



Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur

en

Médecine vétérinaire

Présenté par :

- BOMELIK Mohammed lamine
- CHAFAI Zin-Eddine
- DABIB Khaled

Thème :

Etude bibliographique de la maladie de lyme

Soutenu publiquement le :

Jury :

Président : BOURABAH AKIBA

Encadreur : ABDELHADI F.Z

Examineur : MAHOUZ. F

Grade :

MCA

MCB

MCB

Année universitaire 2019 / 2020

REMERCIEMENT

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de mémoire madame Mahouz Fatima .je la remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je tiens à remercier mon Examineur madame Abdelhadi F Z c pour ses conseils et son aide précieux et constant qu'il m'a apporté tout au long de ce travail, ainsi que pour les remarques constructives qu'il m'a donné lors de la rédaction de ce mémoire.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenant et toutes les personnes qui par leur paroles, leurs écrits, leurs conseils et leur critiques ont guidé mes réflexions et ont acceptés à me rencontrer et répondre à mes questions durant mes recherches.

Je remercie ma famille pour son soutien. Merci ma mère ,merci mes frères et mes sœurs qui on toujours été la pour moi, je tiens a remercié ma femme pour leur soutien inconditionnel et leur encouragement.

Enfin, je remercie mes amis que j'aime tant, Anes, Djamel, Mohamed, Waheb, Bilel, Anes, Tadjeddine, Mohamed,

DEDICACE

Je dédie ce mémoire à :

Mes Parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite de son Amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, reçois à travers ce travail modeste soit-il l'expression de mon éternelle gratitude.

Mon grand père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices pour m'aider à avancer dans la vie.

Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien venu de toi.

Mes frère et mes belles sœur qui m'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes amis (es) de l'institut et en particulier de ma classe.

SOMMAIRE

REMERCIEMENT	2
DEDICACE.....	3
SOMMAIRE	4
INTRODUCTION.....	1
EPIDEMIOLOGIE.....	3
Epidémiologie descriptive :	3
Importance.....	3
Espèces affectées.....	4
Répartition temporelle.....	7
Variation saisonnière.....	9
Epidémiologie analytique.....	11
Les modes de transmission	11
Transmission par les tiques dures	11
Transmission par les insectes :.....	12
Transmission directe	12
Biologie du principal vecteur en Europe de l'ouest.....	13
Ixodes ricinus	13
Habitat	13
Cycle de développement	14
Saisonnalité	16
Hôtes potentiels	16
Compétence de vecteur	17
Les réservoirs	19
Les facteurs de risques	21
Traitement	23
Chez l'Homme	23
Thérapeutique adjuvante	26

Chez les bovins	27
Prévention.....	28
Mesures indirectes.....	28
Information.....	28
Comment retirer une tique	29
Lutte contre les vecteurs.....	30
Mesures directes	30
Chez l'Homme	30
Chez les animaux domestiques	32
Conclusion.....	33
BIBLIOGRAPHIE	35

INTRODUCTION

La maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme, est une zoonose due à une bactérie spirochète – *Borrelia burgdorferi* sensu lato – de distribution mondiale, transmise par l'intermédiaire de vecteurs arthropodes, essentiellement des tiques dures du genre *Ixodes*. Cette maladie peut toucher l'homme ainsi que de nombreuses espèces d'animaux domestiques.

Elle se manifeste selon les cas par un état fébrile, avec des symptômes cutanés, neurologiques, articulaires et éventuellement cardiaques, avec une possibilité d'infection chronique pouvant évoluer sur plusieurs années.

Cette affection suscite un intérêt grandissant dans les pays développés car les progrès en terme de diagnostic révèlent une prévalence très importante qui en font la première maladie à vecteur dans l'hémisphère nord. D'autre part, son aspect clinique extrêmement polymorphe porte à penser que la maladie est largement sous-diagnostiquée. Chez l'animal, les symptômes sont encore peu connus, et il existe de nombreuses infections subcliniques, notamment chez les bovins.

Aux Etats-Unis, où la maladie est fréquente, le coût estimé annuel de la maladie avoisine 1 milliard de dollars si l'on prend en compte les soins médicaux (appropriés ou non), les baisses de productivité, et toutes les dépenses secondaires (arrêts de travail, voire chômage pour les cas neurologiques par exemple).

Les moyens diagnostiques actuellement mis en œuvre permettent rarement de différencier le portage à la suite d'une infection ancienne, de la maladie à proprement parler. Les enquêtes sérologiques permettent seulement de déterminer si l'Homme ou l'animal a été porteur de la bactérie au cours de sa vie mais ne caractérisent pas une infection active.

Il semble important à l'heure actuelle de s'intéresser au statut des bovins vis-à-vis de cette maladie, notamment à son influence sur la productivité, le coût engendré, et les conséquences cliniques (qui peuvent conduire à la réforme de

l'animal concerné). En France, aucune étude ne s'est intéressée à évaluer la prévalence de la maladie chez les bovins, alors qu'ils peuvent représenter un réservoir pour l'Homme.

La lutte contre la borréliose de Lyme se heurte à différents problèmes : d'abord il est difficile de déterminer si le portage de *Borrelia* est à l'origine des signes cliniques observés ; d'autre part, l'antibiothérapie est souvent difficile à mettre en place car le germe possède des mécanismes d'échappement qui rendent le traitement long et souvent coûteux (en particulier chez les bovins) ; enfin, la vaccination semble porter ses fruits chez l'homme et le chien mais n'est pas encore applicable chez les chevaux et les bovins.

Nous nous attacherons dans un premier temps à décrire l'agent causal de la maladie *Borrelia burgdorferi sensu lato*, puis nous nous intéresserons aux aspects épidémiologiques de la maladie. L'étude clinique nous permettra de définir la symptomatologie chez l'Homme et les bovins, et de nous intéresser à la pathogénie et aux méthodes diagnostiques disponibles. Enfin nous aborderons les modalités de traitement et de prévention utilisables chez l'Homme et les bovins.

La deuxième partie de cette étude sera consacrée à une enquête sérologique concernant des bovins du département de Meurthe-et-Moselle. Les sérums ont été prélevés au cours de la campagne de prophylaxie 2002-2003, dans le but de valider un test pour la borréliose dans l'espèce bovine, et également d'obtenir une idée de la prévalence sérologique des bovins dans une zone où la maladie de Lyme sévit fréquemment chez l'Homme.

EPIDEMIOLOGIE

L'étude épidémiologique de la maladie de Lyme va nous permettre d'envisager son importance et de déterminer tous les aspects du cycle de transmission. Nous aborderons également l'étude de son hôte principal en Europe, la tique *Ixodes ricinus*.

Epidémiologie descriptive :

Importance :

C'est la première maladie à vecteur de l'hémisphère Nord. Elle est reconnue comme maladie professionnelle à déclaration obligatoire depuis 1988 en France.

Elle fait l'objet de nombreuses études actuellement car il existe de nombreuses inconnues pour le moment concernant notamment sa prévalence, tant chez l'Homme que chez l'animal. Les campagnes de sensibilisation auprès des médecins ont permis d'identifier de plus en plus de cas, mais la zone d'ombre consécutive au sous-diagnostic est encore difficile à évaluer et l'incidence en très forte augmentation depuis une dizaine d'années serait due également à l'amélioration des connaissances à son sujet. D'autre part, la surveillance passive ne permet pas de révéler tous les cas, et introduit un biais dans la répartition géographique des cas. L'incidence est probablement sous-évaluée dans les zones endémiques et sur-évaluée dans les zones où la maladie est plus rare. Enfin, certains cas atypiques ne sont pas diagnostiqués, d'autant plus que les méthodes sérologiques présentent de nombreuses limites (porteurs sains) dont nous ferons l'étude plus tard [77].

En Amérique du Nord, une étude menée sur 7660 Bovins du Wisconsin [57] a montré par Elisa une prévalence individuelle de 7%, qui est montée à 17% dans une région particulièrement touchée par la borréliose humaine (Barron county). La prévalence de troupeau était de 66%, parmi lesquels 16% des troupeaux avaient plus de 15% de vaches positives. Cette étude a permis de montrer que la répartition des cas séropositifs était corrélée d'une part à la distribution

géographique d'Ixodes scapularis [95], et d'autre part à la présence de cas humains de maladie de Lyme.

Au Japon, les études menées sur les bovins principalement sur l'île d'Hokkaido, ont montré un taux de séropositivité de l'ordre de 20%, variable selon la saison, mais par contre absolument pas corrélé à des signes cliniques, à part un cas d'arthrite sévère avec un taux d'anticorps significativement plus élevé [56] [113].

En Europe, très peu d'études ont été réalisées sur les bovins. On observe une prévalence sérologique chez les bovins de l'ordre de 25% dans une étude menée dans 7 régions distinctes de Slovaquie (entre 0,6 et 34,3%) sur les IgG anti-Borrelia. [108]. En Allemagne, on a montré sur des analyses portant sur 66 troupeaux une réaction par immunofluorescence pour 33% des troupeaux testés [63]. Aucune étude française sur les bovins n'a été réalisée pour le moment.

