un médecin » face à des symptômes persistants en fonction des réponses à la question sur l'espèce de tique vectrice

Le temps de transmission par le vecteur de la bactérie, donnée plutôt pointue dans le domaine des connaissances sur la maladie de Lyme, n'est pas forcément très bien connu des pharmaciens. Seulement 14 le connaissent. Parmi ces derniers, peu connaissent l'un des symptômes neurologiques majeur de la phase secondaire, puisque 1 personne sur 14 sait que la méningo-radculite est souvent observée, 7 l'associent à la fréquence « rarement » et 2 à la fréquence « jamais ».

Les professionnels qui connaissent les symptômes :

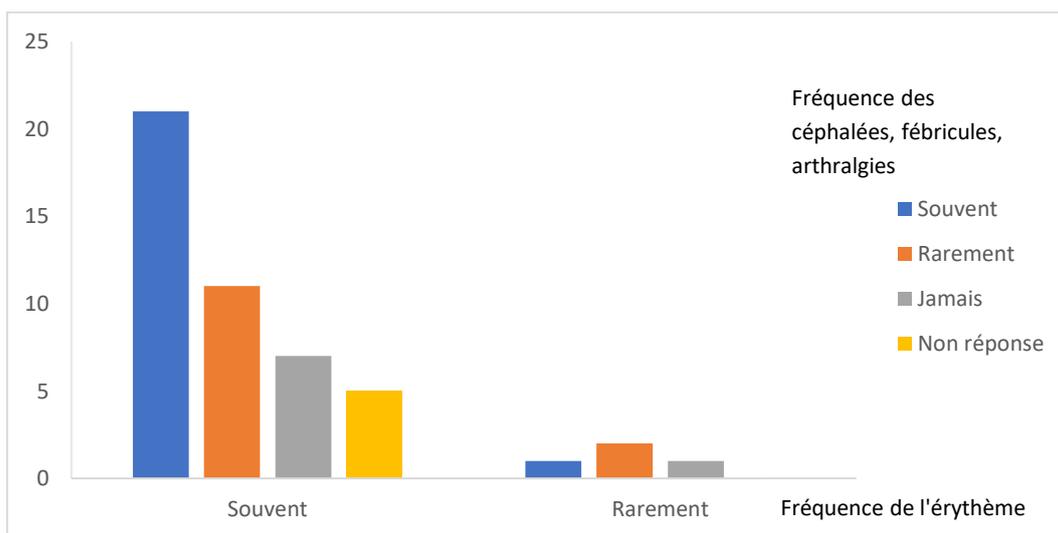
L'érythème migrant qui est le principal symptôme de la phase primaire, est connu par la grande majorité des pharmaciens. Quarante-quatre répondent qu'il est souvent observé. Bien que ce dernier soit très connu, ils ne savent pas tous pour autant l'ensemble des signes

associés à la phase primaire. Les pharmaciens répondant que l'érythème migrant est souvent observé en phase primaire, répondent aussi, à 61%, la possible manifestation sous forme de plaques rouges de cette phase, ce qui n'est pas le cas (Graphique 14). De plus, sur ces derniers 36% les associent à la fréquence « souvent ».



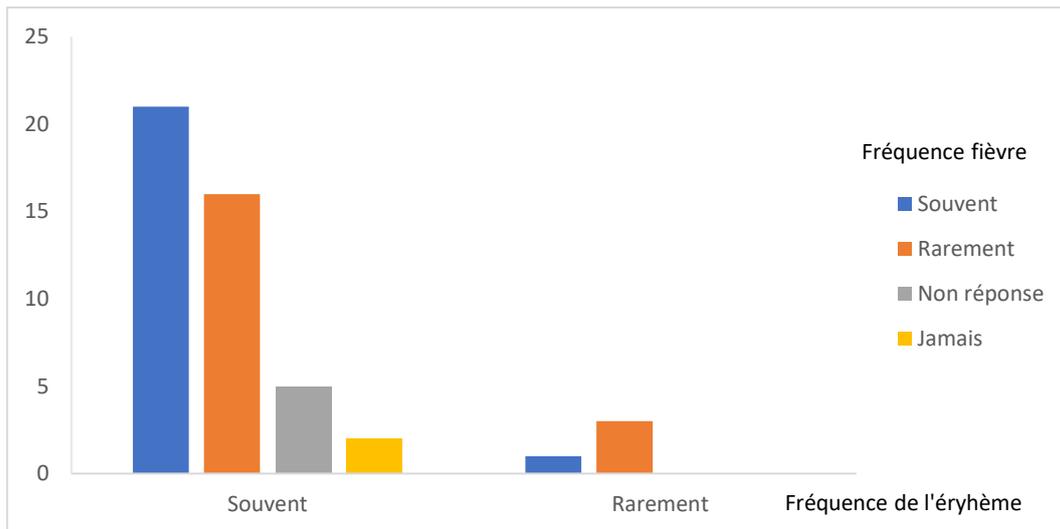
Graphique 14 : Nombre de réponses à la fréquence du symptôme des plaques rouges en fonction de celles à l'érythème en phase primaire

Les pharmaciens relient aussi facilement, dans leurs réponses, l'érythème aux fébricules, aux arthralgies, aux céphalées et aux fièvres (Graphique 15 et 16). Sur les 44 pharmaciens qui pensent que l'érythème est souvent observé dans la phase primaire, 21 pensent aussi que les fébricules, céphalées et arthralgies sont elles aussi souvent observées, mais seulement 11 pensent que ces dernières sont rarement présentes, ce qui est la seule réponse vraie.



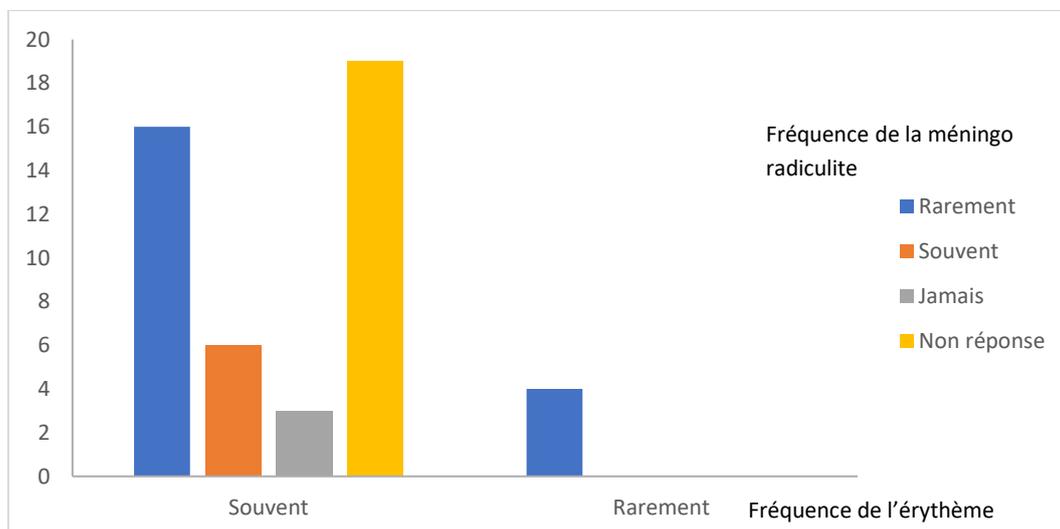
Graphique 15 : Nombre de réponses à la fréquence des céphalées, fébricules, arthralgies en fonction de celles de l'érythème migrant en phase primaire

Il en est presque de même pour la fièvre : 21 pharmaciens pensent qu'elle est souvent présente en phase primaire mais seulement 16 parmi les 44 pharmaciens concernés estiment que cette dernière est rarement observée, 5 n'ont pas répondu (Graphique 16).



Graphique 16 : Nombre de réponses à la fréquence de la fièvre en fonction de celles à l'érythème migrant en phase primaire

La méningo-radculite, symptôme souvent observé en phase secondaire, est beaucoup moins connu par les professionnels de santé. Quatorze pour cent répondent à la fois que l'érythème migrant et la méningo-radculite sont souvent observés en cas de maladie de Lyme. Les autres n'ont en majorité émis aucune réponse ou ont associé la fréquence « rarement » à la méningo-radculite. Finalement, si on ne tient pas compte de la fréquence, 26 personnes sur 44, sont tout de même informées à la fois de la possible manifestation sous forme de méningo-radculite et d'érythème migrant de la maladie de Lyme. (Graphique 17)



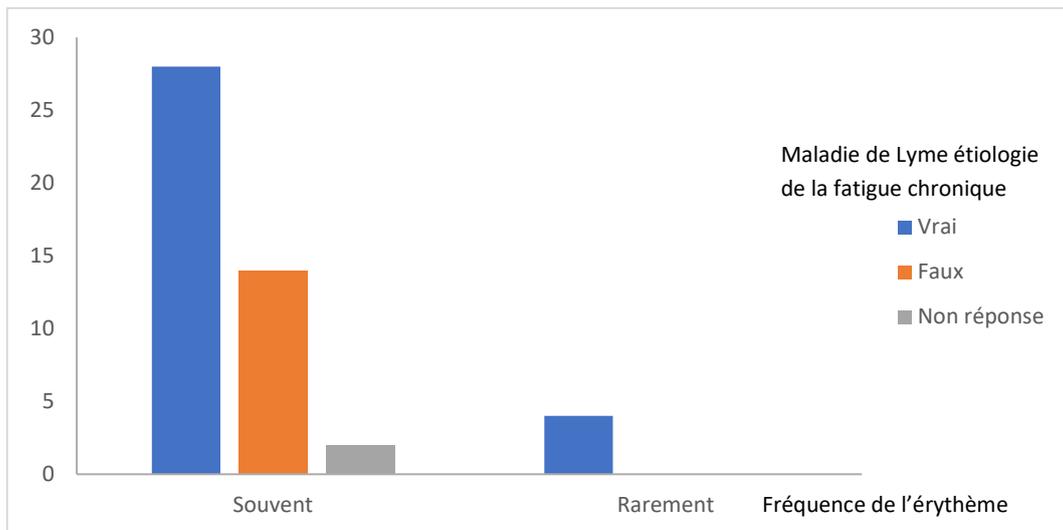
Graphique 17 : Nombre de réponses à la fréquence de la méningo-radculite en fonction de celles à l'érythème migrant

En revanche, la majorité de ceux qui savent que l'érythème est souvent observé pensent la même chose de l'arthrite en phase secondaire. La paralysie est aussi un signe fréquent dans cette phase, surtout chez l'enfant. Sur les 44 pharmaciens qui répondent que l'érythème migrant est souvent observé, 28 vont savoir que la paralysie fait partie des symptômes de la phase secondaire. Néanmoins, uniquement 8 de ces derniers la mentionnent comme souvent présente.

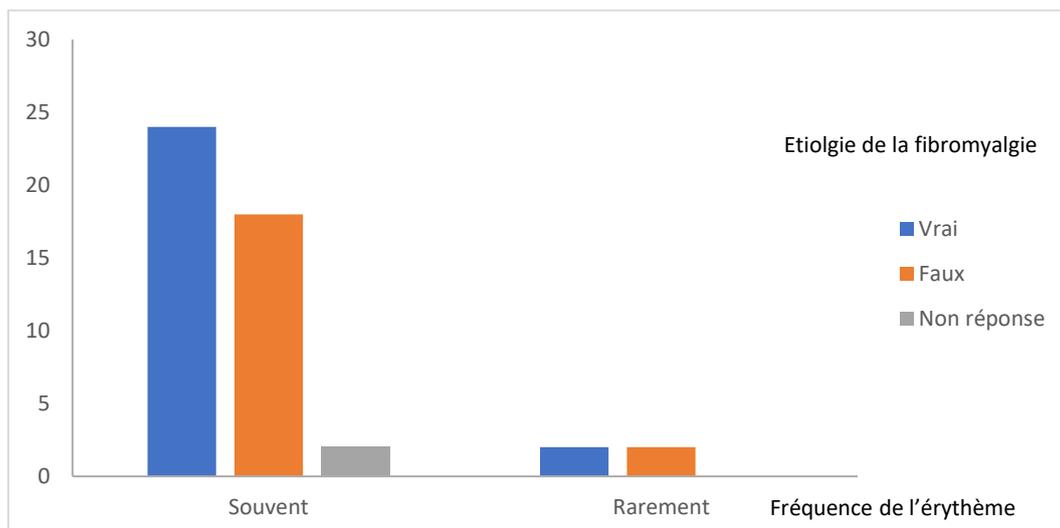
Ils associent aussi les plaques rouges et les signes digestifs à la phase secondaire. Il y a 31% des pharmaciens qui relient à la fois les plaques rouges et les signes digestifs à cette phase et seulement 2% pensent que ces derniers ne sont jamais observés, ce qui est la vérité.

Finalement, ils ont une bonne connaissance des symptômes majeurs de la phase secondaire et primaire mais peu sont capables de donner leur fréquence correcte. Ils associent aussi des symptômes très peu spécifiques à ces phases. Ce sont ces derniers qui amènent beaucoup de patients à consulter, il faut donc sensibiliser les pharmaciens sur ces points précis.

Enfin, les pharmaciens répondant que l'érythème est souvent observé, affirment aussi que la maladie de Lyme est une étiologie de la fatigue chronique à 64% et de la fibromyalgie à 55% (Graphiques 18 et 19). Ce qui n'est pas admis par les autorités sanitaires.



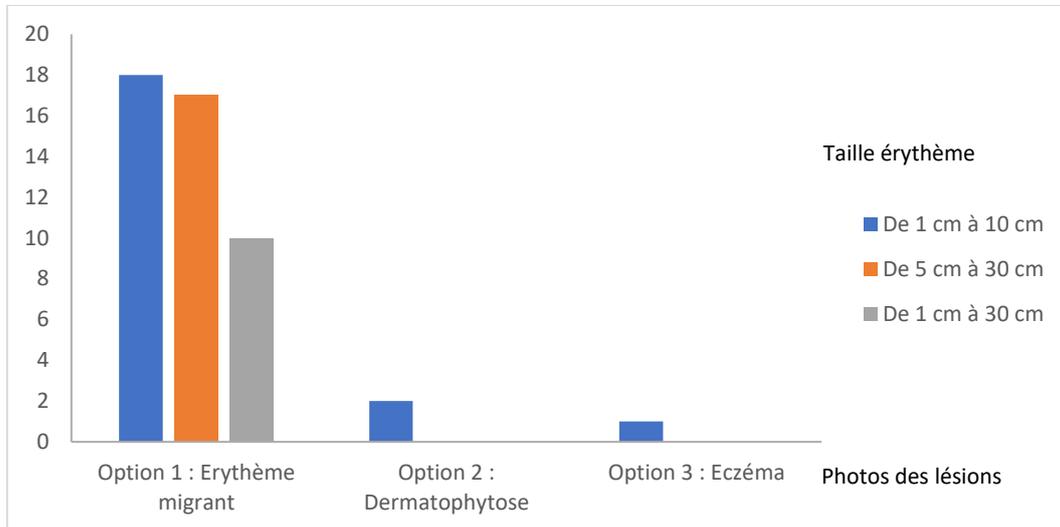
Graphique 18 : Réponses sur la question de la maladie de Lyme comme étiologie de la fatigue chronique en fonction de celles à la fréquence de l'érythème migrant en phase primaire



Graphique 19 : Réponses à la question de la maladie de Lyme comme étiologie de la fibromyalgie en fonction de celles à la fréquence de l'érythème en phase primaire.

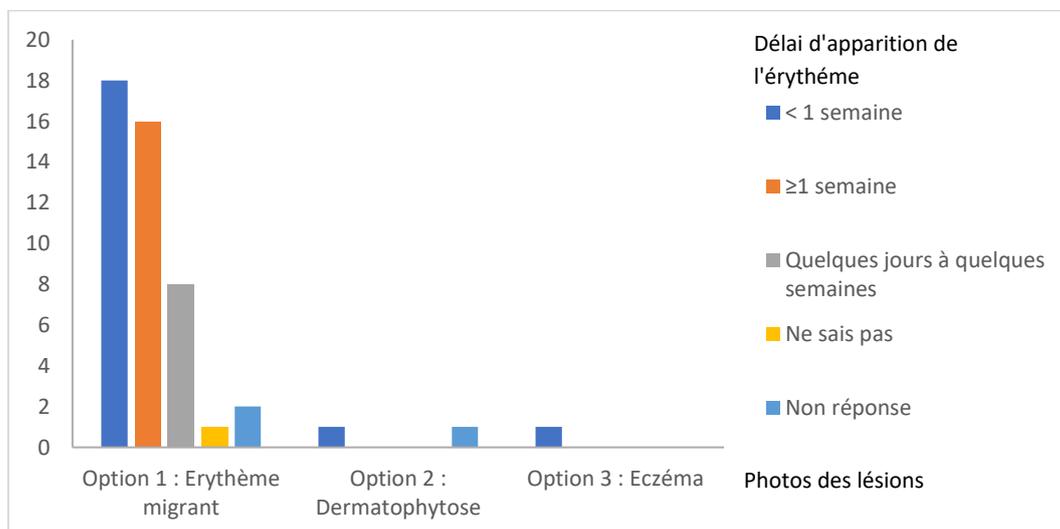
Les professionnels qui connaissent l'érythème migrant :

Sur les 45 pharmaciens qui reconnaissent l'érythème migrant sur une photo, certains font des erreurs sur sa taille. Dix-sept personnes sur 45, connaissent la bonne taille (Graphique 20). Ce qui est paradoxal, car l'un des critères principaux de reconnaissance de l'érythème est sa taille ainsi que son délai d'apparition.