Chez l'Homme, la prévalence est très difficile à évaluer ; HARVEY propose une estimation selon les statistiques du CDC (Center for disease control and prevention), en estimant que l'incidence annuelle atteint 5,1 cas pour 100.000 personnes par an, ce qui correspondrait sur la période 1925-2000 à une prévalence de 1.070.000 cas soit 2% de la population américaine. Ce chiffre serait, selon lui, applicable à l'ensemble du globe, et probablement sous-estimé [52].

Espèces affectées :

La maladie est décrite chez l'Homme et les mammifères domestiques : le chien, rarement le chat, les équidés, les ruminants (ovins et bovins) [42] [65] [78] [103].

De nombreuses autres espèces peuvent être porteuses mais sans développer la maladie : des mammifères (petits rongeurs, ongulés, carnivores...), des oiseaux (notamment grives, fauvettes, merles...), ou même des lézards. Nous développerons plus tard leur rôle épidémiologique de réservoir.

Répartition géographique :

La distribution de la borréliose de Lyme est mondiale. On peut la limiter à une

ceinture recouvrant la zone tempérée de l'hémisphère nord, comprenant la majeure partie de l'Eurasie et des Etats-Unis, ce qui correspond fidèlement à la zone où la maladie est endémique et de haut risque zoonotique. Si on élargit au portage de *Borrelia burgdorferi* par l'Homme, la maladie couvre les 6 continents, dans plus de 30 pays et de nombreuses îles. Cette répartition doit être encore un peu sous estimée de par le fait que les moyens mis en œuvre pour détecter la maladie dans certains pays sont déficients [52].



Figure 7 : Répartition mondiale des zones où la borréliose de Lyme est considérée comme endémique

L'origine géographique de la bactérie est difficile à déterminer, mais pourrait provenir d'une mutation trans-régionale du virus de la peste porcine africaine, donnant naissance à *Borrelia afzelii* et *B. garinii* qui auraient ensuite - grâce à leurs vecteurs et hôtes - traversé l'Europe et rejoint l'Asie (ce qui expliquerait leur prépondérance dans ces régions), puis l'Amérique via le bras de terre reliant la Sibérie et l'Alaska entre 30.000 et 10.000 ans av.J-C. A partir de 1492, les migrations des colons ont pu ramener la bactérie *Borrelia burgdorferi* sensu stricto en Europe [52].

Aux Etats-Unis, ce sont principalement le quart Nord-Est, le Nord et la côte Pacifique qui seraient touchés : 90% des cas sont localisés sur 8 états de la côte atlantique et du Wisconsin. Cette répartition suit par ailleurs celle des vecteurs

Ixodes scapularis et *Ixodes pacificus*, à part pour la partie Sud (Annexe III).

L'Europe est touchée dans son ensemble, avec un gradient croissant d'Ouest en Est, et un gradient décroissant en Scandinavie du Sud vers le Nord, et en Italie, Espagne et Grèce, du Nord vers le Sud. Les pays les plus touchés sont l'Autriche, la Slovénie, la Bulgarie, la République Tchèque et la Suède si on considère uniquement la moitié Sud [103].

Pays	Nombre de nouveaux cas par an
Autriche	14.000
Belgique	400 à 500
Bulgarie	3.500
République Tchèque	3.500
France	5.500 à 10.000
Allemagne	15.000 à 20.000
Irlande	30
Slovénie	2.000
Suède (moitié sud uniquement)	7.000
Suisse	1.500 à 2.000
Royaume Uni (estimation de prévalence)	150

Tableau IV : Incidence de la borréliose de Lyme dans certains pays d'Europe

[103]

En France, aucune étude n'a porté sur l'ensemble du territoire, mais des foyers importants ont été signalés dans le Nord-Est et l'Ouest, et de manière moins importante en région Centre (Berry, parc de Chambord) et Ile de France (forêt de Rambouillet), ainsi que dans le Sud-Ouest (notamment les Landes, la région Midi-Pyrénées) et en Corse [37] [42] [60] [78] [90]. Toutes les zones rurales de moins de 1200 mètres d'altitude sont exposées, à l'exception d'une bande de territoire en zone méditerranéenne [100].

Répartition temporelle :

Incidence annuelle : [45] [77] [97] [103]

L'estimation que l'on peut en faire doit prendre en compte le fait que cette maladie est largement sous-diagnostiquée.

On a aux Etats-Unis une plus grande sensibilisation de la population et des médecins qui donne des valeurs plus fiables qu'en Europe. Environ 16.000 cas sont rapportés chaque année aux Etats-Unis (17.730 cas en 2000 selon le MMWR), avec localement une incidence pouvant atteindre 100 voire 1.000 cas pour 100.000 habitants (incidence moyenne de 6,3 cas pour 100.000 habitants).

L'évolution de cette incidence a été croissante jusqu'en 1996, puis semblait se stabiliser autour de 16.000 cas par an, mais il y a eu selon le CDC une forte augmentation en 2002 avec plus de 20.000 cas (Figure 8).

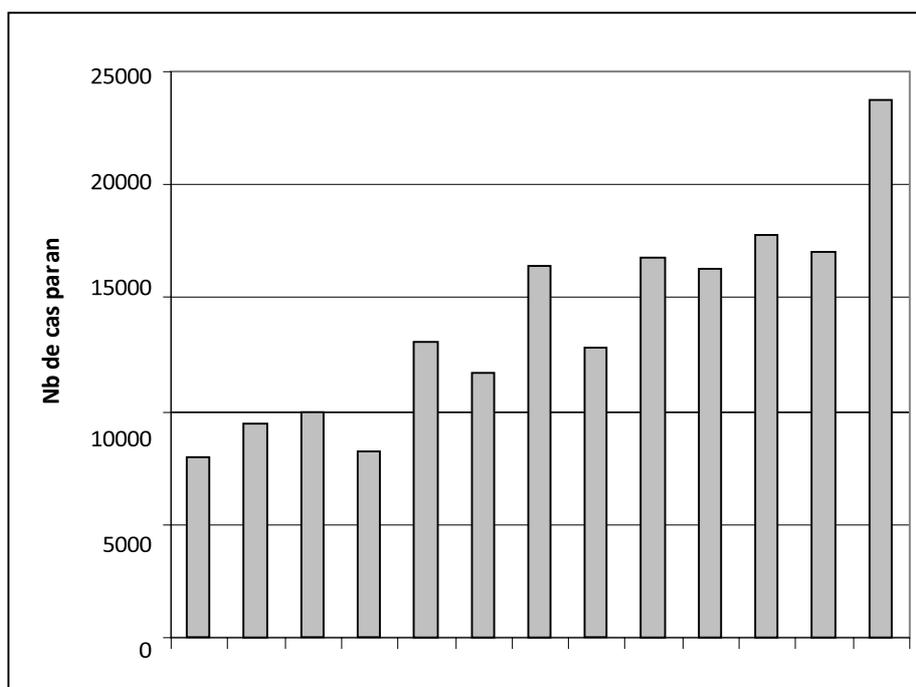


Figure 8 : Incidence annuelle de la borréliose de Lyme aux Etats-Unis entre 1990 et 2002,

En Europe, l'incidence varie de 0,3 pour 100.000 au Royaume Uni à 130 pour 100.000 en Autriche [103]. On atteint une incidence de plus de 50.000 cas annuels pour l'ensemble de l'Europe.

En France, les valeurs sont très variables selon les études [27] [40] [97] ; on estime à environ 16 cas pour 100.000 l'incidence nationale, mais des poches d'endémie présentent des valeurs plus importantes (40 cas pour 100.000 dans le Berry-Sud, 86 dans le Nord-Est). Selon l'Institut Pasteur [100], l'incidence annuelle en France atteindrait entre 10.000 et 27.000 cas par an. Selon le réseau sentinelle [91], dans une étude réalisée entre mai 1999 et avril 2000, l'incidence atteindrait 5.500 nouveaux cas annuels diagnostiqués par les médecins généralistes.

En Alsace, quelques données sont disponibles grâce à la mise en place d'un réseau de surveillance de la maladie de Lyme depuis mars 2001, en collaboration avec les médecins sentinelles volontaires [28] [35]. Après certaines extrapolations,

cette étude donne une incidence annuelle régionale estimée entre 204 et 275 cas pour 100.000 habitants pour la période mars 2001 – février 2002. Certains cantons ont dépassé les 450 cas pour 100.000. Les résultats en cours pour la deuxième année de surveillance semblent pour le moment (mars 2002 – septembre 2002) en baisse par rapport à la même période en 2001 : 353 cas en 2002 contre 476 en 2001. Des facteurs d'ordre écologique, climatique, ou simplement les recommandations aux médecins concernant la sémiologie des signes cutanés peuvent expliquer cette diminution (Annexe IV).

D'autre part, une étude menée par l'intermédiaire de la mutualité sociale agricole (MSA Alsace) auprès du personnel forestier de l'ONF a montré une séroprévalence de 18%, ce qui est considérable. Par contre, le taux d'infection active est nettement moindre : 2 cas sur 69 sérologies positives (inférieur à 3%) [Dr GASTINGER G., communication personnelle, données non publiées].

Variation saisonnière :

Elle apparaît de façon évidente, dans toutes les études portant sur l'Europe, comme un pic annuel estival, de mai à octobre (95 % des cas annuels sur les données de l'hôpital Claude Bernard [39]).

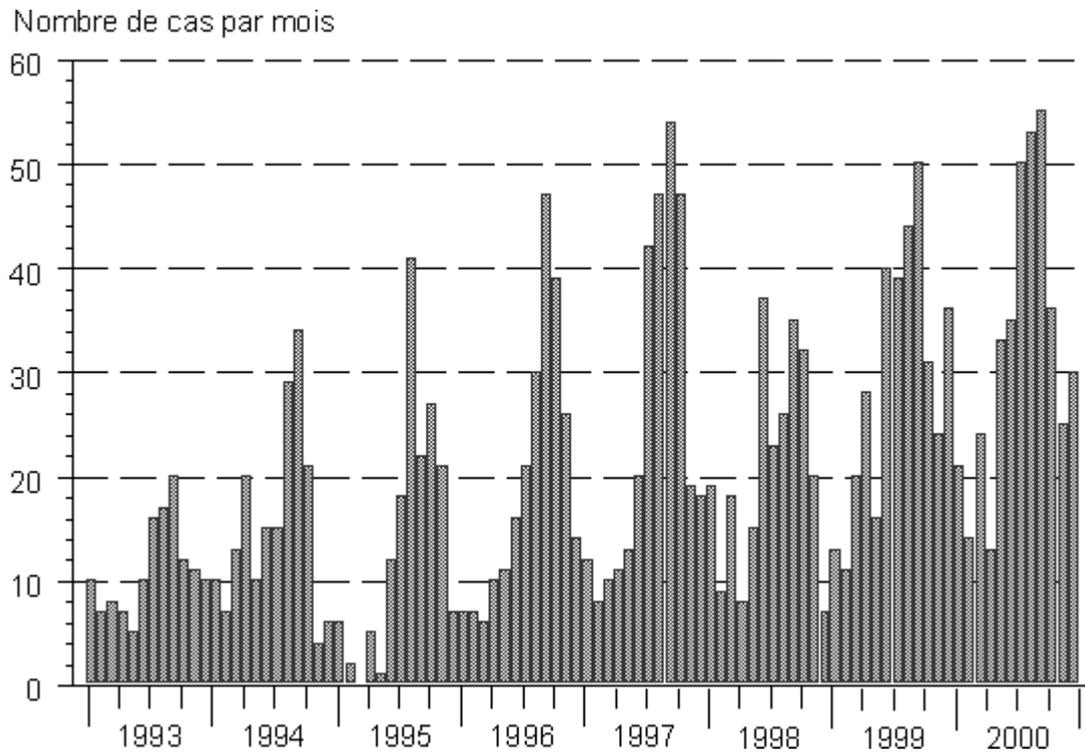


Figure 9 : Répartition annuelle des cas de borréliose de Lyme diagnostiqués par les laboratoires de référence en Belgique de 1993 à 2000 [111]

Les signes cutanés sont très courants entre mai et août (Annexe IV). Les formes secondaires ou tertiaires sont réparties de manière plus régulière sur l'année, et prédominent sur l'érythème migrant à l'automne et en hiver [35]. Dans ces données, il faut prendre en compte le délai d'apparition des symptômes et le délai du diagnostic, si le patient connaît la date de la piqûre : l'étude menée par le réseau de surveillance en Alsace donne un délai d'une semaine (48% des cas) à un mois (37% des cas) pour l'apparition de l'ECM et moins d'une semaine pour le diagnostic (63% des patients). Cela signifie que le pic d'infestation par les tiques se situe environ 1 mois avant celui de la maladie, soit de mars à juillet.

Bien que la période d'activité du vecteur *Ixodes ricinus* soit biphasique (printemps et automne), ceci ne se traduit pas au niveau de la maladie. L'explication peut résider dans le mode de vie des populations à risques qui sortent plus volontiers et en tenues plus légères au printemps et en été qu'à l'automne, ce qui faciliterait l'infestation par les tiques et la transmission de la maladie.

Epidémiologie analytique :

Les modes de transmission :

Il existe plusieurs modes de transmission de la maladie, dont le principal reste la transmission vectorielle par les tiques dures. Cependant, d'autres modalités ont été observées, notamment la transmission par l'intermédiaire d'insectes ou encore par transmission directe sans passage par un vecteur.

Transmission par les tiques dures :

Les tiques dures appartiennent au sous-ordre des Ixodoidea et à la famille des Ixodidae comprenant 650 espèces réparties en 13 genres [42]. De nombreuses espèces ont été montrée porteuses de *Borrelia burgdorferi* mais ne sont pas capable d'entretenir un foyer de borréliose. Les vecteurs sont différents en fonction de la localisation géographique, mais les vecteurs primaires sont du genre *Ixodes* spp.

On trouve en Europe essentiellement *Ixodes ricinus*, la tique du mouton, qui est également la plus répandue et vectrice de nombreuses maladies de l'Homme et du bétail (Annexe V) [103]. En Asie et au Japon, c'est *Ixodes persulcatus* qui est principalement incriminée, et secondairement *Ixodes ovatus* au Japon. Aux Etats-Unis, on retrouve *Ixodes dammini* au Nord-Est, *Ixodes scapularis* au Sud Est, et *Ixodes pacificus* au Nord-Ouest [78].



Figure 10 : Tique en Microscopie électronique à balayage [24]

Transmission par les insectes :

Elle est citée dans de nombreuses publications [42] [52] [60] [78] [116], dans lesquelles on montre non seulement la présence de *Borrelia burgdorferi* mais également sa transmission aux hôtes. Des *Borrelia* ont été retrouvées chez de nombreux diptères (culicidés et tabanidés) et également des siphonaptères.

Des cas de borréliose de Lyme ont été décrits en Suède hors de la zone d'extension d'*Ixodes ricinus*, et également en Australie dans une région dépourvue d'ixodidés [7]. De plus, les insectes hématophages en région d'endémie sont porteur de la bactérie (à des taux pouvant atteindre 21% chez les taons), alors qu'ils en sont exempts en zone indemne. Expérimentalement, 59% des taons et 24% des moustiques nourris avec du sang de bovin infecté sont porteurs de *Borrelia* dans l'intestin. D'autre part, l'infection a été transmise expérimentalement des moustiques au Hamster (connu par mesure d'anticorps) [42].

Ces vecteurs secondaires peuvent avoir une influence non négligeable sur l'entretien de l'infection en zone d'endémie, de par la multitude de repas sanguins qu'ils peuvent réaliser sur de nombreux hôtes.

Transmission directe :

Plusieurs constatations ont mené à cette hypothèse : parmi les Spirochètes, les Tréponèmes - dont *Borrelia burgdorferi* est très proche – permettent la transmission directe sans l'intermédiaire d'un vecteur, que ce soit par transmission foeto- maternelle, par transmission sexuelle ou par l'urine. D'autre part, la bactérie est retrouvée dans les urines (rongeurs [116], bovins [18] [84], chiens [42]), le colostrum [84], la semence de l'Homme. Enfin, la contamination par voie orale a été démontrée chez les Rongeurs et pourrait avoir lieu chez les Carnivores [42].

La contamination par voie transplacentaire a bien été documentée chez l'Homme par GARDNER (citée par [52]) : elle a recensé les cas de maladie de Lyme chez les femmes enceintes et les issues de ces grossesses. Il apparaît qu'un fort

pourcentage n'aboutissent pas, et que certains nouveaux-nés présentent des symptômes. Chez les Bovins, la transmission transplacentaire est prouvée, avec avortement, mortinatalité et naissance de veaux débiles [84] [116].

Ces modes de contamination secondaire, s'il ne représentent pas la majorité des cas, peuvent également jouer un rôle épidémiologique dans la dissémination de la bactérie.

Biologie du principal vecteur en Europe de l'ouest :

Ixodes ricinus :

Il existe de nombreux facteurs dont dépend la dissémination de la borréliose de Lyme : climat, phytocénose et zoocénose, diversité et densité des vecteurs et des hôtes, fréquence des contacts vecteur/hôte et taux d'infection respectifs [55].

La biologie du vecteur a une influence primordiale sur l'exécution du cycle de *Borrelia burgdorferi* et donc sur l'épidémiologie de la maladie.

Habitat : d'après [42] [55] [95] [103] [116] (Annexe VI)

La répartition géographique d'*Ixodes ricinus* en Europe est large, à part l'extrême nord et l'extrême sud. On la trouve rarement au-dessus de 1200 m et jamais au-dessus de 1500 m. D'autre part, les zones de marécages ou inondables, ou les régions trop sèches en sont exemptes. On n'en trouve pas non plus sur le pourtour méditerranéen.

Ce sont des tiques exophiles (les phases libres du développement se déroulent dans le milieu) dont le biotope de repos est le sol. C'est à ce niveau que l'on retrouve les oeufs et les larves, dans la litière constituée par les feuilles en décomposition.

Le milieu doit satisfaire deux conditions indispensables à la survie d'*Ixodes ricinus* : d'une part un taux d'humidité supérieur à 80% dans les périodes les plus sèches de l'année, de manière à maintenir leur balance hydrique, sans pour autant

que le terrain soit inondé à la saison pluvieuse. Les tiques sont en effet sensibles à la dessiccation durant la période d'affût et pendant les phases de développement. D'autre part, le milieu doit être riche en hôtes potentiels pour les trois stades de développement.