Graphique 20 : Réponses sur la question de la taille de l'érythème en fonction de celles sur la reconnaissance d'un érythème migrant en photo.

En revanche, 58% des participants donnent le bon délai d'apparition lorsque l'érythème migrant est identifié sur la photo (Graphique 21).



Graphique 21 : Réponses sur la question du délai d'apparition d'un érythème migrant en fonction de celles sur la reconnaissance d'un érythème migrant.

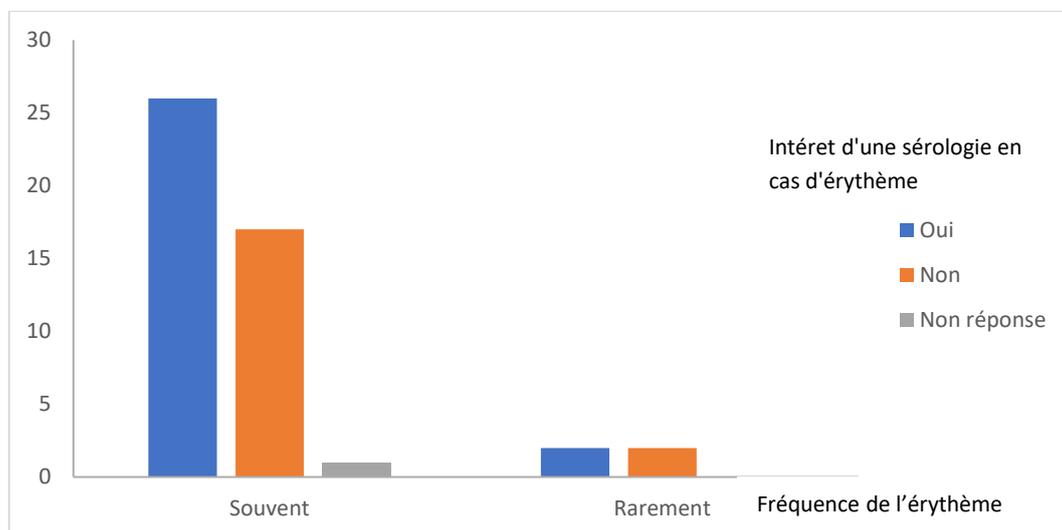
Les pharmaciens qu'ils reconnaissent, ou non, la bonne photo, savent quelles peuvent être les classes d'antibiotiques utilisables, ce qui est le cœur de leur profession. Il est aussi intéressant de noter que les personnes ne reconnaissant pas l'érythème connaissent néanmoins les conseils de préventions en termes de retrait et de piqûres

Les pharmaciens qui connaissent le diagnostic :

Parmi les pharmaciens mentionnant la succession des deux tests diagnostiques de la maladie de Lyme, 78% pensent que, s'ils sont positifs, la prise d'antibiotique est obligatoire. De même, seulement 44% connaissent la bonne indication de ces tests. Finalement, le peu de pharmaciens qui connaissent bien la sérologie, et qui semblent informés sur le diagnostic, ne savent pas forcément l'interpréter ou quelle est son indication.

La majorité des professionnels ne connaissant pas les tests de dépistages, peuvent donner au moins un des conseils de prévention des piqûres.

Certes, la majorité des pharmaciens mentionnent l'érythème migrant en tant que symptôme souvent observé, mais 59% d'entre eux pensent aussi qu'une sérologie est nécessaire face à ce dernier, contre 39% qui répondent l'opposé (Graphique 22). Ce qui signifie que le volet diagnostic de l'érythème n'est pas totalement connu. Cet aspect peut engendrer des confusions auprès du patient, et le faire consulter, si le pharmacien lui donne cette information.



Graphique 22 : Réponses sur l'intérêt d'une sérologie de Lyme lors d'un érythème migrant en fonction de celles sur la fréquence de l'érythème migrant.

Les pharmaciens qui savent que l'arthrite est un des signes souvent observé lors de la phase secondaire, connaissent aussi à 39% l'indication du test sérologique. Ils peuvent donc informer un patient, chez qui le médecin suspecte une arthrite de Lyme, qu'il bénéficiera d'une sérologie afin de confirmer.

Les pharmaciens qui connaissent la prévention :

Il est intéressant de noter que les pharmaciens qui ne reconnaissent pas l'érythème migrant en photo savent donner un conseil de prévention adéquat, c'est-à-dire « les habits couvrants ».

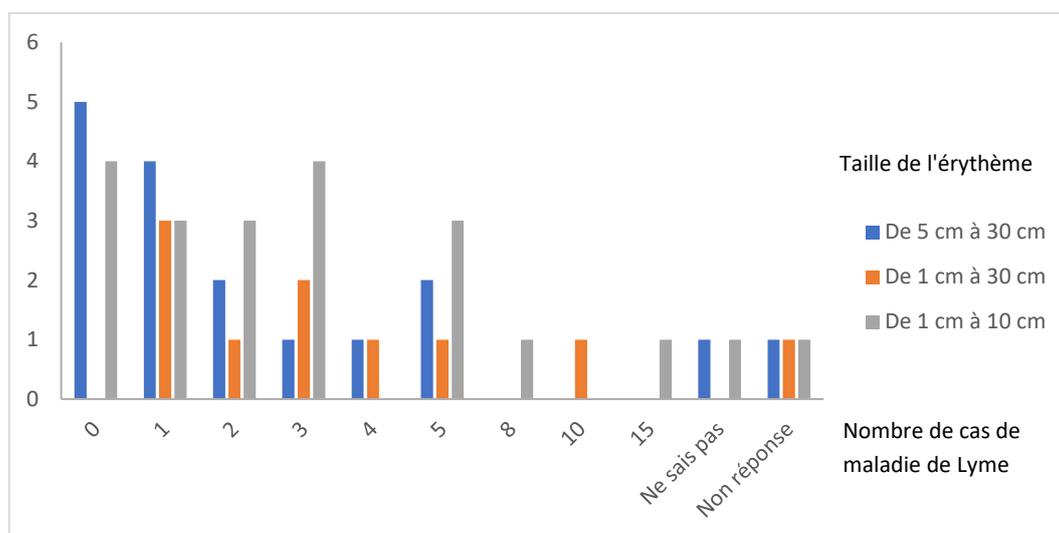
De même, les pharmaciens qui ne connaissent pas la taille de l'érythème, savent aussi comment retirer une tique. Ils parlent à 97% du tire-tique. Les pharmaciens connaissent les conseils de retrait mais ils réagissent mal à 85%, lorsque la tête reste en place.

Le temps de transmission, qui est une connaissance assez pointue, engendre 33 mauvaises réponses. Cependant, ces derniers savent tous parler de tire-tique pour le retrait.

Nous remarquons que malgré l'absence de connaissances dans un domaine, une ou deux notions de prévention sont toujours maîtrisées.

La confrontation des pharmaciens aux cas de maladie de Lyme :

Les pharmaciens qui ont eu de 4 à 15 patients atteints de la maladie de Lyme, ne permettent pas d'affirmer qu'ils connaissent mieux les caractéristiques de l'érythème migrant par rapport à ceux qui en ont eu de 0 à 3 cas sur les six derniers mois. Comme le montre le graphique 23, 12 personnes sur 32 ayant rencontré de 0 à 3 cas de maladie de Lyme, connaissent la taille d'un érythème, ce qui est également observable chez 3 pharmaciens sur 11 ayant rencontré plus de 3 cas.



Graphique 23: Nombre de cas de maladie de Lyme rencontré sur les 6 derniers mois en fonction des réponses à la taille de l'érythème migrant.

II.2.4. Discussion

Le questionnaire montre que les pharmaciens ayant répondu ont de bonnes connaissances sur la maladie de Lyme, mais ont également des lacunes. Ils remplissent, à priori, bien leur rôle sur la prévention, même si leurs réponses ne sont pas toujours complètes. Comme nous l'avons vu, ils mentionnent presque tous l'utilisation du tire tique, mais ils ne parlent pas forcément de désinfecter et de surveiller la zone après le retrait. Il en est de même sur la prévention des piqûres de tiques, des oublis de leur part sont possibles.

Les pharmaciens ayant des savoirs précis sur le vecteur ne sont pas forcément plus au point sur les tests et la voie de transmission. De même, le fait de connaître le temps de transmission n'est pas un gage de connaissances sur les symptômes. L'érythème migrant est le symptôme connu par tous, ce qui n'est pas le cas de la fréquence des signes des autres phases. De plus, la maladie de Lyme est souvent associée à des signes peu spécifiques. L'érythème migrant peut-être reconnu en photo mais, à contrario, peu connaissent ses caractéristiques. Pour le diagnostic, le fait de connaître les tests ne garantit pas la maîtrise d'une bonne indication ou interprétation de ces derniers.

Nous remarquons que si les connaissances les plus spécifiques ne sont pas forcément connues, les pharmaciens sont capables de donner des conseils de prévention.

Ce questionnaire met en avant le besoin d'une formation sur la voie et le délai de transmission du pathogène après une fixation, la taille et le délai d'apparition d'un érythème mais aussi sur les sérologies, leurs interprétations et indications auprès des pharmaciens. Un point sur le non-retrait de la tête, question fréquente, est nécessaire. Il peut être bien de rappeler l'ensemble des conseils de prévention afin que leurs réponses soient les plus complètes possibles.

Un autre point positif se dégage de cette enquête : la plupart des pharmaciens souhaitent se former. La majorité veut un rappel général ou des cas cliniques. Dans le cadre de ma thèse, j'ai pris la décision de faire un dépliant avec des cas pratiques (cf. partie III), sachant que des conférences sur le sujet existent déjà et que ce support était une des possibilités d'option de document facilement accessible souhaité par les pharmaciens. Il me semblait important qu'il soit réalisé à partir de cas pratiques, car il se rapproche ainsi au plus près du quotidien de la profession. Il rappelle les points de prévention principaux afin que le conseil du pharmacien soit le plus complet possible. Il reprend aussi certaines notions sur les tests mais des formations plus spécifiques seraient nécessaires.

II.3. Critiques et améliorations

Une enquête sur une plus longue période, aurait permis d'avoir des résultats plus précis sur la connaissance actuelle des pharmaciens sur la maladie de Lyme. Dans ce cas, elle aurait été découpée en deux étapes. La première enquête aurait été créée essentiellement avec des questions ouvertes. Il s'agit d'une enquête qualitative exploratoire. Cette dernière aurait entraîné une seconde enquête, quantitative, avec une majorité de questions fermées, qui aurait permis de réaliser une analyse plus représentative.

Le fait que l'enquête soit en ligne ne permet pas un recueil optimal des réponses. Il aurait été intéressant de se déplacer dans chaque officine pour inciter la participation au questionnaire. Mais c'est une méthode chronophage, qui aurait cependant permis d'obtenir plus de réponses et donc une meilleure vision des connaissances.

Environ un tiers des pharmaciens ont répondu au questionnaire en ligne (en se basant sur les 152 pharmaciens ayant reçu le mail). Un certain nombre n'a pas donné de réponse. Nous pouvons émettre des hypothèses sur les causes de l'absence celles-ci :

- Un manque d'intérêt vis-à-vis du sujet ou de temps à consacrer à une nouvelle enquête.
- La longueur du questionnaire
- Le fait de ne pas se sentir concerné par le sujet
- Un manque de connaissances sur le sujet ou d'aide pour certaines questions plus complexes

D'autres hypothèses sur l'absence de réponses ou la qualité des réponses pourraient être émises et mèneraient à des améliorations du questionnaire à réaliser :

- Une question sur l'âge des personnes aurait permis de savoir si les jeunes pharmaciens ont plus répondu par rapport aux plus âgés. De ce fait, nous aurions pu nous demander si l'absence de réponses, est due à l'âge, notamment, en émettant des hypothèses sur un usage plus aisé de l'informatique, selon les classes d'âges. Nous aurions pu émettre aussi des hypothèses sur les différences de formations

/connaissances entre deux générations : est ce que les plus âgées connaissent mieux la pathologie du fait de leur expérience ou inversement ?

- Une question sur le type d'officine (rurale ou citadine), aurait permis de voir si les pharmaciens ruraux ou citadins ont plus ou moins répondu et ont donc en somme plus d'intérêt et d'expérience pour la pathologie. Nous pouvons donc nous poser la question : Est- ce que les pharmaciens citadins, sans doute moins confrontés à la pathologie, ont porté moins d'attention au questionnaire ? De même, est ce que l'une ou l'autre des catégories connaît mieux la pathologie ? Cela aurait permis de savoir quel type de pharmacie était le plus confronté à la maladie de Lyme.
- Une question sur le nombre d'employés, aurait servi à déduire l'activité de la pharmacie et donc de voir si les grandes officines ont plus de cas de maladie de Lyme. Cela aurait permis de savoir si la confrontation à des cas réels avait un impact sur le nombre de réponses et sur la qualité de ces dernières.
- Le questionnaire a été envoyé sur la boîte mail d'un pharmacien mais il a pu être rempli par d'autres personnes de la pharmacie. Le fait de demander la fonction du participant aurait aussi permis d'émettre d'autres hypothèses, notamment sur la différence de connaissances entre un pharmacien, un préparateur et un étudiant ou encore la différence d'intérêt pour la pathologie parmi ces derniers.

III. Prévention et rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle majeur dans la prévention, nous allons donc nous intéresser aux messages qu'il peut faire passer à ses patients pour qu'ils évitent les piqûres de tiques et de ce fait la maladie de Lyme. Mais aussi à tous les conseils nécessaires pour le retrait, la surveillance et le traitement.

III.1. Prévention des piqûres de tiques

III.1.1. Prévention primaire

La prévention primaire se définit comme étant des stratégies pour éviter le contact entre la tique et l'homme.

III.1.1.1. L'information

L'information des populations exposées et des professionnels de santé est essentielle. Le plan national de prévention et de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques de 2016, le souligne. Il veut créer des panneaux d'informations à l'entrée des chemins pour les promeneurs ainsi que des formations pour les professionnels dans les ARS (Agence régionale santé). Ces derniers, dont le pharmacien, doivent donner les bons messages. Il sera en première ligne pour répondre aux questions des patients et doit avoir la bonne attitude au comptoir. Il doit pouvoir identifier une tique, connaître les signes spécifiques de la maladie, les stratégies thérapeutiques et de diagnostics. Il a un rôle de santé publique en véhiculant les bons messages de préventions aux patients. Ces derniers doivent être éduqués à ces notions par les professionnels de santé mais aussi par les nombreux flyers qui existent. Ils sont disponibles sur le Cespharm et à commander par le pharmacien pour les mettre à disposition des personnes (Annexe 8 : Exemple d'une brochure de prévention) (12,58). Le pharmacien doit certes pouvoir reconnaître une tique mais aussi donner des informations simples aux patients pour l'identifier. En France, il sera vigilant en automne et au printemps (entre mars et novembre), qui sont des saisons propices aux piqûres d'*I. ricinus*. Ce sera la période où il pourra mettre en avant des flyers de prévention et diffuser de l'information. Selon le climat, les tiques peuvent être actives l'été surtout en altitude et l'hiver s'il est doux. Il est nécessaire de prévenir les patients qu'elles privilégient les endroits humides et sont donc surtout actives le matin et le soir avec la rosée. De plus, il faut supprimer la croyance comme quoi les tiques tombent des arbres, sautent ou volent, comme on l'a vu elles sont à l'affût. Les piqûres à la tête résultent d'une espèce de tiques *Dermacentor*. Il faut donc que les patients fassent attention lors de promenades en forêts, dans les prairies, la garrigue, surtout durant ces périodes. Le fait que les personnes connaissent leurs lieux et périodes d'activités, permet une plus grande vigilance de leurs parts. Ensuite, il faut les sensibiliser sur les maladies pouvant être transmises, notamment la maladie de Lyme. En précisant qu'elles ne peuvent la transmettre uniquement par piqûre, lorsqu'elles se nourrissent sur l'homme, qui est un hôte accidentel. Ce qui est important à faire remarquer est qu'elles ne sont pas systématiquement vectrices car il y a une certaine peur entretenue par les médias. La maladie de Lyme peut se caractériser par l'apparition d'un érythème migrant ou des syndromes pseudo grippaux ou encore des signes neurologiques et articulaires, plus ou moins à distance de la piqûre. Il sera nécessaire au comptoir, de dire au patient de les surveiller. D'autres lésions cutanées peuvent apparaître et sont aussi à faire surveiller par le patient comme une escarre noirâtre dans les 7 jours après la fixation d'une tique, avec un ganglion douloureux, un syndrome pseudo grippal,

si la piqûre est issue de *Rhipicephalus*, responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. (59,60)



Figure 18 : Stases de développement d'*Ixodes ricinus* 1.a : Larve ; 1.b : Nympe ; 1.c : Tique femelle adulte

(3)

L'information aux patients est donc primordiale afin qu'ils soient sensibilisés et qu'ils soient attentifs à ces risques.