C'est pourquoi on retrouve la tique principalement dans les forêts déciduales offrant une végétation couvrante, dans les fourrés, arbustes, sous-bois, chemins creux, en bordure de pâturage ou dans les pâtures elles-mêmes où elles se nourrissent sur le bétail. On les trouve également dans les forêts de conifères, si la litière est suffisamment épaisse pour maintenir le taux d'humidité. Les zones les plus prolifiques sont situées dans les forêts à sols acides, riches en fougères [personnel de l'ONF, communication personnelle]. On les trouve plus rarement dans les jardins entretenus, à part dans les fourrés car ils abritent également les petits mammifères nécessaires au cycle.

La distribution horizontale est assez réduite, dépendant du site de ponte de la tique après son repas sanguin. Le déplacement des larves se fait dans un rayon de 30 à 50 cm autour du lieu de l'éclosion. La distribution des nymphes et des adultes est moins connue, mais semble également assez condensée (déplacement d'un mètre au maximum pour les adultes). Par contre, la distribution verticale des tiques à l'affût est plus variable, en fonction du stade du cycle : les larves se trouvent sur le sol dans la litière, les nymphes montent sur les branches basses autour de 10 cm de haut, les adultes se mettent à l'affût dans la végétation entre 10 et 50 cm du sol, parfois plus haut. Au cours de l'affût, les tiques sont sensibles aux vibrations, aux variations d'odeur, de température, de lumière, ainsi qu'à des stimuli chimiques comme l'ammoniaque, le dioxyde de carbone ou encore l'acide lactique [32].

Cycle de développement : d'après [30] [42] [55] [78] [103] (Annexe VII)

Il est assez long, ce qui présente un avantage pour la survie et la dissémination de *Borrelia*, et peut durer de 2 à 6 ans suivant les conditions climatiques, 3 ans en moyenne. C'est un cycle trixène (3 hôtes), triphasique (larve, nymphe, adulte),

avec un repas sanguin à chaque stade.

La femelle pond 500 à 3000 oeufs selon l'importance du repas, au sol dans un endroit obscur, en décrivant une petite traînée enrobée dans une gangue muqueuse produite par l'organe de Gené. La femelle meurt après la ponte.

Après une incubation de 8 jours à 3 semaines, les larves éclosent, le tégument est mou et le corps gonflé d'eau et de déchets métaboliques issus de l'embryogénèse. En quelques jours, la larve est prête à parasiter un premier hôte. Elle monte sur l'hôte jusqu'à une zone où la peau est plus souple et se fixe grâce à ses pièces buccales, pour un repas durant en moyenne 3 à 5 jours, en fonction des conditions environnementales. C'est le volume de sang absorbé qui détermine la taille de la nymphe (elle augmente de 10 à 20 fois son poids).

La larve se détache alors et trouve un endroit où effectuer sa mue. C'est une métamorphose complète qui dure de 8 jours à plus de 3 mois (4-6 semaines en moyenne). La nymphe (1,5-2 mm environ) trouve ensuite un autre hôte pour son repas sanguin qui dure 4-7 jours, et lâche à nouveau son hôte pour se transformer en adulte (en 8 jours à plusieurs semaines). Le volume ingéré conditionne à nouveau la taille au stade suivant, le mâle étant plus petit que la femelle et seulement occasionnellement hématophage.

La femelle trouve un troisième hôte, et son repas sanguin dure environ 7 à 10 jours, durant lequel elle peut absorber 5 mL de sang et atteindre 1 cm. Le mâle reste plus longtemps sur l'hôte pour s'accoupler avec plusieurs femelles. L'accouplement peut avoir lieu sur l'hôte ou au sol, et a lieu pendant le repas sanguin de la femelle. Des facteurs d'attraction permettent la rencontre des partenaires.

La femelle tombe ensuite au sol et commence la ponte après la digestion et l'ovogénèse.

Saisonnalité : d'après [30] [42] [55] [103]

La période d'activité des tiques varie dans le temps, et s'étale de mars à octobre en Europe, avec en général deux pics d'incidence au printemps et à l'automne, correspondant à deux sous-populations (nymphe et adulte). En effet, les larves en France ont une activité maximale en juillet ; les nymphes ayant hiverné reprennent leur activité en mars, avec un maximum en mai, puis disparaissent l'été pour revenir en septembre ; les adultes sont particulièrement nombreux en mai, septembre et octobre.

Le déterminisme de l'activité d'affût est influencé par les conditions climatiques (température et humidité principalement) et la photopériode, mais aussi par des facteurs comme la nature de l'habitat et la présence d'hôtes potentiels. En dehors des périodes favorables, la tique entre en diapause ; on distingue la diapause comportementale, sorte de quiescence de la tique à jeun, de la diapause développementale, impliquant l'arrêt des phases de mue ou d'embryogénèse pour les oeufs. Des facteurs génétiques des populations locales de tiques influent également sur la longueur de la diapause.

Cette activité saisonnière retentit bien évidemment sur l'épidémiologie de la borréliose de Lyme, et des études ont montré que le taux d'infection chez les tiques varie également suivant la saison, de même que la présence d'hôtes potentiels.

Hôtes potentiels : d'après [30] [42] [55] [103]

Les ixodes parasitent des hôtes très variés : reptiles, oiseaux, mammifères (dont l'Homme). Ce sont des tiques ubiquistes, mais il existe une sélectivité variable

Selon les espèces et le stade évolutif. Les larves sont plutôt trouvées sur les petits mammifères comme :

- Des rongeurs : mulot (*Apodemus*), campagnol (*Clethrionomys*, *Microtus*),
écureuil (*Sciurus*) ;

- Des insectivores : hérisson (*Erinaceus*), musaraigne (*Sorex*, *Neomys*).

Les nymphes sont également souvent retrouvées chez ces espèces mais également chez :

- des lagomorphes : lièvre (*Lepus*), lapin (*Oryctolagus*) ;
- des carnivores : putois, hermine (*Mustela*) ;
- des oiseaux : faisan (*Phasianus*), merle (*Turdus*), petits passereaux.

Les adultes sont retrouvés préférentiellement sur les grands mammifères :

des ongulés : cerf (*Axis*, *Cervus*), chevreuil (*Capreolus*), daim (*Dama*), sanglier (*Sus*), ovins, bovins et caprins ;

des carnivores : renard (*Vulpes*), martre (*Martes*), chien (*Canis*), chat (*Felis*);

l'Homme.

Compétence de vecteur : d'après [11] [30] [42] [55] [103]

Ixodes ricinus est vecteur principal de *Borrelia burgdorferi* en Europe. Il existe une transmission trans-stadiale, c'est-à-dire qu'une larve infectée lors de son premier repas sanguin donnera une nymphe puis un adulte également infectés. Ainsi, on observe un gradient croissant et chronologique du taux de contamination. Cependant, les nymphes sont numériquement beaucoup plus nombreuses que les adultes et sont donc à l'origine de plus de cas (> 80% des morsures dans certaines régions chez l'Homme). De plus, les nymphes sont souvent moins visibles, ce qui les empêche d'être repérées.

La transmission est efficace après seulement 17-29 h de fixation d'une nymphe sur son hôte. En moyenne, on compte 1-3 jours pour les nymphes et 2-4 jours pour les adultes.

La transmission transovarienne de *Borrelia* est également présente chez *Ixodes ricinus*, mais semble assez faible : moins de 5% des larves. En fait, une étude a

montré que seulement 1% des pontes étaient contaminées, parmi lesquelles 44 à 100% des oeufs et en conséquence 47 à 97% des larves sont infectées [11].

Dans la nature, la transmission de l'infection entre tiques et hôtes dépend de la fréquence des contacts entre les deux espèces, et également du taux d'infection du vecteur. Or on observe une grande abondance des larves par rapport aux nymphes, et de même des nymphes par rapport aux adultes (environ 10 fois plus de nymphes que de femelles). Par contre, les nymphes présentent un taux d'infection par *Borrelia burgdorferi* bien supérieur à celui des larves : 30% d'infection pour les nymphes d'*Ixodes ricinus* (soit 10 à 20 fois plus que pour les larves). Au final, la grande abondance de nymphes infectées leur fait jouer un rôle très important dans la transmission de la bactérie, notamment chez les passereaux, les écureuils et les lièvres, chez qui l'infestation est très fréquente. Dans le cas des petits mammifères, notamment les rongeurs, où l'infestation par les larves est plus fréquente, la probabilité de rencontrer une nymphe infectée est quand même plus grande que celle de rencontrer des larves infectées par voie transovarienne. Ces constatations sont toujours à relativiser, le rôle des larves pouvant varier selon la période et le lieu.

Une étude menée sur le sud de l'Allemagne a montré que sur plus de 3000 tiques prélevées, 20% des adultes, 10% des nymphes et seulement 1% des larves étaient infectés. Les chiffres selon les études sont très variables, car les protocoles de capture sont différents (ou même simplement la période de capture) et ont une influence sur les résultats obtenus. On obtient en moyenne en Europe un taux d'infestation des tiques d'environ 10-20%.

Cette étude de la biologie d'*Ixodes ricinus* nous permet de mieux cerner le rôle éco-épidémiologique du vecteur dans la borréliose de Lyme. Parmi tous les hôtes hébergeant *Ixodes ricinus*, certains jouent un rôle de réservoir de germes et permettent l'entretien des foyers d'infection.