III.1.1.2. Reconnaître les populations à risques

Les professionnels tels que les bucherons, sylviculteurs, gardes forestiers, gardes-chasse, gardes-pêche, jardiniers et éleveurs constituent la population la plus à risque aux piqûres de tiques car ils sont en contact permanent avec la nature. Ils doivent bénéficier d'une information claire, répétée et efficace. Pour cela des brochures créées par la MSA et l'INRS sont mises à dispositions. L'INRS mentionne aussi la nécessité réglementaire d'une information et d'une formation des travailleurs avant toute activité exposante. Il faut savoir que la maladie de Lyme peut être reconnue comme maladie professionnelle, selon le tableau 19 du régime général et 5 bis de la MSA (Annexe 9 : Tableau n°5 bis des maladies professionnelles). Les critères d'inclusions étant la présence des symptômes mentionnés dans le tableau et être un professionnel concerné.

L'autre catégorie de population à risque sont les amateurs d'activités en pleine nature, les promeneurs, les campeurs, les chasseurs, les ramasseurs de champignons et les jardiniers.

Ces deux types de populations doivent être identifiées et informées par le biais du pharmacien ou des autres professionnels de santé afin d'éviter les piqûres. (61–63)

III.1.1.3. Les mesures de protection

III.1.1.3.1. Les mesures de protection mécanique

La première mesure de protection est le port de vêtements longs, clairs et des chaussures fermées lors des situations à risques. Il est conseillé de rentrer le pantalon dans les chaussettes ou même de porter des guêtres et de mettre des chemises à manches longues. Cette dernière doit être rentrée dans le pantalon. Le fait qu'ils soient blancs permet un meilleur repérage des tiques. L'enfant devra porter un chapeau, pour éviter les piqûres au niveau de la tête car ils y sont très sujets, en effet, ils se trouvent parfois à la hauteur des herbes. (3)

III.1.1.3.2. Les mesures de protection chimique

Il est possible d'associer à cette protection mécanique, des mesures de protections chimiques. Les molécules utilisées dans les sprays anti-tiques perturbent leur système olfactif mais ne les tuent pas. De ce fait, elles ne se fixent pas à l'hôte étant dans l'incapacité de le détecter. Ils sont à utiliser occasionnellement car on ne sait pas la tolérance à long terme. Les femmes enceintes et les enfants de moins de 24 mois doivent privilégier la protection mécanique et éviter ces répulsifs, dont on ne connaît pas le rapport bénéfice/risque dans ces populations (3). Les molécules qui sont recommandées dans les sprays pour repousser les tiques sont :

- Le DEET (N, N-Diéthyl-3-méthylbenzamide) est la molécule de référence pour les répulsifs anti-tiques. La durée de protection varie selon les produits et leurs concentrations. En effet, plus la concentration en DEET est importante et plus la durée d'activité augmente, avec un plateau à 50%. Une concentration entre 10 et 35% serait adéquate. Il est à noter que 30% du DEET pulvérisé peut être absorbé. Cette molécule peut être responsable de signes cutanées et neurologiques, cependant c'est une des molécules sur laquelle on a la plus de recul (64). Il faut éviter de l'utiliser avant 24 mois et chez la femme enceinte, sauf dans une zone à haut risque où il y a une tolérance chez ces derniers. En revanche, il peut être utilisé chez la femme allaitante. Le DEET est déconseillé en cas d'antécédents de convulsions au vu de sa toxicité neurologique.
- L'IR3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle) est intéressant car il est moins toxique que le DEET. Selon sa concentration, il peut être utilisé dès 6 mois et chez la femme enceinte.
- Le KBR3023 ou icaridine a une efficacité proche du DEET mais un profil de tolérance moins connu. Il ne peut être utilisé chez l'enfant de moins de 24 mois mais l'utilisation est possible chez la femme enceinte selon la concentration. Une concentration de 20% est à l'origine d'une protection pendant 8 à 10h. (3,12,65)
- PMDRBO (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou (2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexanemethanol) est le principe actif de synthèse de l'eucalyptus citriodora. Cette substance est utilisable chez l'enfant de moins de 6 mois mais pas chez la femme enceinte. (3,12,65)
- L'imprégnation des vêtements par la perméthrine est possible mais la tolérance sur le long terme est non prouvée (3,12). Cependant, les études toxicologiques montrent un effet négligeable sur l'environnement et les organismes, mis à part les animaux à sang froid et les chats. L'effet de la molécule est rémanent pendant 6 semaines par pulvérisation et 6 mois par immersion. Elle est résistante au repassage et aux lavages, mais elle peut être dégradée par les rayonnements UV (5). Aux Etats-Unis, la marque insect shield® est une technologie d'imprégnation de la perméthrine aux fibres textiles. Elle est enregistrée à l'EPA et revendique une efficacité sur les tiques pendant 70 lavages. Ces types de vêtements pré-imprégnés seraient plus sûrs. Cette molécule est très efficace mais n'est pas adaptée à une application cutanée. Elle agit en bloquant les mouvements de sodium dans l'organisme. La toxicité à dose élevée se manifeste par des tremblements, la perte de coordination, l'hyperactivité et des irritations de la peau, des yeux. (5,64)

En France, uniquement 12 produits à base de DEET ont une AMM (autorisation de mise sur le marché). Les autres répulsifs présents sur le marché doivent être analysés par

l'ANSES en vue de l'obtenir, dans le cadre de l'axe 1 du plan Lyme qui a pour objectif d'améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques. De plus, les répulsifs passent dans le règlement biocides. Les produits possédant une substance approuvée dans le rapport de l'ANSES (6 actuellement dont 3 reconnues efficaces contre les tiques : DEET, IR3535 et acide laurique) devront être évalués en vue de l'obtention d'une AMM. Les répulsifs à base d'IR3535 sont en cours d'études pour l'obtenir. Cette obtention, prend en compte l'efficacité et la toxicité du produit et elle permettra d'avoir des modalités d'utilisations plus précises et plus sécuritaires. Ce rapport de l'ANSES souligne aussi l'efficacité des mélanges de molécules (66). En attendant le résultat de toutes ces études, le tableau suivant peut apporter des renseignements clairs :

Tableau 7 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères), composition, nom commercial, présentation et mode d'utilisation

(65)

Substance active et concentration	Nom commercial et présentation du produit (liste non exhaustive, donnée à titre indicatif et ne constituant pas une recommandation officielle des produits)	Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).				
		A partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET ^{2,3} (N ₁ ,N-diéthyl-m-toluamide)	20% Derm'Alpes King ® gel insectifuge	1	2	2	3	3
	30 à 50% Biovectrol® Tropic 2 ; 50% (en instruction) Bushman® répulsif (roll-on-gel, dry-gel ou atomiseur), 34%(en instruction) Care Plus® anti-insect DEET, spray 50% ; (en instruction) Care Plus® anti-insect DEET Spray 40% ; (en instruction) Derm'Alpes King ® Lotion -ou Spray- insectifuge 34%; (en instruction) Insect Ecran® zones infestées adultes (spray 50%) dispose d'une AMM Moustifluid® zones à hauts risques (spray), 30% (en instruction) Répulsif Anti-moustiques corporel Spring®, 30% ; dispose d'une AMM Ultrathon® répulsif insectes 34% (crème ou spray) (en instruction) Verotex® Antimoustique, 30% ; dispose d'une AMM			Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Posologie en fonction des préconisations du fabricant	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle. Posologie en fonction des préconisations du fabricant
IR3535 ⁴	20% Apaisyl® répulsif moustique Aptonia® spray antimoustique	1	2	2	3	3
(N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	Biovectrol ® Famille Cinq sur Cinq ® famille Flash frais anti moustique Quies® Kapo® répulsif corporel (spray) Labell ® Spray répulsif anti-moustiques Marie Rose® spray Anti-moustique 2en1 Marie Rose® spray répulsif antimoustique 8h Medicels® Spray répulsif anti-moustiques Moustifluid® lotion zone tempérée, Moustifluid® jeunes enfants, Moustifluid® lingettes, Moustikill ® spray antimoustique Moustikologue® haute tolérance (lotion), Moustirol ® antimoustiques Parazeet® Zones Tropicales Peaux Sensibles Picsol® anti-moustiques, PicSun Antimoustiques Prebutix® lait corporel répulsif Pyrel ® lotion anti-moustiques SagaCaraibes® Tropic lotion repulsive insectes piqueurs Vapo Les Botaniques® insectes (spray), Vendome® adultes (spray) Vulcano® spray anti moustiques,					
	25% Akipik® lotion anti insectes Cinq sur Cinq® zones tempérées (lotion), Cinq sur Cinq Tropic enfants (lotion) Manouka® lotion (ou roll-on) zone tropicale Moustifluid® lotion haute protection zones tropicales et à risques Prébutix® gel roll'on répulsif extrême zones tropicales, Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Steripan ® Anti-moustiques			2	3	
	30% Bouclier Insect® spray Medicels ® Spray répulsif anti-moustiques tropique Moustifluid® zone tropicale et à risque lotion haute protection, Moustifluid® kit de protection extrême Stoqiq® bouclier extrême			2	3	
	35% Cinq sur Cinq® Tropic (lotion)			2	3	
KBR3023 ⁴ (Carboxylate de Sec-butyl)	20% Apaisyl® répulsif moustiques haute protection Autan® Protection Plus lotion, Autan® active spray Centaura® (spray)			2	3	3

2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)		Doctan® classique Insect écran® familles ; Insect Free® Moskito guard® (spray) Répuls' Total® (émulsion) Skin2P Body®				
	25%	Doctan® ultra® Insect Ecran® spécial tropiques (spray) Mousticologne® special zones infestées (lotion) Moustidose® lait répulsif famille (lait) Moustikologue® protection extrême (lotion) Prebutix® lotion répulsive spécial voyageurs			2	3
PMDRBO ⁴ (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy- $\alpha,\alpha,4$ -triméthylcyclohexaneméthanol	19 à 20%	Anti-piqûre Puresentiel® (spray) Biovectrol® naturel (spray) Mousticare® spray peau, spray famille, lingettes répulsives, Orphea® antimoustique (lotion et spray) Phytosun aroms® répulsif moustiques (spray), Mosi-guard® naturel (spray et stick) Mousticare® zones infestées (spray), Spray peau Penn'ly® Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3
	25%	Mosi-guard® naturel (spray et stick) Mousticare® zones infestées (spray), Spray peau Penn'ly® Bio (dosé à 50 %)	1	2	2	3

¹ Disponible sur <http://www.medicine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

² En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

³ Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1^{er} aout 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

⁴ La substance IR3535a été autorisée au plan européen au 1^{er} novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. Les substances Icaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

III.1.1.3.3. Conseils à donner sur les répulsifs

Lorsque le pharmacien conseille un répulsif contre les tiques, ceux présentant les molécules évoquées dans le tableau sont à privilégier et notamment ceux possédant une AMM, gage d'efficacité et d'absence de toxicité. Le plus connus étant l'insect écran zones infestées®. Le choix se fait aussi selon l'âge, l'activité et les conditions d'utilisations (5). En même temps, il faut qu'il rappelle les consignes suivantes avec les conseils vestimentaires vus précédemment. Ces derniers étant indispensables, ils doivent être répétés dès qu'il y a de la prévention à faire. Dans les consignes importantes à rappeler, les répulsifs sont à appliquer sur la peau non couverte par les vêtements car sinon ils n'ont pas d'effets. De plus, il ne faut pas les appliquer en même temps qu'un écran solaire et bien respecter les recommandations d'usages : âge, intervalles d'applications. Si une crème solaire doit être appliquée, elle le sera en premier et avec au moins 20 minutes d'intervalle avec le spray. En effet, dans le cas du DEET il est absorbé six fois plus rapidement et il diminue l'efficacité de la crème solaire, s'ils sont mis ensemble. Dans tous les cas, les répulsifs ne doivent pas être utilisés sur les yeux, les muqueuses, les lésions étendues et en cas d'allergies. La femme allaitante ne doit pas en appliquer sur le mamelon et on évitera d'en mettre sur les mains de l'enfant. La fréquence d'application est fonction de la molécule, de sa concentration et de l'utilisation. Une nouvelle application est nécessaire après s'être baigné, dans la limite du nombre d'applications prévues. Enfin, lorsqu'on conseille un répulsif à base de DEET, il faudra prévenir le patient d'un risque de détérioration des tissus synthétiques et du plastique (par exemple : les lunettes, les bracelets, les montres) (64,67).

Il faut être vigilant sur l'utilisation des huiles essentielles par les patients. Le pharmacien doit leur rappeler qu'elles ne font pas parties des recommandations officielles pour la protection des piqûres de tiques car elles ont une durée d'action trop faible, inférieure à 1h. De plus, elles sont pour certaines photosensibilisantes, irritantes et carcinogènes. De même, les bracelets répulsifs, très en vogue, n'ont pas subi d'études d'efficacité, ils ne doivent pas être conseillés (3). L'ail (*Alium sativum*) est à l'étude, ce serait une alternative moins toxique et dangereuse pour se protéger des piqûres de tiques. Une étude sur l'armée suédoise a montré une diminution des piqûres de tiques par le groupe consommant de l'ail par rapport au groupe consommant un placebo. Cependant, la technique d'étude reste critiquée par certains. C'est une alternative devant être approfondie avant de pouvoir être utilisée et conseillée aux patients. (64)

En plus de tous les conseils précédents, le pharmacien peut dire aux patients de marcher sur les sentiers et non dans les herbes hautes, les broussailles, les fougères, lors des randonnées. Pour que les activités humaines dans la nature puissent avoir lieu sans stress, il est capital de diffuser une information et les conseils de protection qui favoriseront une vigilance et diminueront les risques de piqûres. Par exemple, il faut que les patients connaissent les périodes d'activités des tiques, les lieux propices à leurs développements et les moyens de protections. La prévention est donc essentielle pour limiter l'augmentation des personnes atteintes par la maladie de Lyme.

III.1.1.4. La vaccination

Actuellement, aucun vaccin n'est disponible pour la borréliose de Lyme. En 1998, il y a eu un essai aux Etats-Unis avec le vaccin LYMErix®, recombinant, contenant la protéine OspA. Cependant, il possédait une trop faible efficacité, uniquement sur la souche de *Borrelia* américaine, par rapport aux effets indésirables à type d'arthrite, il a donc été supprimé en 2002. Le seul vaccin humain existant contre un pathogène transmis par la tique, est celui de l'encéphalite à tique (Ticovac®). Il est indiqué en milieu rural ou boisé en automne et au printemps dans les zones à haut risque (12). Cependant, il y a des études sur les vaccins contre les maladies transmises par les tiques qui sont réalisées, elles sont orientées vers les protéines intervenants dans la biologie des tiques ou les protéines salivaires et les protéines des pathogènes. Actuellement, un seul vaccin contre la maladie de Lyme est à l'essai, VLA15®, de la société Valneva. Il est multivalent avec des sous unités protéiques de type OspA. Il se trouve en phase 2 de développement clinique, il a passé avec succès la phase 1, évaluant l'innocuité du vaccin. Durant celle-ci, il a montré une bonne immunogénicité et une efficacité contre la majorité des souches de *Borrelia*. Nous pouvons noter que l'immunogénicité était meilleure avec les vaccins testés contenant un adjuvant. Les résultats de la phase 2, qui est randomisée, contre placebo et réalisée en différents sites aux Etats-Unis et en Europe sont quant à eux attendus en 2020. Ce qui permettra de savoir le dosage, sachant que ce dernier a déjà été plus ou moins déterminé et le schéma d'administration adéquat, avant d'évaluer l'efficacité. (5,68)

III.1.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire est définie comme la recherche et le retrait de la tique le plus rapidement possible.

III.1.2.1. L'inspection

Dès le retour d'une balade ou d'une activité à risque de piqûres de tiques, les personnes doivent s'inspecter seules avec une glace ou avec l'aide d'une tierce personne, afin que tout le corps soit vérifié. Cette étape est indispensable car aucune méthode ne protège totalement d'une piqûre. Il faut principalement insister sur les zones chaudes et humides : espace poplité, pli de l'aîne, pli axillaire, pli du coude, ombilic, cuir chevelu, oreilles et organes génitaux. Il est également recommandé de vérifier le lendemain, il peut être omis une tique de 1 à 3 mm, dans ce cas, elle aura grossi et sera plus simple à mettre en évidence. De même, le fait de toucher les endroits probables des piqûres permet de repérer les tiques plus simplement et plus rapidement. En effet, leurs piqûres sont indolores avec un effet anesthésiant et anti-inflammatoire. Il est important d'éduquer les enfants à ces gestes, en leur montrant comment il faut faire. Plus une tique est repérée rapidement, moins elle aura le temps de véhiculer la bactérie, d'où l'importance de s'inspecter dans les plus brefs délais. Le

pharmacien doit répéter ce message de prévention à ses patients. Enfin, les habits après une balade seront lavés à 60°C, afin d'éliminer toutes tiques présentes. (3,59)

III.1.2.2. L'extraction d'une tique

L'extraction doit avoir lieu le plus rapidement possible. Les virus peuvent être transmis rapidement et les bactéries ou parasites au bout d'environ 24 heures. Elle se fait de préférence avec un tire-tic®. Il ne faut surtout pas les enlever avec de l'huile ou quelconques liquides, comme certains le pensent. Les restes d'éther ne doivent plus être réservés à cet usage, bien qu'il ait été la référence pendant longtemps. En effet, ces méthodes engendreraient une régurgitation des bactéries (3). Le tire-tic® doit être placé sous la tique au plus près de la peau et tourné dans n'importe quel sens, jusqu'à ce qu'elle se décroche. Le mouvement doit être une rotation, traction, de manière perpendiculaire à la peau, afin d'enlever l'ensemble. Ce dernier est vendu en pharmacie en paquet de deux tailles différentes. Le plus petit est réservé aux nymphes et le plus grand pour les adultes. En cas d'impossibilité d'avoir rapidement un tire-tic®, une pince à bouts fins peut être une alternative car le but est de l'enlever rapidement. Dans ce cas, il faut bien la saisir à la base, en évitant d'appuyer sur son corps, ce qui pourrait la faire régurgiter. (61,69)

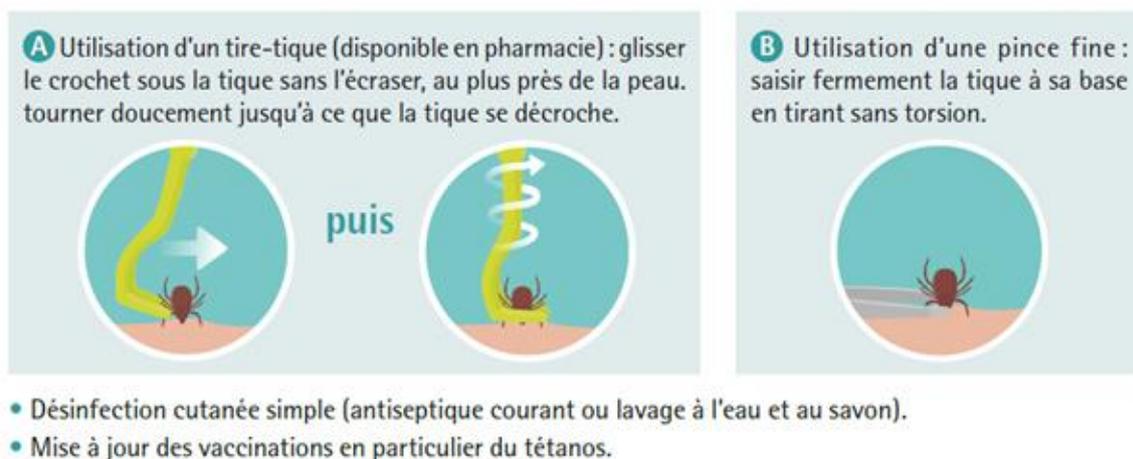


Figure 19 : Comment retirer une tique ?

Figure A : Utilisation d'un tire-tique / Figure B : Utilisation d'une pince

(61)

Ensuite, il faut conseiller de désinfecter la zone, en précisant que cette étape a lieu uniquement après le retrait, pour éviter toutes régurgitations par la tique. Les produits à conseiller peuvent être la chlorhexidine, l'hexamidine. De même que pour le retrait, en l'absence d'antiseptique il faut réaliser la désinfection à l'eau et au savon. Le pharmacien devra aussi demander si le patient est à jour dans son vaccin contre le tétanos, si besoin il devra être refait. (61,69)

Lors de l'extraction, si la tête reste ce n'est pas grave, car les glandes salivaires qui contiennent les pathogènes sont dans le corps. Dans ce cas, le pharmacien doit rassurer le patient, il n'a pas plus de risque qu'une autre personne d'avoir la maladie de Lyme, puisque les glandes salivaires sont absentes. Cependant, il faut prévenir de la possibilité d'apparition d'un granulome qui va se résorber. Dans tous les cas, on déconseille de l'enlever soi-même car il y a un risque d'effraction des staphylocoques de la peau, ce qui peut être grave (36). Une fois retirée, la tique sera jetée dans la poubelle ou envoyée au projet CiTique.

III.1.2.3. La surveillance post-piqûre

Au-delà des conseils de retrait d'une tique, lors de la présence de celle-ci sur un patient ou d'un conseil à une personne pratiquant des activités à risques, le pharmacien doit parler de la surveillance après la piqûre. Il doit dire aux patients de noter le lieu et la date de celle-ci, afin de surveiller la zone pendant 4 semaines. Au départ, il peut y avoir une réaction inflammatoire inférieure à 5 cm, qui disparaît en 48 à 72 heures, qui ne s'étend pas, il ne faut donc pas la confondre avec un érythème migrant. Ce dernier, mesure plus de 5 cm et s'étend en cercle concentrique avec un bord plus rouge et il apparaît dans les 3 à 30 jours, comme nous l'avons vu précédemment. Le risque de développer une borréliose de Lyme après une piqûre est inférieur à 5%, après une fixation longue, c'est pourquoi il faut bien faire la distinction entre les deux types de lésions et faire en sorte que le patient ne s'alarme pas en cas d'une réaction inflammatoire. Il faut aussi surveiller les signes généraux douleurs, fatigue, fièvre et plus spécifiques signes articulaires et neurologiques (fourmillements, paralysie). (3,4,59)

Pour une meilleure surveillance, l'application Signalement Tique est intéressante. En effet, c'est une application gratuite pour smartphone qui permet au patient d'indiquer la date, le lieu et les conditions écologiques d'une piqûre. A partir de là, elle va donner des rappels de surveillance, pendant 6 semaines (érythème migrants, présence de signes articulaires, de fourmillements) et conseiller de consulter si besoin. Elle crée en parallèle un carnet de piqûres, qui peut être consulté à tout moment, si des signes sont suspects. Ce qui peut aider au diagnostic qui se base sur la notion d'une piqûre de tique. De plus, elle donne des informations de prévention très intéressantes et renseigne sur la procédure à suivre en cas de contact avec ces dernières. Elle est destinée à tout public et permet de consulter la carte des piqûres en temps réel. Cette application est vouée à aider le patient mais aussi la science. Le fait de signaler permet aussi à la personne d'envoyer la tique afin qu'elle soit analysée. Le but étant une meilleure connaissance de ces dernières, car plus de 10 types de pathogènes et leurs espèces sont recherchés. Pour cela, le patient, après avoir déclaré sa piqûre, colle la tique avec un adhésif sur un papier et note le numéro de déclaration. Puis, il faut l'envoyer à l'adresse suivante : projet CITIQUE, laboratoire tous chercheurs, centre INRA Tous Chercheurs, 54280 Champenoux. Les résultats de cette analyse ne seront pas connus par le patient. Ces tests rassurent ou inquiètent de façon non justifiée, c'est pourquoi l'application ne donne pas individuellement les résultats. (59)

III.1.2.4. Les messages importants de prévention secondaire

Les professionnels de santé doivent faire passer de bonnes informations à la suite d'une piqûre de tique car souvent les patients croient à tort à des idées infondées scientifiquement. Ceci est dû à la peur de cette maladie véhiculée par l'importante médiatisation. Les messages importants à faire passer sont les suivants :

- Rappeler qu'il ne sert à rien de faire un sérodiagnostic ou un auto-test (My Test Lyme® par exemple) juste après la piqûre car comme on l'a vu les anticorps apparaissent plus tardivement, or les tests se basent sur la recherche de ces derniers. (3)
- Prévenir les patients que les nombreux kits vendus sur internet, pour vérifier si la bactérie *Borrelia* est présente dans la tique enlevée, ne sont pas intéressants. Une étude néerlandaise sur 2000 personnes, montre que la probabilité d'être infecté lorsque la tique est infectée est de 6,3%. Cette probabilité diminue plus la tique est enlevée rapidement. De même, si on est piqué par une tique détectée comme non porteuse de la bactérie, la probabilité d'être indemne de la maladie est de 1,5%.

Plusieurs études vont dans ce sens et ceci s'explique par le fait que l'on peut être piqué par plusieurs tiques et faire analyser la mauvaise. De plus, elles présentent d'autres bactéries, virus, parasites qui peuvent engendrer des pathologies qu'il faut surveiller. Si le test est positif, les personnes vont vouloir se prémunir par une cure d'antibiotique qui serait inutile et donc dangereuse dans 90% cas. En effet, elle peut engendrer des résistances, des modifications de la flore. D'autant plus, que certaines personnes vont résister génétiquement ou faire avorter l'infection. Ces tests rassurent ou inquiètent de manière non justifiée, c'est aussi pour cela, que lors de l'envoi d'une tique au projet CiTique, le patient ne reçoit pas les résultats. (70)

- Informer les patients souhaitant un antibiotique, que les antibioprophyaxies post-piqûre ne sont pas recommandées. En effet, le bénéfice est faible et il y a des effets indésirables. Une étude américaine, randomisée, a comparé la prise de doxycycline 200 mg, 72 heures après une piqûre d'*I. scapularis*, à la prise d'un placebo. Le but était d'éviter l'apparition d'un érythème migrant dans les 6 semaines de suivi mais elle ne répertorie pas de données sur les signes neurologiques ou articulaires pouvant survenir. Les résultats montrent que le groupe prenant de la doxycycline 200 mg avait un risque de 0,4% de développer un érythème et celui qui prenait le placebo un risque de 3,2%. L'étude prouve bien le faible intérêt d'une antibioprophyaxie, sachant que le groupe prenant des antibiotiques avaient des effets indésirables. (71)
- Surveiller la zone reste le conseil principal à dire aux patients et consulter en cas d'apparition d'un érythème ou de signes généraux.

Il faut aussi spécifier que l'enfant doit bénéficier des mêmes recommandations, tant que les signes de la maladie ne sont pas présents. Aucun risque supplémentaire n'a été démontré chez la femme enceinte, l'enfant de moins de 8 ans et chez le patient immunodéprimé, qui a cependant plus de risques de développer une maladie vectorielle à tique. (4)

III.1.3. Les mesures de prévention collective

Elles reposent sur le contrôle des écosystèmes des tiques, dans lesquels l'homme est un hôte accidentel par ses activités.

III.1.3.1. Les mesures de prévention dans les jardins et espaces verts

De nombreux conseils sur l'aménagement et l'entretien des jardins et espaces verts, peuvent être donnés, pour limiter le contact avec les tiques. En Europe de l'Ouest, 30 à 50% des piqûres ont lieu dans les jardins et les parcs municipaux. Ce chiffre est confirmé par les données de l'application signalement tique, 30% des piqûres ont été déclarées dans les jardins depuis 2016. Par exemple, il faut conseiller de couper l'herbe autour des habitations et dans les espaces verts, de tailler les arbres et les arbustes, de limiter la litière. Ce qui a pour but de diminuer l'humidité favorable aux tiques, nous devons donc dire aux patients possédant un jardin de supprimer la plupart des lieux humides. De ce fait, il faut inciter les personnes à élaguer les arbres, à couper la végétation, à enlever les tas de feuilles, à sceller les pierres des allées, des murs, à composter les déchets et ou à les brûler. Le fait d'enlever le bois mort est aussi important pour éviter aux rongeurs d'y vivre et d'être des réservoirs à tiques et à pathogènes. Il faudrait aussi éviter de nourrir les oiseaux, sauf l'hiver, pour ne pas attirer les rongeurs dans les jardins. Sur l'aménagement à proprement parler, si le parc ou le jardin est proche d'une forêt, la séparer par une bande d'un mètre de plantes sur du paillis sec ou gravier.

Ce revêtement est aussi intéressant sur les aires de jeux et les zones de repas. Un autre des moyens de diminuer la présence de tiques est d'implanter des poulaillers. Par contre, on déconseillera l'utilisation de pesticides, qui ont certes un impact positif sur les tiques mais surtout un impact dangereux sur les enfants, la faune, la flore et les animaux domestiques. Tous ces conseils, par exemple, peuvent être donnés par le pharmacien lorsqu'un patient qui jardine lui dit être souvent piqué par des tiques. (5,70,72)

III.1.3.2. Les mesures de prévention dans les espaces naturels

Les espaces naturels comme les forêts, les lacs, sont fréquentés par l'homme pour ses activités, dans ces lieux également des mesures de prévention peuvent être préconisées. L'entretien de ces espaces est l'un des facteurs pouvant limiter le contact avec ces parasites. Ensuite, le projet de signaler à l'entrée des forêts le risque de rencontre avec les tiques, peut être intéressant, pour attirer la vigilance des promeneurs. Il faut également contrôler la population des cervidés, même s'ils ne sont pas des hôtes dits compétents. En effet, s'ils sont moins nombreux, il y aura moins de tiques car elles ne pourront pas finir leur repas et donc leur cycle. Il peut être intéressant, hormis la chasse, de construire des clôtures pour éviter leurs passages dans les zones d'activités humaines et donc la présence de tiques dans ces milieux (3). Pour les petits mammifères (rongeurs, mulots), qui sont des hôtes compétents, en plus de limiter le bois mort, il faudrait aussi mettre des pièges les déparasitant. Au New Jersey, cette technique a fait chuter de 90% la population et les infections à tiques. En France, le but étant de préserver les écosystèmes, la pulvérisation des acaricides, n'est donc pas recommandée. On ne sait d'ailleurs pas quel impact aurait une éradication des tiques (36). Une autre option serait de tuer les tiques sur l'hôte sauvage traité par un acaricide. Par exemple, aux Etats-Unis, un essai avec un bac contenant du maïs à l'intérieur et deux rouleaux sur le côté appliquant 2% d'amitrazé ou 10% de perméthrine, sur le cerf de Virginie, a permis un bon contrôle de la population de tiques. Cependant, la technique est onéreuse. La lutte biologique avec des guêpes parasitoïdes des tiques du genre *Ixodiphagus*, des nématodes, des champignons a été testée en laboratoire avec succès, mais il manque les études sur le terrain pour en retirer une possible utilisation. (5)

III.1.3.3. Les mesures de prévention envers les animaux de compagnies

Un conseil spécifique peut être donné aux détenteurs d'animaux domestiques. En effet, les tiques qui sont perdues par ces derniers peuvent être transmises à l'homme. Ce sont donc des véhicules de la borréliose. Après les ballades, il faut inspecter son animal, retirer les tiques si besoin et si possible, en amont, le traiter par des produits vétérinaires adaptés. Les molécules conseillées étant les dérivés de l'ivermectine, la perméthrine sauf chez le chat, l'imidaclopride et le fipronil. Ils peuvent être déclinés sous différentes formes (spot-on, collier, poudre, comprimés...). Cependant, on notera que les tiques qui sont fixées ne changeront pas d'hôtes et ne se fixeront donc pas sur l'homme. (3,5,59)