Les réservoirs : d'après [55] [103]

La notion de réservoir est assez précise et mérite d'être clairement définie car elle a un enjeu important dans l'épidémiologie de la maladie.

Un réservoir-hôte est un vertébré qui abrite une espèce pathogène et se comporte comme une source d'infection à long-terme pour les autres espèces, hôtes ou vecteurs. Ainsi, un animal séropositif ou à partir duquel on isole le germe n'est pas nécessairement un réservoir, cela prouve uniquement qu'il a été en contact avec le pathogène [55] [103].

On peut déterminer la capacité de réservoir par différentes méthodes : en laboratoire, par infestation d'un animal infecté par des tiques non contaminées, suivie de la démonstration de la pathogénicité des tiques au cycle suivant. Si l'on veut s'affranchir du laboratoire, on peut capturer des larves directement sur les animaux, en supposant que l'infection trans-ovarienne est quasi-nulle (1% n'est pas forcément négligeable). La dernière méthode qui rejoint la précédente est la capture de nymphes à jeun dans le milieu et la détermination de l'hôte sur lequel la larve a pu se nourrir (par détection d'ADN du cytochrome b ou d'ADN ribosomal 18S), ce qui permet d'accéder au statut d'espèces difficilement accessibles [103].

Ce statut dépend par ailleurs du lieu et de la période à laquelle les prélèvements ont été faits. D'autre part, on note des différences en fonction des souches de *Borrelia* considérées : par exemple, *Borrelia afzelii* chez les petits rongeurs, *Borrelia garinii* et *Borrelia valaisiana* chez les oiseaux, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto et *Borrelia afzelii* chez l'écureuil. Ces spécificités pourraient s'expliquer par un phénomène de résistance au complément de l'hôte comme nous le verrons en étudiant la pathogénie [64].

On connaît peu la durée de l'infection par *Borrelia* chez les vertébrés. Cependant, les animaux développant la maladie (comme par exemple les bovins, équins, l'Homme) ne peuvent constituer des réservoirs. De même, les animaux résistants

à l'établissement de la maladie grâce à leur système immunitaire (cervidés, ovins) ne présentent pas de forme généralisée de la maladie ; par contre, ils constituent une interface permettant la transmission par co-infestation des nombreuses tiques qui peuvent parasiter un même animal [55].

En fait, le réservoir principal de la maladie en Europe est constitué par les petits rongeurs, ainsi que des insectivores comme le hérisson ou les musaraignes (Annexe VIII). Ceux-ci sont principalement parasités par des larves, mais les nymphes peuvent également s'y nourrir et entretiennent un taux d'infection élevé. Parmi les lagomorphes, le lièvre est un réservoir bien plus important que le lapin, celui-ci

n'étant que peu parasité par les tiques, qui par ailleurs développent à son contact (expérimentalement et dans la nature) un faible taux d'infection.

Les carnivores ont probablement un rôle limité à ce niveau : le renard transmet peu l'infection aux larves, le chien semble un bon réservoir mais pendant un temps assez court après l'infection, et le parasitisme est en général peu important (peu de chiens à l'état sauvage). Le chat est rarement parasité du fait de la toilette fréquente qu'il réalise. Par contre, les chats retournés à l'état sauvage (chats hares) sont parfois contaminés et peuvent disséminer l'infection. Il existe peu de données à leur sujet.

Les ongulés (sauvages comme domestiques) infectés ne transmettent pas bien la bactérie aux tiques qui les parasitent, mais leur rôle réside plus dans l'entretien de la population de tiques localement, ce qui permet de maintenir des foyers de borreliose.

Les oiseaux, par contre, sont de plus en plus considérés comme un réservoir très important de la bactérie, notamment les merles et les faisans. D'autre part, les oiseaux, de par leur potentiel migratoire important, sont soupçonnés de diffuser la maladie à plus large échelle [103].

L'Homme constitue un hôte accidentel qui déclare la maladie. La compétence de

réservoir est le fruit d'une longue évolution, dans laquelle les organismes s'habituent petit à petit l'un à l'autre. L'adaptation physiologique qui en résulte permet la coexistence des deux organismes et la persistance dans le milieu.

Par ailleurs, les tiques infectées peuvent par elles-même constituer un réservoir de la maladie, leur durée de vie étant suffisamment longue pour permettre un maintien dans le temps de la bactérie.

Cycles enzootiques fermés : d'après [42] [55]

A côté des cycles de maintenance non-spécifique de la maladie par les réservoirs-hôtes, on observe des associations spécifiques qui entretiennent des cycles fermés, comme c'est le cas chez le hérisson en Suisse.

Ceux-ci sont souvent parasités par la tique *Ixodes hexagonus*, vecteur potentiel de *Borrelia burgdorferi*, et peuvent maintenir des foyers locaux de borréliose, avec un impact éco-épidémiologique non négligeable sur la maladie dans certains milieux.

D'autres cycles sont cités, comme ceux impliquant *Ixodes trianguliceps* avec les rongeurs, ou encore *Ixodes uriae* et les oiseaux de mer. Ces tiques ont été trouvées porteuses de *Borrelia burgdorferi* mais leur rôle de vecteur n'a pas été démontré. D'autre part, si elles sont impliquées dans le maintien du spirochète dans la nature, ces tiques ne parasitent pas l'Homme et n'ont jamais été incriminées dans des cas de borréliose.

Les facteurs de risques :

L'essentiel des facteurs de risques est représenté par le mode de vie et tout ce qui s'y rapporte. Les personnes les plus exposées sont celles qui sont le plus en contact avec les tiques, c'est-à-dire les personnes qui travaillent en forêt (pour qui la maladie de Lyme constitue une maladie professionnelle), les touristes et promeneurs, mais aussi les enfants qui jouent en forêt, souvent en tenues dénudées, et en contact avec le sol.

Les activités et sports en forêt comme la chasse, la randonnée sont également des facteurs de risque.

Du point de vue de l'âge, on observe dans une étude américaine [26] une distribution bimodale avec un pic à 5-9 ans et un second pic dans la tranche 60-64 ans. L'étude réalisée par le réseau sentinelle des médecins généralistes français [91] montre une distribution de 4 à 85 ans, avec la moitié des cas ayant plus de 56 ans. Le réseau d'épidémiologie en Alsace fait état de 55% des cas entre 30 et 59 ans et près de 30% pour les plus de 60 ans. Les enfants de moins de 15 ans représentent seulement 8% des cas [35].

Le sex ratio est en général de 1/1, avec une prépondérance d'hommes entre 10 et 19 ans, et au dessus de 60 ans.

La catégorie socio-professionnelle peut également être considérée : on observe une majorité de retraités (autour de 30% pour les études françaises), des intervenants médico-sociaux, des travailleurs du milieu rural (paysans, éleveurs, forestiers...), du domaine de l'industrie et de l'artisanat [35] [91].

L'étude du réseau sentinelle a montré que 72% des patients habitaient en milieu rural, et 75% dans une maison avec jardin.

La présence d'animaux d'élevage est un facteur favorisant, bétail et surtout élevage ovin [21] [33]. Pour ces animaux, les pâtures en lisière de forêt, avec un passage fréquent d'animaux sauvages, et la présence d'arbustes pouvant abriter de petits rongeurs ou des oiseaux – réservoirs potentiels du germe – sont considérés comme zones à risques.

Enfin, la tique *Ixodes ricinus* peut être vectrice d'autres maladies comme la babésiose, l'ehrlichiose, l'encéphalite à tique, qui peuvent être transmises en co-infection avec *Borrelia burgdorferi* et rendre difficile le diagnostic de maladie de Lyme. Ces cas sont de surcroît difficiles à traiter, d'autant plus que *Babesia* et *Ehrlichia* sont immunosuppressives (Annexe V).

La borréliose de Lyme apparaît donc comme une maladie à vecteur de première importance, mondiale, et dont on cerne mieux à présent le cycle d'infection, les hôtes et réservoirs potentiels. On parle souvent de maladie émergente, alors que cette affection est connue de longue date, mais le tableau clinique complet – assez polymorphe - est connu depuis peu ; cela occasionne une recrudescence de diagnostics, et une montée artificielle de l'incidence car de plus en plus de médecins rapportent des cas. Cette situation semble se stabiliser aux Etats-Unis où l'incidence décroît depuis 1998, la formation ayant démarré beaucoup plus tôt, dès les premières découvertes dans les années 80.

Actuellement, l'heure est à la sensibilisation du public à ces affections qui touchent quand même une large part de la population et ont des conséquences médicales à long terme. De nombreux sites de vulgarisation sont apparus sur internet pour que soient prises les mesures de prévention nécessaires.

Nous allons à présent procéder à l'étude clinique de la maladie, principalement chez l'Homme et les Bovins.



Traitement :

Chez l'Homme :

Les modalités de traitement ont bien évolué au cours des années. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation d'antibiotiques. Selon le Dr BIGAIGNON de l'université catholique de Louvain : "Le traitement antibiotique constitue à l'heure actuelle la seule forme thérapeutique de la maladie de Lyme. Il doit donc être appliqué de façon précoce, rationnelle et optimale".