III.1.4. Les mesures de prévention à l'étranger

L'ILADS, aux Etats-Unis, est la société qui va à l'encontre des recommandations officielles. Elle a des mesures de prévention proche de celles de la France. En effet, elle recommande d'éviter les lieux avec un nombre de tiques important, de porter des vêtements clairs et longs. La protection chimique qu'elle conseille repose sur l'imprégnation des vêtements par la perméthrine et les sprays aux DEET, à l'IR3535, à l'huile d'eucalyptus citronné. Après une balade, en plus de l'inspection, elle préconise le passage des vêtements

au sèche-linge pendant 6 minutes s'ils sont secs ou 1 heure s'ils sont humides. Le retrait doit se faire également le plus rapidement possible mais contrairement à la France avec une pince à bouts fins ou un outil spécifique, en tirant à 90 degrés. Elle est pour la prophylaxie post-piqûre de tiques mais elle est en désaccord avec la prise unique de doxycycline 200 mg car l'étude ne repose que sur un seul essai humain et chez l'animal l'efficacité est inférieure à 50%. Ils stipulent donc, dans le cas d'une morsure avec signe de gorgement, la prise de 20 jours d'antibiotique, le plus rapidement possible car l'efficacité diminue au bout de 48 heures. (73)

L'IDSA ou le CDC recommandent également les mêmes mesures de protection qu'en France. Elle suggère avec le CDC l'utilisation de la perméthrine à 0,5% pour traiter les habits et les molécules enregistrées à l'EPA pour la protection chimique : le DEET, la picaridine, l'IR3535, l'huile d'eucalyptus citronné, la 2-undécanone. De même, seuls les répulsifs naturels enregistrés par l'EPA devraient être utilisés, c'est-à-dire ceux contenant *Metarhizium brunneum / anisopliae* et le 2-undécanone issu de *Lycopersicon hirsutum*. Comme l'ILADS, ils recommandent le sèche-linge pour éliminer les tiques après une ballade sur les vêtements, ce qui n'est pas une méthode de prévention retrouvée en France. Ils ont plus de recommandations vis-à-vis de l'aménagement du jardin, avec même des consignes de pulvérisation d'acaricides, non suggérée en France. De même, pour le retrait, ils préconisent l'utilisation d'une pince fine avec une traction vers le haut et non pas une rotation avec un tire-tic® comme en France. L'antibioprophylaxie que le CDC ou l'ILADS recommande est une dose unique de doxycycline. Cependant, elle ne doit avoir lieu que dans les conditions suivantes : la piqûre a eu lieu dans un état à haut risque de maladie de Lyme avec plus de 20% de tiques infectées, elle est restée fixée plus de 36h, ce qui est estimé selon son état de gorgement et si l'instauration peut se faire dans les 72h après la piqûre. De même que les autres pays, elles ne recommandent pas l'analyse des tiques après une piqûre pour les mêmes raisons. (55,74)

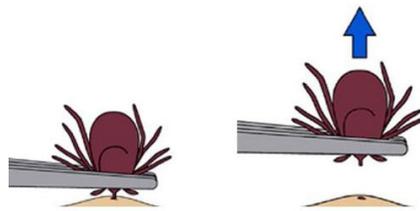


Figure 20 : Retrait d'une tique selon les recommandations officielles des Etats-Unis

(75)



Figure 21 : Exemple d'aménagement d'un jardin émis par le CDC

(74)

En Allemagne, les recommandations sont sensiblement identiques à celles de la France, en termes de prévention des piqûres de tiques. Les molécules des répulsifs conseillées sont le DETT et l'icaridine. En revanche, l'institut Robert Koch, recommande un retrait soit avec une pince à épiler soit avec des instruments commerciaux : cartes à tiques, boucles à tiques nymphia® approuvées par cet institut. Ils disent plutôt les tirer par un mouvement soigneux, en rappelant de ne pas serrer le corps. Si la personne n'a pas ces instruments, un fil autour de la tique peut être utilisé ou ses ongles, selon leurs recommandations. Cependant, ils déconseillent l'utilisation de tous produits tel que la colle, les vernis comme tous les pays vus jusqu'ici. A l'identique des recommandations françaises, une antibiothérapie préventive n'est pas souhaitée. (76–78)

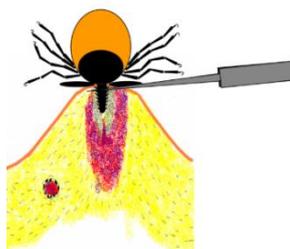


Figure 22 : Schéma de retrait d'une tique dans une brochure Allemande
Un mouvement de va-et-vient en agitant doucement peut faciliter le retrait.

(76)



Figure 23 : Outil nymphia

(79)

Les différents pays étudiés arborent des techniques de décrochement des tiques opposées. Les études sur le retrait sont de faible qualité. Une méta-analyse les a regroupées et aurait trouvé un léger avantage à la traction par des dispositifs de retraits commerciaux ou des pinces. Cependant, il faudrait des études plus rigoureuses pour réaliser de vraies recommandations (80). Certaines études, pencheraient plus pour l'utilisation d'une pince avec un mouvement de traction plus qu'un tire-tic®. En effet, ce dernier laisserait plus les parties buccales (81,82). D'autres préconisent le fait de tourner (83). Cependant, toutes s'accordent sur le fait qu'il ne faut pas appliquer de liquides sur la tique pour l'enlever, au risque de la faire régurgiter. L'UFC que choisir pointe cette différence de retrait entre la France et les Etats-Unis en disant que dans l'un on utilise un tire-tic® et dans l'autre une pince d'où un geste différent.

III.2. Les conseils du pharmacien

III.2.1. Les conseils sur l'antibiothérapie

Un des principaux rôles du pharmacien lors de la délivrance de médicaments est le conseil. Il en est de même face à un traitement pour la maladie de Lyme. La molécule la plus fréquemment rencontrée dans cette pathologie sera la doxycycline. Cette dernière, doit faire l'objet de conseils, à cause des nombreux effets indésirables qu'elle peut provoquer. En effet, cette molécule est photosensibilisante, durant le traitement le patient évitera l'exposition au soleil ou devra porter une protection 50+. De même, il faut conseiller de la prendre avec un grand verre d'eau et d'éviter de se coucher dans les 30 minutes pour limiter les ulcérations œsophagiennes. Les troubles digestifs sont diminués par la prise pendant un repas. Il faut aussi dire que les topiques gastros intestinaux, le fer et les sels de zinc sont à prendre à deux heures de distance. Les deux autres molécules qui peuvent être fréquemment rencontrées sont l'amoxicilline et l'azithromycine. L'amoxicilline pouvant entraîner des troubles digestifs, le pharmacien doit conseiller la prise durant un repas. Au contraire, l'azithromycine peut être prise à distance du repas ou pendant. Chez l'enfant lors de l'administration de cette molécule en sirop, la dose poids de 25kg est le maximum, quel que soit son poids. Ce qui sera à bien préciser aux parents. Les céphalosporines sont aussi utilisables, et la molécule sur laquelle nous pouvons donner des conseils de prises est la céfuroxime. Cette dernière est à prendre 15 à 30 minutes après le repas. (84)

Lors des premiers jours du traitement antibiotique, peut survenir une augmentation des symptômes, qui sont résolutifs, c'est ce que l'on appelle la réaction de Jarisch-Herxheimer. Dans ce cas, il faut rassurer le patient et lui dire de ne surtout pas interrompre la prise d'antibiotiques. De même, ils ne devront pas les arrêter même si tout semble aller mieux. Un érythème migrant peut persister plusieurs semaines après l'arrêt des antibiotiques mais ne nécessite pas une prolongation de ces derniers, tout comme les signes généraux (12). De plus, comme le souhaite les nouvelles recommandations, les professionnels de santé doivent écouter et ne doivent pas ignorer les symptômes des patients, afin qu'ils se sentent compris et aidés. Les symptômes qui persistent doivent être pris en compte comme des troubles symptomatiques somatiques, un syndrome de détresse corporelle ou des symptômes somatiques persistants mais pas forcément en lien avec la maladie de Lyme. Cependant, il faut les soulager et essayer de mettre en avant la cause. (43)

III.2.2. Peut-on conseiller les probiotiques

Plusieurs études ont montré que les antibiotiques à large spectre réduisent la diversité du microbiote intestinal. L'OMS définit les probiotiques comme des micro-organismes vivants

qui exercent un effet bénéfique. Ils apportent les bactéries qui manquent, ils stimulent les symbiotiques et ils repoussent les opportunistes. Pour les enfants, la prise de probiotiques en prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques, fait partie des recommandations de la société européenne de gastroentérologie pédiatrique. Les études sont moins probantes chez l'adulte. L'intérêt des probiotiques, dans cette population, a été évalué par une méta analyse en 2012, cette étude montre une diminution des diarrhées dans 53% des cas par rapport au placebo. Les probiotiques s'ils sont conseillés doivent l'être dès le début du traitement et au moins deux semaines après. Il est important de conseiller leurs prises à 2h de distances des antibiotiques. Les plus étudiés, les Lactobacilles (Lactibiane®, Probiolog®) et *S. boulardii* (Ultralevure®) peuvent être prescrits ou conseillés. L'Ultralevure® a été étudiée et a fortement prouvé son efficacité pour diminuer les diarrhées sous antibiotiques, les infections à *C. difficile*. L'usage des probiotiques présente peu d'effets indésirables donc ils peuvent être conseillés. Même si une étude israélienne récente publiée dans Cell montre un ralentissement de la récupération de la flore d'origine sous probiotiques, après un traitement antibiotique. Elle reste critiquable car les souches de probiotiques choisies ne sont pas les plus étudiées. (85,86)

Il faut savoir que certains protocoles de traitements de la maladie de Lyme, notamment ceux du Dr Horowitz membre de l'ILADS et à l'origine du syndrome infectieux multisystémique¹⁰, sont basés sur les probiotiques.

III.2.3. Peut-on conseiller les huiles essentielles

Les huiles essentielles comme répulsifs ne sont pas à conseiller en raison de leur durée d'action et de leur possible effet photosensibilisant. Cependant, certaines études sont réalisées sur leurs capacités répulsives, pour un jour peut-être aboutir à des recommandations officielles. Une étude a comparé la pulvérisation d'un mélange IC2 à base de 10% d'huile essentielle de romarin, de 2% d'huile essentielle de menthe poivrée, de la gaulthérie et vanilline à la bifenthrine et à l'eau, sur des grilles infestées par *I. scapularis* en juillet sur les nymphes et en octobre sur les adultes. Il n'a été observé que peu de tiques en octobre et avril suivants, après la pulvérisation du mélange IC2, ces résultats sont identiques pour la pulvérisation d'octobre. Au contraire, aucune tique n'est observée en avril et octobre avec la bifenthrine. L'IC2 semble un produit presque aussi efficace qu'un produit chimique mais des études complémentaires sont à réaliser. Les huiles essentielles pourraient être des alternatives. (87)

Au vu des résistances croissantes de certaines bactéries aux antibiotiques, il y a des études qui se penchent sur la possible utilisation des huiles essentielles en traitement de la maladie de Lyme. En effet, ces dernières sont réputées pour leur effet antibactérien. L'huile essentielle de *Cistus creticus* à une concentration de 0,2%, a entraîné la stagnation d'une culture de *B. burgdorferi sensu stricto*. D'après l'étude, ce serait les diterpènes et notamment ceux de types labdanes avec le carvacrol, retrouvé également dans l'origan, qui auraient une activité antimicrobienne, ce qui reste encore à étudier (88). Une autre étude montre que l'huile essentielle d'origan, d'écorce de cannelle et de clou de girofle ont une forte activité sur les phases stationnaires de croissance de *Borrelia*. L'origan à carvacrol s'est détaché des autres, notamment par sa capacité à détruire les biofilms. Mais d'autres études sont nécessaires pour prouver cet effet des huiles essentielles sur la bactérie. L'utilisation des huiles essentielles

¹⁰ Le syndrome multisystémique infectieux est pour le Dr Horowitz, la forme chronique de la maladie de Lyme. Il regroupe 16 pathologies concomitantes à la maladie de Lyme, qui participent aux symptômes persistants, tout comme les carences nutritives, les intoxications par les métaux.

dans la maladie de Lyme est une perspective prometteuse mais il faut évaluer leurs effets *in vivo* pour savoir leurs dosages, leurs modalités d'utilisations (89).

Actuellement, nous pouvons conseiller les huiles essentielles, uniquement en complément du traitement antibiotique. Elles ne peuvent les remplacer, pour l'instant, dans le traitement de la maladie de Lyme. De ce fait, nous devons dissuader les personnes de se soigner uniquement par cette méthode. Cependant, nous pouvons leur donner des conseils complémentaires à leur traitement antibiotique. Le Docteur Françoise Couic Marinier suggère la prise de capsules aux huiles essentielles, ayant des propriétés antibactériennes. Les Gouttes aux essences de chez Naturactive®, les capsules Force du Comptoir Aroma®, les Oléo caps 2 de Pranarom® et les AromaDoses nez et gorge de chez Phytosun Aroms®, peuvent être associés au traitement antibiotique. La posologie à indiquer est de deux capsules matin, midi et soir pendant 15 à 21 jours. En complément, il peut être judicieux de prendre de l'extrait de pépins de pamplemousse, à raison de 15 gouttes matin, midi et soir en même temps que les capsules. Elle augmente les fonctions immunitaires. Cependant, il ne faut pas conseiller ce protocole chez la femme enceinte, allaitante, l'enfant, les personnes épileptiques et asthmatiques. L'extrait de pépin de pamplemousse est en plus déconseillé en cas de prise de statines, d'antiviraux ou d'immunosuppresseurs. Il est aussi possible pour les personnes qui le souhaitent, de réaliser son mélange à activité antibactérien soit même : 1 goutte d'huile essentielle de thym à thymol associée à 1 goutte d'huile essentielle d'origan compact et 2 gouttes d'huile essentielle de citron sur un support neutre, matin, midi et soir, toujours en association à l'extrait de pépins de pamplemousse. L'essentiel est de faire comprendre que cela ne traite pas mais que cela peut aider car toutes ces huiles essentielles ont un effet antibactérien et immunostimulant prouvé et puissant. En prévention des piqûres, elle conseille l'huile essentielle de ravintsara. Cette dernière change l'odeur de la peau, ce qui la rend moins propice aux piqûres de tiques. Il faut appliquer deux gouttes sur les poignets ou la prendre par voie orale, 1 jour sur 2 ou 5 jours sur 7. De plus, cette huile est connue pour ses effets immunostimulants, de protection des infections et elle donne un coup de pêche. Cependant, comme on l'a vu, elle ne peut être utilisée comme un répulsif en tant que tel. On l'évite dans les situations vu précédemment (la femme enceinte, allaitante, l'enfant, l'asthmatique, l'épileptique et en plus chez les personnes immunodéprimés) (90). La composante inflammatoire de la pathologie peut être soulagée par l'huile essentielle de lemongrass, à raison de 2 gouttes dans une cuillère d'huile végétale ou de miel. Les douleurs qui sont souvent à l'origine des plaintes des patients, notamment au niveau de l'articulation du genou, peuvent être limitées par la prise de deux gouttes de menthe poivrée, dans une boule de pain de mie, deux fois par jour. Ces conseils doivent toujours tenir comptes des précautions d'usages vues précédemment (91). Des produits prêts à l'emploi à base d'huile essentielle pour la maladie de Lyme commence à sortir, comme Aromaforest® de chez pranarom. Il aurait une action préventive et curative en parallèle du traitement antibiotique. Après avoir contacté le laboratoire, aucune étude clinique n'a été réalisée, les indications se basent uniquement sur les monographies des huiles essentielles. (92)

III.3. Dépliant d'aide au conseil pour le pharmacien

Il existe de nombreux dépliants pour les patients afin de les sensibiliser mais peu pour les professionnels de santé et notamment pour les pharmaciens. Il n'est pourtant pas rare qu'il soit sollicité au comptoir pour une piqûre de tique. Il serait intéressant que nous puissions y répondre de manière précise. Les pharmaciens, au travers du questionnaire ont émis leur volonté d'être formés sur cette maladie, notamment sur des cas de comptoirs possibles. En

effet, nous n'avons que peu de cours sur cette pathologie durant nos études et pourtant nous sommes souvent les premiers à regarder les piqûres et à envoyer vers le médecin si besoin. C'est pourquoi, j'ai souhaité réaliser un dépliant avec des cas pratique de comptoir auxquels tout pharmacien est régulièrement confronté. Ce dépliant ne peut être exhaustif et traiter de toutes les notions sur cette maladie complexe. Il ne peut pas se suppléer totalement à des formations complètes s'adressant aux pharmaciens sur les tests diagnostiques, par exemple. Mais il se veut concis, clair avec l'essentiel. Une lecture rapide et efficace permet d'apporter des informations complètes au pharmacien. Celui-ci, peut donc répondre de manière précise aux questions les plus fréquentes des patients rencontrés dans les officines.