Alors que de nombreux antibiotiques sont efficaces in vitro, le choix est plus limité in vivo [2]. Le prélèvement de choix pour tester les antibiotiques est la peau, et des mécanismes d'échappement à certaines molécules sont observés (cf. la partie pathogénie), ce qui explique l'inefficacité de certains traitements initialement préconisés après des études in vitro.

Un traitement précoce permet en général une guérison plus rapide et plus complète, particulièrement dans le cas de la maladie de Lyme, de par les conséquences du passage à la chronicité [81].

Les antibiotiques les plus utilisés (Annexe XII) sont les pénicillines, amoxicilline, céphalosporines (3ème génération le plus souvent : cefuroxime, ceftriaxone, cefixime), les macrolides et les tétracyclines (doxycycline). La doxycycline n'est pas administrée chez la femme enceinte ni chez les enfants de moins de 9 ans, à cause de ses effets secondaires sur le développement ; elle présente également un effet photosensibilisant particulièrement gênant en été, et de nombreuses interactions médicamenteuses. Les bêta-lactames présentent une demi-vie assez courte nécessitant des administrations assez fréquentes (de l'ordre de 3-4 fois par jour). Par ailleurs, il existe de nombreux cas d'allergie à la pénicilline, qui sont traités à l'aide d'érythromycine. Les macrolides ont une très bonne pénétration (intracellulaire notamment pour les formes résistantes), et une demi-vie assez longue. Par contre, ils provoquent souvent une intolérance digestive et des interactions médicamenteuses [14].

Afin d'éviter les administrations répétées, notamment par voie IV, on peut pratiquer une antibiothérapie pulsée en doublant les doses, mais avec des administrations seulement 2-3 fois par semaine, ce qui est souvent efficace, moins traumatisant, et moins cher pour le patient [20].

Immédiatement après le début du traitement dans les heures qui suivent l'injection, on observe une phase d'aggravation transitoire des symptômes, connue sous le nom de réaction de Jarisch-Herxheimer, que l'on explique comme une réaction inflammatoire à la suite de la lyse des spirochètes [42] [43]. Une

injection de corticostéroïdes en complément de la première injection permet d'éviter cette réaction, qui régresse spontanément en 1 à 2 jours [84].

Le choix du traitement est fonction du stade auquel on intervient (Annexe XIII) :

à la suite d'une morsure de tique, il est inutile de procéder à un traitement antibiotique préventif comme il a pu être suggéré auparavant, sauf dans le cas particulier de personnes sensibles, ou dans les zones d'endémie [42] [78] [86] [97] [103]. Une étude comparative avec placebo a montré que l'utilisation d'antibiotiques n'a aucun intérêt en prophylaxie à la suite d'une morsure de tique [71].

Dès l'apparition des symptômes cutanés, on recommande l'administration biquotidienne par voie orale de doxycycline à raison de 100 mg par prise, pendant une durée de 15 jours [14]. La durée pourrait être abaissée à 10 jours selon une étude récente [122]. Chez l'enfant ou la femme enceinte, on privilégie l'amoxicilline per os à raison de 50 mg/kg/j en 3 prises quotidiennes pendant 15 à 21 jours. On peut également utiliser le céfuroxime axetil par voie orale à raison de 500 mg deux fois par jour. Ce traitement peut être entrepris pour une durée de 10 jours seulement s'il n'y a qu'un érythème migrant [14]. Enfin, les macrolides peuvent être administrés de manière unique quotidienne (pour l'azithromycine par exemple) à raison de 500 mg/j pendant 15 à 21 jours. La disparition des symptômes doit avoir lieu dans les 20 à 30 jours suivant le début du traitement [122].

Le second stade correspond à la dissémination des spirochètes, et notamment les signes articulaires ou neurologiques précoces. On peut alors envisager un traitement identique mais prolongé pendant 30 jours. En cas de non-rémission ou aggravation des symptômes, on utilise alors par voie parentérale (IV en général) de la pénicilline ou une céphalosporine de 3^{ème} génération. Le ceftriaxone est utilisé à la posologie de 1-2 g/j en une administration quotidienne, et le céfotaxime à 1-2 g/j en 3 prises quotidiennes, pendant 15 à 21 jours [78] [97] [122]. Ces molécules présentent une bonne diffusion au niveau articulaire et dans le système

nerveux central. On utilise le même traitement dans les formes cardiaques ou oculaires [122].

Dans les formes chroniques, on utilise les céphalosporines principalement, par voie IV et pendant un temps qui peut être assez long. Cependant, alors que certains proposent un traitement pouvant s'étaler sur 6 mois à 1 an [20], une étude menée par le NIAID [61] a montré que l'administration d'antibiotiques sur de longues durées pour les cas chroniques n'apportait aucune amélioration aux patients.

Des cas réfractaires au traitement, ou avec rémission puis rechutes périodiques sont observés, pour lesquels il est souvent utile d'évaluer les compétences immunitaires ou les co-infections possibles [20]. On observe également des symptômes arthritiques ou fibromyalgiques post-Lyme, ou encore des problèmes neurologiques (perte de mémoire, fatigue, baisse de la concentration), pour lesquels aucune explication ni thérapeutique ne sont connues [61] [81] [97] [106].

Des mécanismes de résistance ou d'échappement aux antibiotiques ont été découverts chez *Borrelia burgdorferi* [20]. Elle produit par exemple une bêta-lactamase qui peut expliquer certains échecs de traitement par la pénicilline ou les céphalosporines. Cependant, ce système enzymatique semble être dépassé par des doses élevées d'antibiotiques, par des perfusions continues, ou des formes dépôt (benzathine pénicilline). L'enveloppement intracellulaire de la bactérie, que nous avons évoqué à propos de la pathogénie, la protège également de l'action des antibiotiques. On a mis en évidence l'existence d'une couche S de glycoprotéines qui empêcherait le passage des antibiotiques. Enfin, certaines souches s'avèrent insensibles à l'action de certaines familles d'antibiotiques ; *Borrelia burgdorferi* peut passer de manière réversible sous une forme dite cystique ou forme L, dépourvue de paroi, et donc insensible à l'action de certains antibiotiques.

Thérapeutique adjuvante :

On peut préconiser l'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens, mais dont l'efficacité n'est pas prouvée [78], ou encore des injections de corticoïdes intra-

articulaires [97]. Dans le cas des arthrites de Lyme, une synoviectomie sous arthroscopie peut être envisagée.

Les traitements prolongés peuvent provoquer des infections par les levures, qui seront gérées par des traitements locaux (nystatine, antiseptiques, yaourt et acidophilus). D'autre part, la gestion de la récupération et la réhabilitation ne doivent pas être négligées pour les formes chroniques (antidépresseurs, kinésithérapie, surveillance nutritionnelle et compléments alimentaires) [20].

Chez les bovins :

Le manque de données nous amène à calquer les traitements suivis chez l'Homme pour le traitement des animaux. Chez les Bovins, ce sont principalement les tétracyclines et la pénicilline qui sont utilisées de par leur coût moins élevé [59] [78] [84]. On utilise plutôt l'oxytétracycline, par voie intraveineuse à la posologie habituelle de 10 mg/kg/j. La durée du traitement est fonction de l'amélioration de l'état de l'animal, et varie entre 3 jours et 3 semaines environ [59] [84] [89]. La pénicilline est utilisée sous forme procaine à raison de 30'000-45'000 UI/kg/j en IM pendant 10 jours, suivie d'injections de benzathine pénicilline en IM pendant encore 10 jours [89].

Les tétracyclines sont normalement à éviter sur les jeunes veaux, les vaches gestantes ou en lactation mais sont tout de même utilisés [84]. Aucune réaction de type JARISCH-HERXHEIMER n'a été décrite chez les bovins ; elle se traduirait par une hyperthermie, une augmentation du gonflement articulaire et de la douleur durant les 24 premières heures de traitement.

La prescription d'anti-inflammatoires (phénylbutazone ou corticostéroïdes) peut améliorer le confort et le rétablissement de l'animal [67] [89].

Le traitement de la borréliose de Lyme peut donc se compliquer très rapidement, et la durée des protocoles engendre un coût non-négligeable, que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal. La prophylaxie s'impose donc d'elle-même, pour intervenir en amont de la maladie.

Prévention :

La prévention passe par des mesures indirectes de lutte contre le vecteur et les réservoirs, et des mesures directes de lutte contre l'infection.

Mesures indirectes :

Information :

La sensibilisation des populations est la première étape, la plus importante. Elle passe par l'information sur la maladie, et a pris une importance considérable aux Etats-Unis, zone d'endémie. On compte de nombreux sites internet de vulgarisation à destination du grand public [24] [66] [69] [70] [114] ou des sites destinés aux

professionnels de la santé [65] [81] [101] [103] [105]. Si on lance une recherche sur internet par l'intermédiaire de plusieurs moteurs de recherche, on obtient 537.000 réponses pour « Lyme ». L'information a permis une prise de conscience collective aux Etats-Unis, et si l'incidence apparente a considérablement augmenté (on est passé d'un sous-diagnostic à un diagnostic parfois excessif), elle est depuis 1998 en baisse [24] [77].

En France, l'institut Pasteur a créé un CNR Borrelia (centre national de référence) ; l'institut de veille sanitaire (IVS) a mis en place un réseau d'épidémiologie en mars 2001, dont le but est la description précise des caractéristiques de la maladie et son incidence en région Alsace, particulièrement touchée par la maladie de Lyme [28] [35]. Enfin, l'INSERM a mis en place une étude via le réseau sentinelle pour évaluer l'incidence française et sensibiliser les praticiens (médecins et pharmaciens) [91].

L'information concerne notamment les mesures de protection pour éviter les morsures de tiques. On recommande donc :

d'éviter les zones d'endémie en période à risque, d'éviter de marcher hors des

chemins, dans les zones broussailleuses, ou de s'asseoir dans l'herbe ;

de porter des vêtements couvrants, chapeaux, chaussures fermées, de couleur claire pour repérer facilement les tiques [81], éventuellement imprégnés de répulsifs ou insecticides. On utilise notamment : le bayerpel, le diéthylméthylbenzamide (DEET), la perméthrine, le diméthylphtalate (DMP), le N-butyl,N-acétyl-3 éthylaminopropionate [78] [86] [97] ;

de contrôler après chaque sortie son propre corps et celui des enfants. Rappelons que les tiques ne sautent pas mais rampent jusqu'à la pointe des feuilles ou herbes et s'accrochent au passage de l'hôte, puis migrent sur les vêtements ou à travers les poils jusqu'à une zone où la peau est tendre. Les sites de prédilection sont : la tête, le cou, l'arrière des genoux et des chevilles, mais également entre les orteils, sur ou dans les oreilles, et au niveau des aisselles et de l'aîne [103] ;

De contrôler également les animaux domestiques, et d'utiliser chez eux des traitements topiques (type spot-on ou transcutanés) [42] [78].

Comment retirer une tique : [53] [103]

On entend absolument tout concernant le retrait d'une tique : allumette brûlante, alcool, éther, pétrole gélifié, essence de thérébentine... Ces pratiques sont à proscrire, elles ont notamment pour conséquence de faire régurgiter les spirochètes par l'intestin de la tique et faciliter la transmission des pathogènes [24] [42] [97] [103]. Pour retirer la tique, il suffit de saisir la tique à la base du corps, là où elle est attachée et tourner doucement dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (« dévisser ») sans tirer dessus, ce qui a pour effet de décrocher les pièces buccales sans que la tête reste en place. Il suffit ensuite de désinfecter le site de morsure et de mettre la tique dans de l'alcool pour la tuer. Pour qu'une morsure soit infectante, il faut que la tique soit attachée en moyenne 24 à 48 heures [24] [103], ce qui laisse le temps de la retirer sans panique.

L'analyse de la tique pour savoir si elle pouvait être infectieuse est aléatoire et déconseillée, celle-ci pouvant mener à des faux-positifs [53].

Lutte contre les vecteurs :

Dans le milieu, elle pose des problèmes écologiques, de par l'abondance et la répartition large des tiques dans des milieux difficiles d'accès [42] [103]. L'épandage d'acaricide dans les pâturages (chlorpyrifos à 600 g/ha) donne de bons résultats, mais on s'expose à des risques de résistance. A proximité des jardins et des pâtures, on peut effectuer un débroussaillage, tonte régulière de la pelouse dans les jardins, ramassage des feuilles, mais l'effet est limité. La lutte contre les tiques peut s'effectuer au niveau des réservoirs ou des animaux domestiques. L'utilisation de colliers, ou de d'insecticides en spot-on (pyréthrinoïdes, organophosphorés) permet de limiter l'infestation chez le chien. Chez les bovins également, on peut utiliser les antiparasitaires externes, comme les organochlorés, la fluméthrine, les avermectines.

La dispersion d'appâts pour les rongeurs dans des boîtes dont les parois sont imprégnées d'acaricides a été essayée. Des cotons imbibés d'acaricides (perméthrine) dont les rongeurs se servent pour réaliser leur nid, ont été également dispersés. Cependant, ces techniques ont leurs limites, notamment un coût élevé, une faible rémanence et des conséquences sur l'environnement [42] [86] [103]. Sur les cervidés, l'utilisation de topiques comme les pyréthrinoïdes, ou de traitements systémiques comme les avermectines est en cours d'étude [103]. La lutte contre les réservoirs (Rongeurs ou cervidés) est irréalisable, une simple limitation d'effectifs restant inefficace [42].

Une lutte biologique a été tentée grâce à des hyménoptères *Hunterellus hookeri*, ou encore des champignons pathogènes *Metarhizium anisopliae*, pour limiter la transmission de *Borrelia burgdorferi* [42] [103].

Mesures directes :

C'est l'utilisation de l'immunité active par la vaccination.

Chez l'Homme :

Le vaccin humain LYMERix, Smithkline Beecham, a été récemment retiré du commerce (février 2002), faute de résultats commerciaux (après 1,49 millions de doses vendues) [45]. C'était un vaccin recombinant monovalent, utilisant la lipoprotéine OspA. L'immunité induit la synthèse d'anticorps qui, s'ils sont en quantité suffisante, permettent de tuer les borrelies dans l'intestin de la tique avant leur migration vers les glandes salivaires [53] [94]. Il n'est par contre pas efficace en post- infection, car la protéine OspA n'est plus (ou faiblement) exprimée une fois dans l'hôte [64] [78].

Plusieurs inconvénients majeurs limitaient l'utilisation de ce vaccin :

L'immunité n'est acquise qu'à partir de 3 injections (1ère injection à j0, 2ème à j30 et la 3ème au choix à j60, au mois d'avril suivant ou un an après) [53] ; d'autre part, le vaccin est inutilisable chez les enfants de moins de 15 ans [24] ;

Il n'est que partiellement efficace en Europe car les protéines OspA sont antigéniquement très différentes en fonction de l'espèce considérée ; les infections à *B.garinii* et *B.afzelii* ne sont pas couvertes par le vaccin ;

La suspicion d'un processus auto-immun impliqué dans les arthrites de Lyme qui serait lié à la protéine OspA limite son utilisation ; cependant, l'étude comparative avec vaccination ou placebo montre que le développement de l'arthrite ne diffère pas significativement [53].

Les personnes ayant déjà été touchées par l'arthrite de Lyme gardent un taux d'anticorps suffisamment élevé pour ne pas nécessiter de vaccination. Par contre, les patients ayant eu un érythème migrant, en zone d'endémie, ou les personnes exposées ou à risques (forestiers par exemple), sont potentiellement des candidats à la vaccination [53].

Un nouveau vaccin est actuellement à l'étude, utilisant la protéine OspC qui est exprimée chez l'hôte directement, et qui déclencherait une réponse immune

protectrice chez les animaux vis-à-vis de toutes les souches de *Borrelia burgdorferi* sensu lato [94].

Chez les animaux domestiques :

Il existe un vaccin chez le chien, MERILYMND, contenant une souche française de *Borrelia burgdorferi* inactivée et adjuvée par de l'hydroxyde d'aluminium, dont l'efficacité et l'innocuité ont été prouvés [36] [78].

Chez le cheval, des essais concluants ont été réalisés aux Etats-Unis avec un vaccin recombinant de la protéine OspA [25].

Chez les bovins, aucune publication à ce jour n'est disponible sur ce sujet.

Conclusion

La maladie de Lyme est une zoonose d'importance mondiale, dont les conséquences sur la santé humaine peuvent être graves et invalidantes, notamment lors d'épisodes chroniques. La connaissance de la pathogénie, particulièrement complexe, montre un degré d'adaptation et de résistance aux défenses immunitaires très évolué pour *Borrelia burgdorferi*.

Le traitement, s'il est aisé lors des premiers stades, perd de son efficacité pour les formes chroniques, entraînant une résistance aux traitements antibiotiques (l'origine auto-immune reste à vérifier).

On comprend alors l'intérêt porté aux outils diagnostiques, et à la démarche à suivre dans les suspicions de borréliose de Lyme. Le diagnostic de laboratoire a fait des progrès considérables, avec des outils de dépistage comme l'ELISA, ou de confirmation comme le Western-Blot ou la PCR. L'uniformisation des critères de diagnostic en matière d'immunoblot permettront de rendre comparables les différentes études menées par les laboratoires dans le monde entier.

Le diagnostic précoce ne peut être réalisé que si les patients d'une part, et les médecins d'autre part, sont bien informés sur la maladie, et l'explosion de l'incidence aux Etats-Unis en une dizaine d'années montre l'intérêt des campagnes de sensibilisation auprès de la population (on passe d'un sous-diagnostic à un diagnostic légèrement excessif). Les conseils en matière de prévention contribuent également à diminuer les facteurs de risques pour les personnes les plus exposées.

Chez les bovins, les connaissances en sont à leur début, le tableau clinique étant peu caractéristique, et les infections subcliniques très fréquentes. Les outils diagnostiques utilisés sont souvent adaptés de produits humains, ce qui nécessite un étalonnage préalable des tests.

Au vu des prévalences obtenues dans différents pays d'Europe et aux Etats- Unis,

il nous a semblé intéressant d'évaluer le niveau de prévalence en France, dans un département où de nombreux cas humains sont régulièrement diagnostiqués : la Meurthe et Moselle. La technique retenue pour ce screening est l'immunofluorescence indirecte.