Comment enlever une tique ?

Vous devez vous munir d'un tire-tique. Ils sont vendus par deux, un petit pour les tiques de petites tailles et un plus grand pour celles de grandes tailles. Ensuite, il faut le glisser entre la tique et la peau, puis tourner, jusqu'à ce qu'elle se décroche. Il est important de désinfecter après le retrait. Il faut aussi surveiller la zone et les signes généraux, pendant le mois qui suit. Si un érythème migrant ou de la fièvre, des signes neurologiques ou articulaires surviennent, une consultation sera nécessaire.

COMMENT RETIRER UNE TIQUE ?



Signalement tique

Une application à connaître et à conseiller !

Une application qui aidera vos patients à surveiller leurs piqûres et à mieux connaître les tiques et les moyens de prévention.

Elle permet aussi de faire avancer la recherche.

En cas de doute ne pas hésitez à orienter vers un médecin



Maladie de Lyme

L'essentiel pour répondre aux patients





Ixodes ricinus (Inra)

Généralités

La maladie de Lyme est liée aux bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, dont le vecteur est *Ixodes ricinus* en France. Elle est transmise via la salive lors d'une piqûre, au bout d'environ 24 heures de fixation. Le pharmacien contribue à la prévention et à l'éducation du patient. Notamment sur la surveillance après la piqûre. Il faut aussi le rassurer quant aux nombreux témoignages alarmants et aux informations non prouvées scientifiquement. Certes, tous les secrets sur les tiques et sur les maladies qu'elles transmettent ne sont pas découverts mais il ne faut pas céder à la panique et aller vers des dérivés.

Cas de comptoir

J'ai une réaction au niveau de ma piqûre, ai-je la maladie de Lyme ?

Non, une réaction inflammatoire dans les 48h est normale, comme pour chaque piqûre d'insecte. Si la rougeur fait moins de 5 cm et ne s'étale pas, ce n'est pas un érythème migrant. On parle d'érythème migrant 3 jours après la piqûre et si la tâche fait plus de 5 cm.



Une tique vient de se

fixer, dois-je faire un test ?

Non, les anticorps n'apparaissent que 4 semaines après la piqûre, si la bactérie est présente. De plus, la seule indication de la sérologie est le diagnostic des patients avec des symptômes caractéristiques de la phase secondaire ou tertiaire de la maladie

Je vais aller faire mes tests en Allemagne, sont-ils plus performants ?

Non, les recommandations officielles sont identiques aux françaises. Le premier test sera un ELISA puis, s'il est positif, un Western blot suivra. Les résultats sont toujours à confronter aux symptômes. En effet, ils ne font pas la différence entre une cicatrice sérologique et une infection active.

Mon fils a une tique, a-t-il besoin d'un antibiotique ?

Non, ce n'est pas recommandé. Toutes les tiques ne sont pas porteuses de la bactérie. De plus, il y a des risques d'effets indésirables sous antibiotiques. Il faut juste surveiller la zone et les signes généraux.

J'ai laissé la tête de la tique, vais-je avoir la maladie de Lyme ?

Non, ce n'est pas grave. Dans ce cas, la tique ne transmet plus la bactérie. Il faut juste surveiller comme habituellement. Il peut juste se développer un granulome, sans relation avec la maladie de Lyme.

Puis-je avoir des produits naturels contre les piqûres de tiques ?

Il y a des études en cours sur les huiles essentielles, mais actuellement, elles ne font pas parties des recommandations. La durée d'action de ces dernières n'est pas suffisante. Les répulsifs à base de DETT, par contre, ont une efficacité largement reconnue bien que d'autres sont également utilisables. Cependant, il faut privilégier les habits couvrants et l'inspection.

Figure 24 : Brochure d'aide au conseil

Conclusion

Les recommandations officielles françaises actuelles sont adoptées par la plupart des pays bien que des opinions divergent toujours. La maladie de Lyme est encore souvent source de polémique et très complexe à diagnostiquer, notamment en raison des tests de dépistages encore trop peu performants. Comme nous l'avons vu, leur principal défaut est de ne pas différencier les infections actives des cicatrices sérologiques. Cela pose particulièrement souci auprès des populations fortement exposées. De nos jours, il est essentiel de prendre en compte les maux des patients et de réaliser le diagnostic de la maladie de Lyme dans les cas le nécessitant réellement. Pour cela, les professionnels de santé, notamment les médecins généralistes, doivent être sensibilisés et mieux formés afin que la prise en charge des patients victimes de la maladie de Lyme soit la plus adaptée possible. Le plan Lyme de 2016, l'application CiTique, ou encore les recommandations de l'HAS montrent que les pouvoirs publics essaient de réagir face aux associations de patients qui dénoncent une mauvaise connaissance de leur maladie.

Le pharmacien d'officine est un acteur important de la prise en charge de la maladie de Lyme. En effet, il est un des professionnels le plus rapidement accessible lors d'une piqûre. Il est donc souvent consulté et doit, par la même occasion, être capable de prodiguer des conseils de prévention. Le pharmacien a de bonnes connaissances en termes de prévention sur la maladie de Lyme, qu'il doit continuer à perfectionner. Il a surtout le devoir de les transmettre dès que possible à ses patients. Cependant, il serait intéressant qu'il se forme sur des questions plus pointues, qui l'aideraient dans la prise en charge des piqûres de tiques au comptoir. Notamment, sur la taille et le délai d'apparition d'un érythème pour ne pas le confondre avec des réactions inflammatoires, ce qui éviterait une consultation chez le médecin, et le stress du patient qui en découle, amenant ce dernier à demander un traitement antibiotique non justifié. De même, des notions précises sur le délai de transmission permettraient de rassurer le patient et éviteraient également des traitements antibiotiques inutiles.

Le dépliant réalisé pour cette thèse est un support ayant pour but de faciliter et d'améliorer la prise en charge des patients au comptoir et de répondre à la volonté des pharmaciens d'être formés, bien que des formations plus complètes soient nécessaires. C'est pourquoi il serait intéressant de diffuser le dépliant aux pharmaciens de la région.

Enfin, cette pathologie, soumise à certaines zones d'ombres par manque d'études, est loin d'être figée et va inévitablement voir ses recommandations évoluer. De même pour son diagnostic, de nouveaux tests sont à l'essai, l'espoir étant d'en avoir de plus performants pour le futur. Les tiques sont aussi vectrices d'autres virus, parasites et bactéries comme nous l'avons rapidement évoqué. Depuis peu, ces derniers commencent à être mis en évidence mais ils sont encore trop peu connus. En effet, aujourd'hui, les investigations chez une personne malade après une piqûre sont faites majoritairement sur la maladie de Lyme, or ces autres pathogènes ont sans doute un rôle dans certains symptômes. Cet aspect serait un sujet d'étude à part entière, qui mériterait d'être investigué pour une compréhension plus globale de ces piqûres aux conséquences multiples et probablement encore largement méconnues.

Références bibliographiques

1. Pérez-Eid C. Les tiques: identification, biologie, importance médicale et vétérinaire. Paris: Lavoisier; 2007. 314 p.
2. Moulinier C. Parasitologie et mycologie médicales: éléments de morphologie et de biologie. S.I: Éd. Médicales Internat; 2003. 796 p.
3. Fioni J, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect* (2019),. avr 2019;49:17.
4. Haute Autorité de Santé - Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857558/fr/borreliose-de-lyme-et-autres-maladies-vectorielles-a-tiques
5. Duvallet G, Fontenille D, Robert V. Entomologie médicale et vétérinaire [Internet]. Editions Quae; 2017 [cité 14 sept 2018]. 688 p. Disponible sur: <http://univ.scholarvox.com.ezproxy.unilim.fr/book/88850609>
6. Agoulon A, Bonnet S, Bord S, Boulanger N, Butet A, Chevillon C, et al. Tiques et maladies à tiques: Biologie, écologie évolutive, épidémiologie [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 10 mars 2019]. 336 p. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/9001>
7. INRA. LymeSnap - Le vecteur, la tique *Ixodes ricinus* [Internet]. 2017 [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://www6.ara.inra.fr/lyme-combrailles/Maladie-de-Lyme/Le-vecteur-la-tique-Ixodes-ricinus>
8. Léveillé P. L'Inra embarque les recherches sur les tiques et la maladie de Lyme [Internet]. 2017 [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.inra.fr%2FGrand-public%2FAlimentation-et-sante%2FTous-les-dossiers%2FMaladie-de-Lyme-et-infections-a-tiques%2FRecherches-Inra-maladie-de-Lyme-et-a-tiques>
9. Chapuis J louis, et al. Borréliose de Lyme : situation générale et conséquence de l'introduction en Ile-de-France d'un nouvel hôte, le tamia de Sibérie. *BEH Hors-sér.* sept 2010;8.
10. Boulanger N. Surveillance du vecteur de la borréliose de lyme, *ixodes ricinus*, en Alsace de 2013 à 2016 / surveillance of the tick *ixodes ricinus*, the vector of lyme borreliosis in Alsace (France) from 2013 to 2016. 19 sept 2019;6.
11. Vincent Godard. Carte [Internet]. Citique. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.citique.fr/carte/>
12. SPILF. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives [Internet]. 2006 [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf
13. Denis F, Barraud O. Bactériologie médicale: techniques usuelles [Internet]. Deuxième édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011 [cité 23 juill 2018]. 640 p. Disponible sur: <http://site.ebrary.com/id/10540316>

14. La maladie de Lyme : Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace Mars 2001 - Février 2003 [Internet]. 2005 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/grand-est/documents/rapport-synthese/2005/la-maladie-de-lyme.-donnees-du-reseau-de-surveillance-de-la-maladie-en-alsace.-mars-2001-fevrier-2003>
15. Ripert C. Epidémiologie des maladies parasitaires. Vol. 4. Cachan: Editions médicales internationales; 1996. 581 p.
16. Schramm F, Grillon A, Martino SD, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. Rev Francoph Lab. 1 déc 2013;2013(457):35-49.
17. La bactérie Borrelia [Internet]. Média-tiques. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: <http://francelyme.fr/mediatiques/la-maladie-de-lyme/borrelia/>
18. Assous M. Cahier de formation, biologie médicale : borréliose de Lyme [Internet]. 2005 [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sjbm.fr/images/cahiers/2005-Bioforma-34-Borr%C3%A9liose%20de%20Lyme.pdf>
19. Fikrig E, Narasimhan S. Borrelia burgdorferi—Traveling incognito? Microbes Infect. 1 avr 2006;8(5):1390-9.
20. Points sur les connaissances / Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Points-sur-les-connaissances>
21. Johnson SE, Swaminathan B, Moore P, Broome CV, Parvin M. Borrelia burgdorferi: survival in experimentally infected human blood processed for transfusion. J Infect Dis. août 1990;162(2):557-9.
22. Nadelman R, Sherer C, Mack L, Pavia C, Wormser G. Survival of Borrelia burgdorferi in human blood stored under blood banking conditions. Transfusion (Paris). mai 1990;30(4):298-301.
23. Borréliose de Lyme. Modes de transmission [Internet]. Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=564>
24. Middelveen MJ, Burke J, Sapi E, Bandoski C, Filush KR, Wang Y, et al. Culture and identification of Borrelia spirochetes in human vaginal and seminal secretions. F1000Research. 27 avr 2015;3:309.
25. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. Am J Obstet Gynecol. mars 1999;180(3 Pt 1):711-6.
26. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleteriski-Rigler D, Strle F. Treatment of Erythema Migrans in Pregnancy. Clin Infect Dis. 1 mai 1996;22(5):788-93.
27. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Ghalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: A prospective study of two thousand prenatal patients. Am J Obstet Gynecol. août 1993;169(2):367-74.

28. Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol.* juill 1995;9(3):320-30.
29. Brorson Ø, Brorson SH. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. *Infection.* 1 juill 1997;25(4):240-6.
30. Alban PS, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology.* 2000;146(1):119-27.
31. Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, et al. Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia burgdorferi* In Vitro. Forestier C, éditeur. *PLoS ONE.* 24 oct 2012;7(10):e48277.
32. Timmaraju V, Theophilus P, Balasubramanian K, Shakih S, Luecke D, Sapi E. Biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 1 août 2015 [cité 29 juill 2018];362(15). Disponible sur: <https://academic.oup.com/femsle/article/362/15/fnv120/550276>
33. Perronne C. La vérité sur la maladie de Lyme: infections cachées, vies brisées, vers une nouvelle médecine. Paris: Odile Jacob; 2017. 298 p.
34. Pulzova L, Bhide M. Outer surface proteins of *Borrelia*: peerless immune evasion tools. *Curr Protein Pept Sci.* févr 2014;15(1):75-88.
35. Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. Herrmann JL, éditeur. *PLoS ONE.* 11 janv 2012;7(1):e29914.
36. Hansmann Y. La maladie de Lyme: au-delà de la polémique : mieux comprendre pour mieux soigner. Solar; 2018. 368 p. (Bien-Etre Sante Famille).
37. États-Unis : la maladie de Lyme utilisée comme arme bactériologique ? - Le Point [Internet]. 2019 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sciences-nature/etats-unis-la-maladie-de-lyme-utilisee-comme-arme-bacteriologique-17-07-2019-2325293_1924.php
38. Données épidémiologiques / Borréliose de lyme / Maladies à transmission vectorielle / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
39. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 5ème édition. Alinéa Plus; 2017. 324 p.
40. Steere AC, Sikand VK. The Presenting Manifestations of Lyme Disease and the Outcomes of Treatment. *N Engl J Med.* 12 juin 2003;348(24):2472-4.
41. Arce C. Lyme : l'Académie de médecine désapprouve les recommandations de la Haute Autorité de santé [Internet]. www.frequencemedicale.com. 2018 [cité 21 août 2018]. Disponible sur: <http://www.frequencemedicale.com/Actus-Medicale/3016-Lyme-l-Academie-de-medecine-desapprouve-les-recommandations-de-la-Haute-Autorite-de-sante>

42. Drogou I. Arthrite de Lyme post-infectieuse, la persistance d'un antigène bactérien articulaire ouvre de nouvelles pistes [Internet]. Le Quotidien du Médecin. 2019 [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2019/06/18/arthrite-de-lyme-post-infectieuse-la-persistance-dun-antigene-bacterien-articulaire-ouvre-de-nouvelles-pistes_869980
43. Jaulhac B, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* (2019),. mai 2019;12.
44. Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2011;30(8):1027-32.
45. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. juill 2005;18(3):484-509.
46. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of Immunoglobulin M or Immunoglobulin G Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* 10–20 Years after Active Lyme Disease. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2001;33(6):780-5.
47. La controverse [Internet]. Média-Tiques. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://francelyme.fr/site/mediatiques/maladies-et-tiques/lyme-controverses/>
48. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine Mal Infect*. 1 mars 2019;49(2):121-32.
49. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. Diagnostik und therapie der Lyme -borreliose [Internet]. 2010 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.borreliose-gesellschaft.de/assets/files/Leitlinien.pdf>
50. IMD Institut für medizinische Diagnostik, Labor: Lyme Disease - Clinical symptoms and diagnostics [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.imd-berlin.de/en/subject-information/diagnostics-information/lyme-disease-clinical-symptoms-and-diagnostics.html>
51. Lyme Disease Basics for Providers [Internet]. ILADS. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ilads.org/research-literature/lyme-disease-basics-for-providers/>
52. AWMF: Detail [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-044.html>
53. AWMF: Detail [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>
54. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. ILADS Treatment Guidelines [Internet]. ILADS. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ilads.org/patient-care/ilads-treatment-guidelines/>
55. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human

- Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1 nov 2006;43(9):1089-134.
56. Horowitz RI, Perronne C. Soigner Lyme & les maladies chroniques inexplicées. T. Soucard éditions. Vergèze: T. Soucard éditions, DL 2014; 2014.
 57. Ordre national des pharmaciens. Démographie des pharmaciens en Nouvelle-Aquitaine, panorama au 1er janvier 2018 [Internet]. 2018 [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/399993/1888782/version/2/file/LA-DEMOGRAPHIE+2018-brochures+regionales-NOUVELLE-AQUITAINE.pdf>
 58. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques 2016 [Internet]. 2016 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_180117.pdf
 59. Signalement TIQUE - Les tiques et la borréliose de Lyme [Internet]. [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: http://ephytia.inra.fr/fr/P/159/Signalement_TIQUE
 60. Occitanie G. En balades et randos - Tiques, bonnes pratiques [Internet]. 2019 [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://vimeo.com/314795586>
 61. Cespharm - Maladie de Lyme et prévention des piqûres de tiques - brochure [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Maladie-de-Lyme-et-prevention-des-piqures-de-tiques-brochure>
 62. Tableau n°5 bis du régime agricole [Internet]. 1999 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%205%20BIS>
 63. Code du travail - Article L4141-1 [Internet]. Code du travail. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000027326445&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20130418>
 64. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: Historical perspectives and new developments. J Am Acad Dermatol. mai 2008;58(5):865-71.
 65. Ministère des affaires sociales et de la santé. Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (hors araignées, scorpions, scolopendres et hyménoptères) [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2017-06/tableau_repulsif_recos_mars_2016.pdf
 66. Appui Scientifique et Technique de l'Anses. NOTE : d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'efficacité des biocides répulsifs contre les tiques et aux modalités de leur utilisation [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2018SA0105.pdf>
 67. Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 (à l'attention des professionnels de santé)// Health recommendations for travellers, 2019 (for health professionals) [Internet]. BEH : bulletin épidémiologique hebdomadaire; 2019. Disponible sur: <https://afpa.org/content/uploads/2019/05/H CSP-Recommendations-sanitaires-voyageurs-2019.pdf>
 68. Valneva. Valneva initie la deuxième étude de phase 2 pour son candidat vaccin contre la maladie de Lyme VLA15 - [Internet]. 2017 [cité 10 août 2019]. Disponible sur:

<https://valneva.com/press-release/valneva-initiates-second-phase-2-study-for-its-lyme-disease-vaccine-candidate-vla15/?lang=fr>

69. Morsure de tique et prévention de la maladie de Lyme : que faire ? [Internet]. 2019 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/morsures-griffures-piqures/morsure-tique-maladie-de-lyme-que-faire>
70. Cosson J-F. Lyme : aménager son jardin pour se protéger des piqûres de tiques [Internet]. 2017 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.jouy.inra.fr%2FToutes-les-actualites%2FAmenager-son-jardin>
71. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 12 juill 2001;345(2):79-84.
72. Les bonnes pratiques au jardin – Média-Tiques [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://francelyme.fr/site/mediatiques/prevention/les-bonnes-pratiques-au-jardin/>
73. Brochures [Internet]. ILADS. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ilads.org/research-literature/brochures/>
74. Preventing Tick Bites | Lyme Disease | CDC [Internet]. 2018 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/lyme/prev/index.html>
75. Tick removal and testing | Lyme Disease | CDC [Internet]. 2019 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/lyme/removal/index.html>
76. Lebensmittelsicherheit DVFBL für G und. Zeckenstich [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/borreliose/lyme_zeckenstich.htm
77. RKI - RKI-Ratgeber [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/merkblaetter_node.html
78. Les tiques chez les enfants | kindergesundheit-info.de [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.kindergesundheit-info.de/themen/krankes-kind/zeckenschutz0/>
79. BW-Discount. Nymphia Zeckenschlinge, Zeckenentferner [Internet]. Bundeswehr Shop und Outdoorshop » BW-Discount.de. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.bw-discount.de/survival/sos-1.-hilfe/1801/nymphia-zeckenschlinge-zeckenentferner>
80. Huygelen V, Borra V, Buck ED, Vandekerckhove P. Effective methods for tick removal: A systematic review [Internet]. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jebm.12257>
81. De Boer R, van den Bogaard AE. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol*. juill 1993;30(4):748-52.
82. Needham GR. Evaluation of five popular methods for tick removal. *Pediatrics*. juin 1985;75(6):997-1002.
83. Duscher GG, Peschke R, Tichy A. Mechanical tools for the removal of Ixodes ricinus female ticks--differences of instruments and pulling or twisting? *Parasitol Res*. oct 2012;111(4):1505-11.

84. Accueil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/>
85. Toumente C. Antibiotiques : l'intérêt des probiotiques pour protéger la flore intestinale [Internet]. Allo docteurs. 2016 [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-l-interet-des-probiotiques-pour-protoger-la-flore-intestinale_21176.html
86. Dimitri J. Antibiotiques et maladies intestinales : les probiotiques sont-ils nécessaires ? | Association Lyme Sans Frontières [Internet]. 2019 [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.associationlymesansfrontieres.com/antibiotiques-et-maladies-intestinales-les-probiotiques-sont-ils-necessaires/>
87. Rand PW, Lacombe EH, Elias SP, Lubelczyk CB, Amand TSt, Smith RP. Trial of a Minimal-Risk Botanical Compound to Control the Vector Tick of Lyme Disease. *J Med Entomol.* 1 juill 2010;47(4):695-8.
88. Rauwald HW, Hutschenreuther A, Grötzinger K, et al. Growth inhibiting activity of volatile oil from *Cistus creticus* L. against *Borrelia burgdorferi* s.s. in vitro. *Pharmazie.* avr 2010;(4):290-5.
89. Feng J, Zhang S, Shi W, Zubcevik N, Miklossy J, Zhang Y. Selective Essential Oils from Spice or Culinary Herbs Have High Activity against Stationary Phase and Biofilm *Borrelia burgdorferi*. *Front Med.* 11 oct 2017;4:169.
90. Marinier DFC. Vidéos [Internet]. Au Bonheur d'Essences. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.au-bonheur-dessences.com/blog-huiles-essentielles/videos/>
91. Baudoux D. L'aromathérapie: se soigner par les huiles essentielles. Bruxelles: Ed. Amyris; 2015.
92. Tiques et maladie de Lyme, comment s'en prémunir? [Internet]. 2019 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pranarom.com/blog/guide-des-huiles-essentielles/utilisation-huiles-essentielles/tiques-et-maladie-de-lyme-comment-sen-premunir>
93. Christmann DLD Lyme, Amoxicilline, Philippe Parola, Méningo, Lymphocytome, Azithromycine, Pierre Zachary Altkirch, Daniel. Paris, 13 décembre 2006 Patrick CHOUTET - ppt télécharger [Internet]. 2016 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3248468/>

Annexes

Annexe 1. Principales infections transmises par les tiques (en dehors de la borréliose) :	107
Annexe 2. Protéines de la salive des tiques et leurs effets :.....	108
Annexe 3. Les principales protéines immuno-dominantes de <i>B. burgdorferi</i> , leurs localisations et leurs fonctions	109
Annexe 4. Évolution du nombre de cas de borréliose par région.....	110
Annexe 5. Présentation cutanée de la maladie de Lyme.....	112
Annexe 5.1. Lymphocytome borrélien	112
Annexe 5.2. Acrodermatite atrophiante :	113
Annexe 6. Critères de positivité pour l'interprétation des immuno-empreintes, d'après la littérature.....	114
Annexe 7. Questionnaire	115
Annexe 8. Exemple d'une brochure de prévention	121
Annexe 9. Tableau n°5 bis maladie professionnelle :	123

Annexe 1. Principales infections transmises par les tiques (en dehors de la borréliose) :

Maladie	Agent infectieux	Vecteur	Répartition géographique	Source	Nombre de cas rapportés/an
TBE	TBEV	<i>Ixodes ricinus</i>	Alsace, Alpes (2016)	CNR	~ 20 (+ Virologie Strasbourg)
FBM	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>Rhipicephalus</i>	Bassin méditerranéen	CNR	~ 10
Senlat/Tibola	<i>Rickettsia slovaca</i> , <i>R. raoulti</i>	<i>Dermacentor sp</i>	France métropolitaine	CNR	< 10
LAR	<i>Rickettsia sibirica mongolotimonae</i>	<i>Dermacentor sp</i>	France métropolitaine	CNR	< 10
Babésiose	<i>Babesia divergens</i> , <i>B. microti</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	France métropolitaine	-	~15 cas au total
Tularémie	<i>Francisella tularensis</i>	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Dermacentor sp</i>	France métropolitaine	MDO	50-100 dont ~20% suite à piqûre de tique
<i>Borrelia miyamotoi</i>		<i>Ixodes sp.</i>	-	-	0 (3 cas Europe/> Russie)
<i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>		<i>Ixodes sp.</i>	-	-	0 (18 cas en Europe)
CCHF	CCHFV	<i>Haemaphysalis</i>	- (Médit., Corse)	-	0 (3 cas Espagne)

(3)

Annexe 2. Protéines de la salive des tiques et leurs effets :

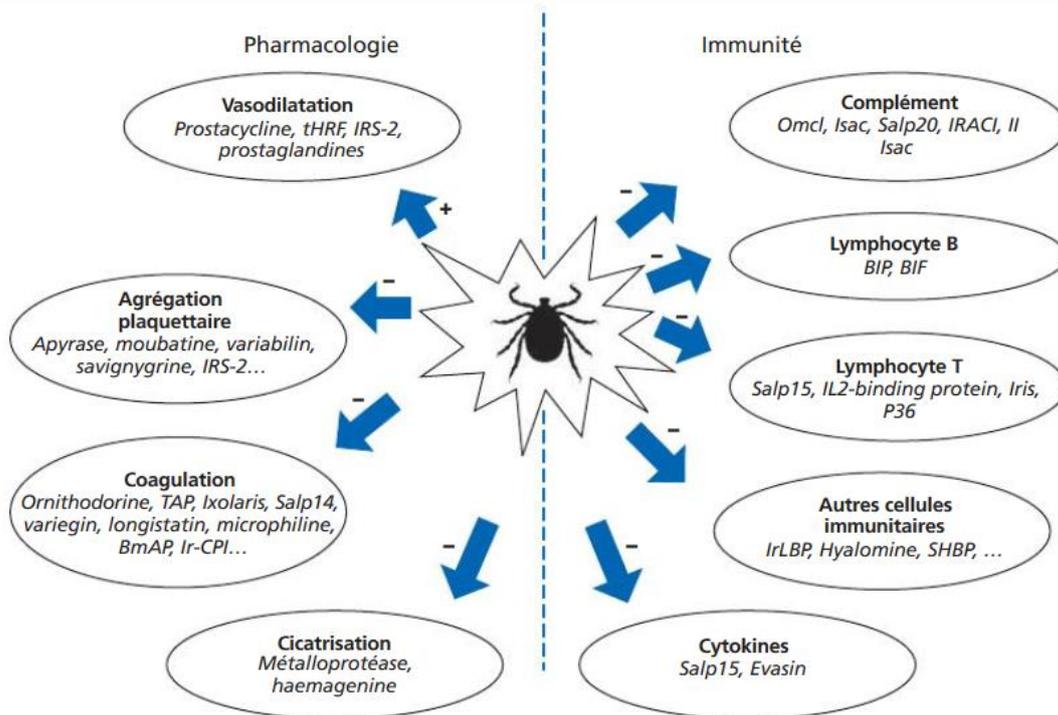


Figure 25.11 – Principaux effets de la salive de tique sur la pharmacologie et l'immunité de l'hôte vertébré. Les protéines identifiées sont en italique ; leur liste n'est pas exhaustive (d'après KAZIMIROVA et STIBRANIOVA, 2013).

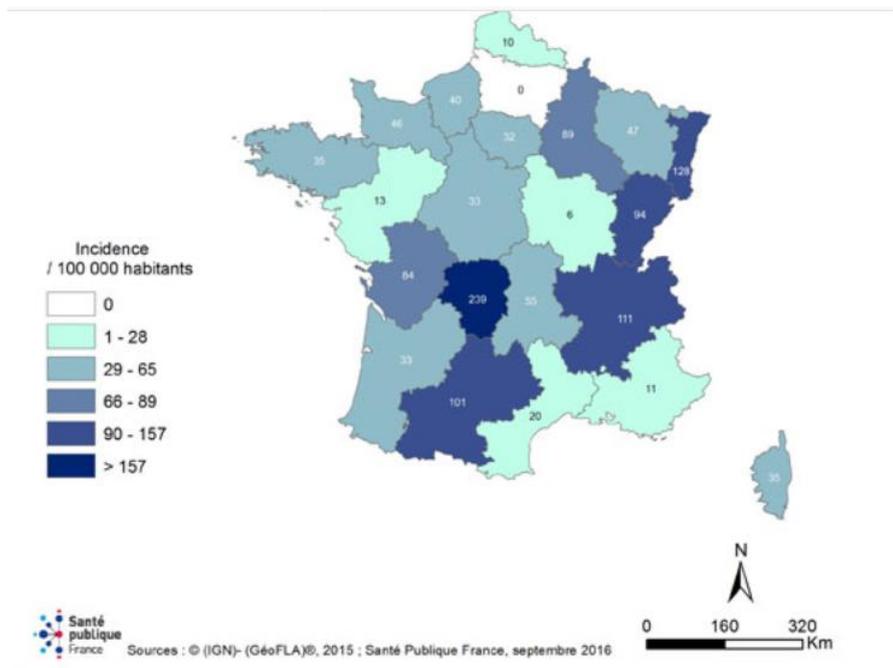
(5)

Annexe 3. Les principales protéines immuno-dominantes de *B. burgdorferi*, leurs localisations et leurs fonctions

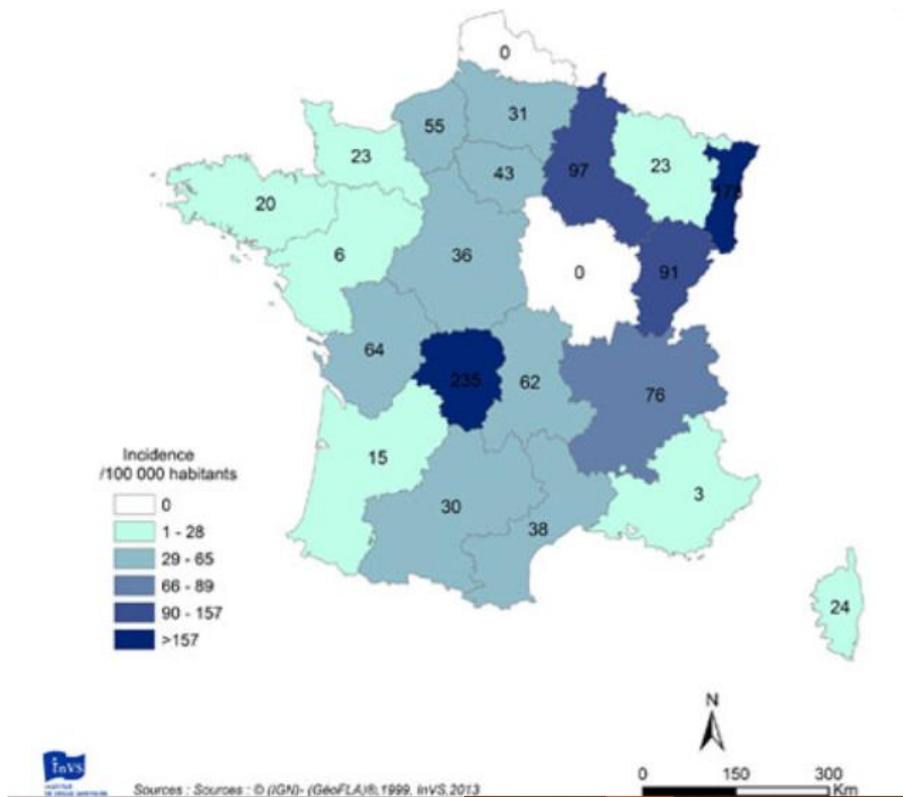
<i>Dénomination de la protéine</i>	<i>Poids moléculaire</i>	<i>fonction</i>
p83/100	83-100 kDa	Cylindre protoplasmique ou associée à la flagelline
HSP60, HSP75	60-75 kDa	Protéines de choc thermique
P66	66 kDa	Protéines associée à la membrane
BBK32/p35	47 kDa	Protéine de liaison à la fibronectine
P41	41 kDa	Flagelline
BmpA/p39	39 kDa	Protéine associée à la membrane
FlaA	37-38 kDa	Flagellin A
BBK50/p37	37 kDa	Inconnue
VslE	35 kDa	Lipoprotéine de surface
OspB	34 kDa	Protéine de membrane externe
OspA	31 kDa	Protéine de membrane externe
P30	30 kDa	Inconnue
OspF	26,1 kDa	Protéine de membrane externe
OspC	21-24 kDa	Protéine de membrane externe
p22	22 kDa	Inconnue
P21	21 kDa	Inconnue
OspE	19,2 kDa	Protéine de membrane externe
Osp17/DbpA	17-18 kDa	Protéine de membrane externe Protéine de liaison à la décorine

(13)

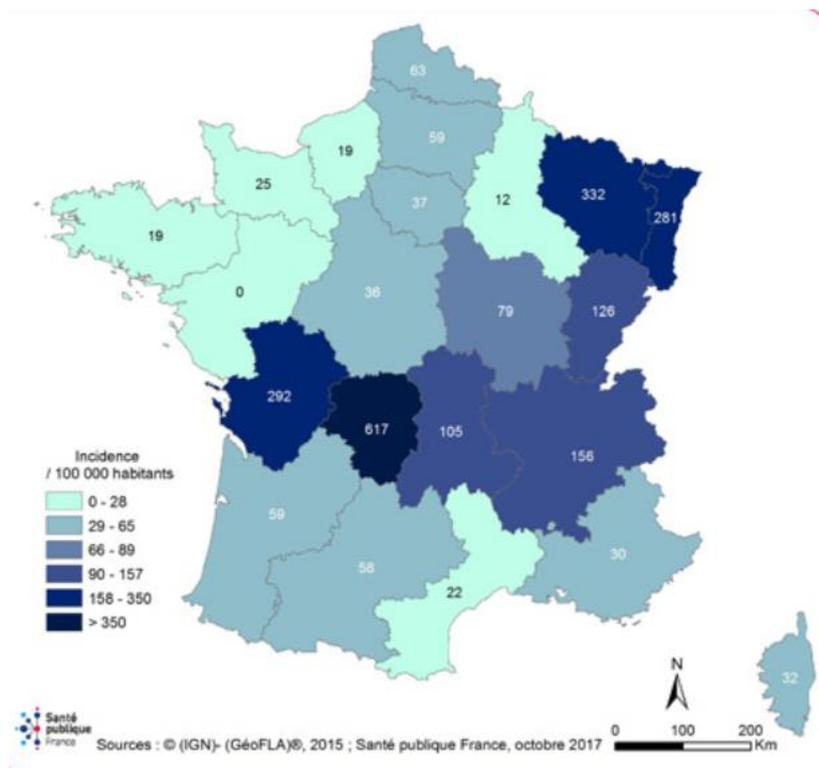
Annexe 4. Évolution du nombre de cas de borréliose par région



Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, en France, 2009-2011



Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, en France, 2012-2015



Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région, en France, 2016 (38)

Annexe 5. Présentation cutanée de la maladie de Lyme

Annexe 5.1. Lymphocytome borrélien



Photo du Dr Lipsker (93)

Annexe 5.2. Acrodermatite atrophiante :



Photo Dr Lipsker(93)

Annexe 6. Critères de positivité pour l'interprétation des immuno-empreintes, d'après la littérature

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

¹ IE : immuno-empreinte.
² MAbs : calibration par anticorps monoclonaux.