Avec un taux de prévalence de 28,1% et une répartition assez uniforme sur le département, la Meurthe-et-Moselle constitue une zone d'endémie. D'autres études à venir pourraient s'intéresser par exemple au statut clinique des animaux, ce qui permettrait d'établir un seuil sérologique pour les atteintes cliniques de maladie de Lyme.

BIBLIOGRAPHIE

- [11]- BELLET-EDIMO OR. : *Importance de la transmission transstadiale et de la transmission transovarienne du Spirochète Borrelia burgdorferi (Spirochaetales : Spirochaetae) chez la tique Ixodes ricinus (Acari : Ixodidae) dans l'épidémiologie de la borréliose de Lyme*, PhD Thesis, University of Neuchatel, Neuchâtel, Switzerland, 1997.
- [18]- BURGESS EC., GENDRON-FITZPATRICK A., WRIGHT WO. : Arthritis and systemic disease caused by Borrelia burgdorferi infection in a cow, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **191**, 1468-1470.
- [21]- CABANNES A., HERNANDEZ JC., LUCCHESI F., APPRIOU M., TRIBOULEY-DURET J. : Borréliose de Lyme dans le cheptel bovin et ovin du département de la Gironde, *Méd. Mal. Inf.*, 1997, **27**, 878-883.
- [24]- CDC division of vector-borne infectious diseases, *CDC Lyme disease home page*, [en ligne], (mise à jour nov. 2003), [<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/index.htm>], (consultée nov. 2003).
- [26]- CHOW CC., EVANS jr AS., NOONAN-TOLY CM., WHITE D., JOHNSON GS., MARKS SJ., CALDWELL MC., HAYES EB. : Lyme disease trends - Dutchess County, New York, 1992-2000, *Mount Sinai J. Med.*, 2003, **70**, 207-213.
- [27]- CHRISTIANN F., RAYET P., PATEY O., LAFAIX. C. : Epidemiology of Lyme Disease in France - Lyme Borreliosis in the region of Berry Sud - A six year retrospective, *Europ. J. Epidemiol.*, 1996, **12**, 479-483.
- [28]- CHRISTMANN D. : Réseau de surveillance de la maladie de Lyme en Alsace, *Bull. Info. IVS*, 2002 (Nov.), n°4.
- [30]- COURTIN D. : *Infection des tiques par les bactéries du groupe Borrelia burgdorferi s.l. : distribution géographique*, DEA, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, 2000, 36p.

- [35]- DESHAYES F., SCHMITT M. : Résultats intermédiaires de la surveillance de la maladie de Lyme en Alsace, *Bull. Info. IVS*, 2002 (Juil.), n°3.
- [36]- DMV, 12^{ème} éd., Maisons-Alfort : Ed. point vét., 2003, 1760p.
- [37]- DOBY JM., BETREMIEUX C., ROLLAND C., BARRAT J. : Les grands mammifères forestiers, réservoirs de germes pour *Borrelia burgdorferi*, agent de la maladie de Lyme ?, *Rec. Méd. Vét.*, 1991, **167**, 55-61.
- [39]- DOURNON E., ASSOUS H., FOURCADE C. : La maladie de Lyme en France (à propos de 272 cas), *Bull. Epidémiol. Hebdo.*, 1987, **15**, 7-69.
- [40]- DOURNON E., VILLEMINOT S., HUBERT B. : La maladie de Lyme en France : enquête réalisée auprès d'un réseau sentinelle de médecins généralistes. *Bull. Épidémiol. Hebdo.*, 1989, 185-186.
- [42]- EUZEBY JP. : *Borrelia burgdorferi* et la maladie de Lyme chez les animaux. Revue générale, *Revue Méd. Vét.*, 1989, **140**, 371-388.
- [43]- FALLON BA., NIELDSJA., BURRASCANO JJ., LIEGNER K., DELBENE D., LIEBOWITZ MR. : The Neuropsychiatric Manifestations of Lyme Borreliosis, *Psych. Quart.*, 1992, **63**.
- [45]-FRANZ JK., KRAUSE A. : Lyme disease (Lyme borreliosis), *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2003, **17**, 241-264.
- [52]- HARVEY WT., SALVATO P. : “Lyme disease”: ancientengine of an unrecognised borreliosis pandemic ?, *Med. Hypoth.*, 2003, **60**, 742-759.
- [55]- HUMAIR PF., GERN L. : The wild hidden face of Lyme borreliosis in Europe, *Microb. Inf.*, 2000, **2**, 915-922.
- [56]- ISOGAI H., ISOGAI E., MASUZAWA T., YANAGIHARA Y., MATSUBARA M., SHIMANUKI M., SETA T., FUKAI K., KUROSAWA N., ENOKIDANI M. *et al* : Seroepidemiological survey for antibody to *Borrelia burgdorferi* in cows, *Microbiol. Immunol.*, 1992, **36**, 1029-1039

- [57]- JI B. , COLLINS MT. : Seroepidemiologic survey of *Borrelia burgdorferi* exposure of dairy cattle in Wisconsin, *Am. J. Vet. Res.*, 1994, **55**, 1228-1231.
- [59]- KAUFMANN P., GOURREAU JM., JONCOUR G., BOULOUIS HJ. : Ehrlichiose, borréliose de Lyme et staphylococcie, *Bull. GTV*, 2003 (sept.), **21**, 72.
- [60]-KEITA A. : *La borréliose de Lyme en France : enquête sérologique chez le chien. Comparaison de deux méthodes : ELISA et Western-blot*, Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1994, n°030.
- [63]- KRAMPITZ HE., BARK S. : Epidemiology of Ixodes-Borreliosis in Southern Germany, *Immun. Inf.*, 1987, **15**,141-145.
- [65]- La maladie de Lyme – *Borrelia burgdorferi sensu lato*, [en ligne], [<http://lyme.free.fr/>], (consultée nov. 2003).
- [67]- LISCHER CJ., LEUTENEGGER CM., BRAUN U., LUTZ H. : Diagnosis of Lyme disease in two cows by the detection of *Borrelia burgdorferi* DNA, *Vet. Rec.*, 2000, **146**, 497-499..
- [69]- Lyme disease association home page, [en ligne], (mise à jour oct. 2003), [<http://www.lymediseaseassociation.org/>], (consultée nov. 2003).
- [70]- Lyme disease network, [en ligne], 1994-2003 [<http://www.lymenet.org/>], (consultée nov. 2003).
- [77]- Morbidity and mortality weekly report (MMWR), 2002, **51**, 29-31, n°2 (18 janv.).
- [78]- MOUGEOT I. : *La borréliose de Lyme*, Thèse Méd. Vét., Nantes, 2000, n°039, 67p..
- [81]- National institute of allergy and infectious diseases, National institue of health, [en ligne], (mise à jour nov. 2003), [<http://www.niaid.nih.gov/>], (consultée nov. 2003).

- [84]- PARKER JL., WHITE KK. : Lyme borreliosis in cattle and horses : a review of the literature, *Cornell Vet.*, 1992, **82**, 253-274.
- [86]- POSTIC D., BARANTON G., Borrelia, *In : Précis de bactériologie clinique*, Paris : Ed. ESKA, 2000, 1521-1531.
- [89]- RADOSTITS OM., GAY CC., BLOOD DC., HINCHCLIFF KW : Borreliosis (Lyme borreliosis, Lyme disease), *In : Veterinary medicine – A textbook of the diseases of Cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 9th Ed., London : WB. SAUNDERS Company Ltd, 2000, 994-996.
- [90]- RAFFI E. : *Contribution à l'étude de la maladie de Lyme : Etude bibliographique et enquête sérologique chez les chiens en Midi Pyrénées*, Thèse de doctorat vétérinaire, ENVT, 1990, n°007, 120p.
- [94]- SCHEIBLHOFER S., WEISS R., DURNBURGER H., MOSTBOCK S., BREITENBACH M., LIVEY I., THALHAMER J. : A DNA vaccine encoding the outer surface protein C from *Borrelia burgdorferi* is able to induce protective immune responses, *Microb. Inf.*, 2003, **5**, 939-946.
- [95]- SCHMIDTMANN ET., SCHLATER JL., MAUPIN GO., MERTINS JW. : Vegetational associations of host-seeking adult blacklegged ticks, *Ixodes scapularis* say (Acari : Ixodidae), on dairy farms in Northwestern Wisconsin, *J. Dairy Sci.*, 1998, **81**, 718-721.
- [97]- SIBILIA J., JAULHAC B., LIMBACH FX. : Les manifestations rhumatologiques de la borréliose de Lyme, *Rev. Méd. Int.*, 2002, **23**, 378-385.
- [100]- Site de l'Institut Pasteur, la maladie de Lyme, [en ligne], mars 2002, [<http://www.pasteur.fr/actu/presse/documentation/Lyme.html>],(consultée nov. 2003).
- [103]- SMITH M., GRAY J., GRANTROM M., REVIE C., GETTINBY G. : *EUCALB*, [en ligne], 1997 (mise à jour mai 2003), [<http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/lymeEU/>], (consultée nov. 2003).

[114]- The Lyme disease fundation home page, [en ligne], [<http://www.lyme.org>], (consultée nov. 2003).

[116]- TRAP D. : Aspects cliniques et épidémiologiques de la maladie de Lyme chez les bovins, *Bull. Soc. Vét. Prat. (Fr)*, mai 1990, **74**, 283-296.