(13)

Annexe 7. Questionnaire

Questionnaire maladie de Lyme

<https://docs.google.com/forms/d/1hcn07-mKGxPxz7dK-RivWK...>

Questionnaire maladie de Lyme

Dans le cadre de ma thèse sur la maladie de Lyme, je souhaite réaliser un état des lieux des connaissances de la profession sur la région Limousin. Pour ce problème, qui devient un véritable enjeu de santé publique, les réponses que vous me donnerez me permettront de déterminer les besoins du pharmacien pour aborder au mieux les questions des patients. Je vous remercie par avance du temps que vous accorderez à ce questionnaire qui est anonyme.

Concernant le vecteur de la maladie de Lyme :

1. Quelle est la principale espèce de tique vectrice de la maladie de Lyme en France ?

2. Quelle est la bactérie qui en est responsable ?

3. Quelle est ou quelles sont la ou les voies de transmissions de la maladie de Lyme ?

4. A partir de combien de temps le risque de transmission de la maladie est maximal ?
Une seule réponse possible.

- Dès la fixation de la tique
- Dans les 3h après la fixation et il est maximal entre 48 et 72h
- Dans les 6h après la fixation et il est maximal entre 48 et 72h
- Dans les 8h après la fixation et il est maximal entre 48 et 72h

Concernant l'érythème migrant et la maladie :

5. Selon vous quelle photo correspond à un érythème migrant ?

Une seule réponse possible.



Option 1



Option 2



Option 3

6. D'après vous, quelle peut être la taille d'un érythème migrant ?

Une seule réponse possible.

De 1 cm à 30 cm

De 1 cm à 10 cm

De 5 cm à 30 cm

7. Combien de temps après s'être fait piquer un érythème migrant peut-il apparaître ?

8. Quels sont les principaux symptômes associés à la phase primaire de la maladie ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Jamais	Rarement	Souvent
Erythème migrant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Erythème migrant multiple	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plaques rouges	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Céphalées, arthralgies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fièvre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. Quels sont les principaux symptômes associés à la phase secondaire de la maladie ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Jamais	Rarement	Souvent
Méningo-radiculite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Méningite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Paralysie faciale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Myélite, encéphalite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Signes digestifs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthrites	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atteintes cardiaques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atteintes oculaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lymphocytomes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plaques rouges	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Quels sont les principaux symptômes associés à la phase tertiaire de la maladie ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Jamais	Rarement	Souvent
Acrodermatites	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Arthrites chroniques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Encéphalomyélite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Radiculalgie chronique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Dans l'état actuel des connaissances, avec pour référence le programme 2017-2018 des études en santé, la maladie de Lyme est-elle une étiologie connue des fatigues chroniques ?

Une seule réponse possible.

- Vrai
 Faux

12. Dans l'état actuel des connaissances, avec pour référence le programme 2017-2018 des études en santé, la maladie de Lyme est-elle une étiologie connue de syndromes apparentés aux fibromyalgies ?

Une seule réponse possible.

- Vrai
 Faux

Concernant le diagnostic :

13. D'après vous, la sérologie de Lyme a-t-elle un quelconque intérêt devant un érythème migrant ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

14. Un patient vient vous voir juste après s'être fait piquer et veut absolument réaliser un test ELISA ou utiliser un autotest diagnostic (MyTest Lyme Mylan). Savez-vous à partir de quand les anticorps sont détectables ?

15. Si un patient présente des signes possiblement associés à une phase secondaire ou tertiaire de la maladie, quel est le premier test à réaliser ? Si ce dernier est positif comment peut-on le confirmer ?

16. Quelles sont les indications pour faire une sérologie de Lyme ?

Plusieurs réponses possibles.

- Chez les patients asymptomatiques
 Le dépistage de sujets exposés
 A chaque piqûre de tique
 Chez les patients avec des symptômes caractéristiques de la phase secondaire ou tertiaire de la maladie

17. Un patient se présente à l'officine avec un bilan sérologique. Il ne comprend pas bien le résultat. En effet, en l'analysant, vous remarquez que le 1er test est positif et que le second est négatif. Que lui expliquez-vous ?

18. Selon vous, lorsqu'une sérologie de la borréliose de Lyme est positive, y a-t-il automatiquement prescription d'une antibiothérapie, même si le patient est asymptomatique ?

Une seule réponse possible.

- Vrai
 Faux

Concernant le traitement :

19. Quelles sont les principales classes d'antibiotiques utilisées dans le cas de la maladie de Lyme ?

20. Quelle est la durée de l'antibiothérapie lors d'un érythème migrant ?

Une seule réponse possible.

- 7 à 10 jours
 14 à 21 jours

21. Si un patient déjà traité par des antibiotiques pour une maladie de Lyme vient se plaindre de myalgies, d'asthénies, d'arthralgies et pense à une maladie de Lyme chronique, que lui dites-vous ?

Concernant la prévention :

22. Après une infection (symptomatique ou asymptomatique) par l'agent de la borréliose de Lyme suivie d'une production d'anticorps spécifiques, la personne est-elle immunisée ?

23. Quels conseils de prévention préconisez-vous aux patients pour éviter d'être piqués ?

24. Quels sont les conseils que vous donnez pour enlever une tique ?

25. Si un patient se présente à l'officine après avoir laissé la tête de la tique lors de l'extraction de cette dernière et qu'un granulome se développe, que faites-vous ?
Une seule réponse possible.

- Vous le rassurez et lui dites de surveiller la zone
- Vous lui dites de consulter

Questions annexes :

26. Avez-vous eu des cas de maladie de Lyme sur les 6 derniers mois ? Si oui combien ?

27. Quels types de formations sur la maladie de Lyme vous seraient utiles dans votre pratique quotidienne ?

MALADIES VECTORIELLES

Les connaître pour se protéger



MALADIE DE LYME

ET PRÉVENTION DES PIQÛRES DE TIQUES

Ce qu'il faut retenir

Les maladies vectorielles sont des maladies infectieuses transmises par des vecteurs. Les moustiques sont les vecteurs les plus connus, mais il en existe d'autres comme les tiques, les mouches, les puces, etc.

POUR SE PROTÉGER DE LA MALADIE DE LYME :

- Avant et pendant une activité nature :
Je couvre mes bras et mes jambes avec des vêtements longs. Je reste sur les chemins, j'évite les broussailles, les fougères et les hautes herbes. Je pense à prendre avec moi un tire-tique.
- Après une activité dans la nature :
J'inspecte soigneusement mon corps.
- Après avoir été piqué par une tique :
Je surveille la zone piquée pendant un mois. Si une plaque rouge et ronde s'étend en cercle à partir de la zone de piqûre, je dois consulter un médecin rapidement. Je consulte également en cas de symptômes grippaux, de paralysie faciale ou de fatigue inhabituelle.
La maladie de Lyme n'est pas contagieuse.

En cas de doute,
parlez-en à votre médecin ou demandez conseil à votre pharmacien.

J'identifie les situations à risque

- **OÙ TROUVE-T-ON LES TIQUES ?**
Les tiques sont répandues partout en France, surtout en dessous de 1 500 m d'altitude. Elles vivent dans des zones boisées et humides, les herbes hautes des prairies, les jardins et les parcs forestiers ou urbains.



- **QUI SONT LES PERSONNES LES PLUS EXPOSÉES ?**
Les professionnels qui travaillent dans la nature : bûcherons, sylviculteurs, gardes forestiers, gardes-chasse, gardes-pêche, jardiniers, etc.
Les amateurs d'activités « nature » : promeneurs et randonneurs en forêt, campeurs, chasseurs, ramasseurs de champignons, etc.



- **À QUELLE PÉRIODE DE L'ANNÉE LE RISQUE EST-IL MAXIMUM ?**
Les tiques sont plus actives entre avril et novembre.






Je reconnais la maladie et ses symptômes

• LA MALADIE DE LYME : QU'EST-CE QUE C'EST ?



La maladie de Lyme, ou Borreliose de Lyme, est une infection due à une bactérie (microbe) transportée par une tique. La tique peut transmettre la bactérie à l'homme au moment d'une piqûre.

La maladie de Lyme n'est pas contagieuse. Elle ne se transmet pas par contact avec un animal porteur de tiques (oiseaux, chiens, chats) ni d'une personne à une autre.

Toutes les tiques ne sont pas infectées par la bactérie responsable de la maladie de Lyme.

• QUELS SONT LES SIGNES ?



Dans les 3 à 30 jours après la piqûre, la maladie de Lyme peut apparaître d'abord sous la forme d'une plaque rouge qui s'étend en cercle (érythème migrant) à partir de la zone de piqûre, puis disparaît en quelques semaines à quelques mois.

Avec ou sans plaque rouge, il faut consulter un médecin en cas de symptôme grippal, de paralysie faciale ou de fatigue inhabituelle quelques semaines ou quelques mois après la piqûre. Un traitement antibiotique pourra alors être prescrit.

Au bout de plusieurs mois ou années, en l'absence de traitement, des atteintes graves des nerfs, des articulations, du cœur et de la peau peuvent s'installer.

J'apprends à me protéger

• COMMENT SE PROTÉGER AVANT LES ACTIVITÉS DANS LA NATURE ?

La meilleure façon de se protéger lors de promenades à la campagne, en forêt, dans la nature ou dans les parcs, c'est d'éviter de se faire piquer par des tiques.

Il est donc conseillé de porter des vêtements longs qui couvrent les bras et les jambes, un chapeau, et de retirer le bas du pantalon dans les chaussures.

Restez sur les chemins, évitez les broussailles, les fourrés et les hautes herbes.

On peut aussi mettre des répulsifs contre les insectes sur la peau ou sur les vêtements, en respectant leur mode d'emploi. Pensez à prendre avec vous un tre-tique (disponible en pharmacie).



• COMMENT SE PROTÉGER EN REVENANT D'ACTIVITÉS DANS LA NATURE ?

Pour éviter la maladie de Lyme, il faut absolument retirer la ou les tiques le plus rapidement possible : plus une tique reste accrochée longtemps, plus elle risque de transmettre la bactérie. Les tiques peuvent rester accrochées sur la peau ou le cuir chevelu sans que on s'en aperçoive car leur piqûre ne fait pas mal.

Il faut donc vérifier soigneusement l'ensemble du corps, en particulier les aisselles, les plis du coude, derrière les genoux, le cuir chevelu, derrière les oreilles, et les régions génitales pour trouver une ou des tiques.

Il hésiter pas à demander de l'aide à un proche pour examiner certaines parties du corps moins accessibles (dos, cheveux). Utilisez un miroir si vous êtes seul(e).

• QUE DOIS-JE FAIRE EN CAS DE PIQÛRE ?

COMMENT RETIRER UNE TIQUE ?

- Ne mettre aucun produit sur la tique.
- Ne tenter pas de la retirer avec les ongles.



ET

Utiliser un tre-tique :

glissez le cadret sous la tique sans l'écraser, au plus près de la peau. Tournez doucement jusqu'à ce que la tique se détache.

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

OU, À DÉFAUT,



ET

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

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

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

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

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

Annexe 9. Tableau n°5 bis maladie professionnelle :

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Les manifestations cliniques suivantes de Borreliose de Lyme :		
1. Manifestation primaire	30 jours	
Erythème migrant de Lipschutz, avec ou sans signes généraux.		
2. Manifestations secondaires	6 mois	
Troubles neurologiques : méningite lymphocytaire, parfois isolée ou associée à : - douleurs radiculaires ; - troubles de la sensibilité ; - atteinte des nerfs périphériques et crâniens (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth).		Travaux exposant à la bactérie infestant des hôtes vecteurs (tiques du genre ixodes) ou des hôtes réservoirs (vertébrés sauvages ou domestiques) et effectués sur toute zone présentant un couvert végétal tel que forêt, bois, bocage, steppe ou lande. Travaux de soins aux animaux vertébrés.
Troubles cardiaques : - troubles de la conduction ; - péricardite.		
Troubles articulaires : - oligoartrite régressive.		
3. Manifestations tertiaires	10 ans	
- encéphalomyélite progressive ; - dermatite chronique atrophiante ; - arthrite chronique destructive.		
Pour les manifestations secondaires et tertiaires, le diagnostic doit être confirmé par un examen biologique spécifique.		

Principales professions exposées et principales tâches concernées (août 2011)

Les professions les plus exposées sont celles qui mettent au contact les travailleurs avec des zones boisées et humides et surtout les sous-bois et les buissons où se nichent les tiques et plus accessoirement celles mettant au contact direct des animaux réservoirs.

Ce sont principalement en milieu agricole les :

- travailleurs forestiers : bûcherons, débardeurs, conducteurs d'engins forestiers,
- sylviculteurs,
- gardes forestiers, gardes-chasse,
- ouvriers d'entretien des abords des cours d'eau, gardes-pêche,
- paysagistes, élagueurs, pépiniéristes,
- plus rarement éleveurs, vétérinaires,
- ...

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Maladie de Lyme : État des lieux des connaissances et rôle du pharmacien d'officine

La maladie de Lyme est une question de santé publique, de plus en plus présente chez les patients, et dans les médias. Les professionnels de santé, dont le pharmacien, doivent pouvoir reconnaître et prendre en charge les malades atteints de cette pathologie. Ce travail décrit les généralités sur le vecteur, la bactérie à l'origine de celle-ci. Il présente ensuite la maladie de Lyme : ses manifestations, son diagnostic, son traitement en France mais aussi en Allemagne et aux États Unis. Ensuite, il expose les connaissances actuelles des pharmaciens sur cette pathologie au travers l'analyse d'un questionnaire. Enfin, il s'intéresse à la prévention dans laquelle le pharmacien joue un grand rôle.

Mots-clés : Maladie de Lyme, Ixodes, Borrelia, érythème migrant, prise en charge, prévention, questionnaire, dépliant

Lyme disease: State of play of the knowledges and role of pharmacist

Lyme disease is nowadays a public health problem, with many interrogations amongst patients and in medias. Health professionals, and particularly the pharmacists, must be able to recognize and take charge of the pathology's victim. This work describes the generalities of the disease's vector and bacterium. Then Lyme disease is presented: manifestations, diagnostic, treatment in France but also in Germany and in the United-States. Pharmacist's knowledge of the about this pathology is evaluated through the analysis of a questionnaire. Finally, a focus is done on the prevention, which represents an important part in the pharmacist's work.

Keywords : Lyme disease, Ixodes, Borrelia, erythema migrans, medical care, prevention, questionnaire, leaflet

