



HAL
open science

Maladies vectorielles à tiques : mise en place d'un site internet à destination du grand public et des professionnels de santé

Sophie Guidat

► **To cite this version:**

Sophie Guidat. Maladies vectorielles à tiques : mise en place d'un site internet à destination du grand public et des professionnels de santé. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01931888

HAL Id: hal-01931888

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931888v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 novembre 2017, sur un sujet dédié à :

**Maladies vectorielles à tiques : mise en place d'un site internet
à destination du grand public et des professionnels de santé**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Sophie GUIDAT

Née le 28 février 1991
à Nancy

Membres du Jury

Président :	Mr Joël COULON	Maître de conférences
Directeur :	Mme Sandrine BANAS	Maître de conférences
Juges :	Mme Nicole DUVAL EHRENFELD Mr Jean-Denis RATINET	Pharmacien d'officine Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique

Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR ☞	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☞ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de jury

Monsieur Joël COULON,

Maître de conférences de Biochimie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de présider ma thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements.

A ma directrice de thèse

Madame Sandrine BANAS,

Maître de conférences de Parasitologie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse, pour votre sympathie, vos conseils, et l'implication dont vous avez fait preuve lors de la réalisation de ce projet.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mes juges

Madame Nicole DUVAL EHRENFELD,

Pharmacien d'officine,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail, et de votre gentillesse que j'ai pu découvrir à vos côtés à l'officine.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

Monsieur Jean-Denis RATINET,

Pharmacien d'officine,

Pour votre accueil au sein de votre officine, pour toutes les connaissances et la rigueur que vous m'avez transmises lors de mon stage de 6^{ème} année mais également par la suite.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus grande gratitude et de mes vifs remerciements.

A ma famille

A mes parents, mon frère et ma sœur, pour votre soutien lors des moments difficiles et pour avoir réussi à me motiver lors de la réalisation de ce projet.

A mes grands-parents pour tout leur amour, et les nombreuses semaines où ils m'ont accueillie lors de mes révisions.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins, et mes cousines qui comptez tant pour moi.

A Zounette, mon âme-sœur capillaire, qui a toujours les bons mots pour nous faire rire !

A Véronique, ma future consœur, dont j'ai suivi les pas. Je suis fière de reproduire le même schéma plus de vingt ans après, et te remercie pour tout ton amour.

A Greg

Après toutes ces années passées loin l'un de l'autre pour finalement mieux se retrouver. Je t'aime infiniment.

A Monsieur et Madame RATINET

Pour tout le savoir que vous m'avez transmis et la confiance que vous m'avez accordée depuis bientôt trois ans. Je vous dois mon entière formation de pharmacienne et suis fière de travailler à vos côtés. Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Jean-Charles et Laurence

C'est en grande partie grâce à vous que j'ai choisi ce sujet de thèse. Merci pour votre grande gentillesse et votre affection.

A mes amis

A Chloé, Daphné, Delphine, Guillaume, Hélène, Lucie, Margaux, Thibaut, et Tiphaine, pour toutes ces années passées ensemble et nos merveilleux moments de complicité.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
Partie I : <i>Ixodes ricinus</i>, un vecteur majeur de zoonoses	13
1. Généralités sur les tiques	13
1.1. Taxonomie	13
1.2. Anatomie et morphologie des <i>Ixodidae</i>	15
2. Cycle de développement d' <i>Ixodes ricinus</i>	18
2.1. Présentation du cycle	18
2.2. Choix de l'hôte	20
2.2.1. Larves	20
2.2.2. Nymphes	20
2.2.3. Adultes	20
2.2.4. Réservoirs d'agents pathogènes	21
2.3. Quête de l'hôte	22
2.3.1. Positionnement stratégique	22
2.3.2. Repérage de l'hôte	22
2.4. Ancrage sur l'hôte et rôle de la salive	23
3. Conditions de développement d' <i>Ixodes ricinus</i>	24
3.1. Dynamique saisonnière	24
3.1.1. Température	24
3.1.1.1. Température optimale	24
3.1.1.2. Résistance au froid	25
3.1.1.3. Résistance au chaud	25
3.1.2. Humidité	25
3.2. Végétation	26
4. Distribution d' <i>Ixodes ricinus</i> en France et en Europe	26
5. Transmission d'agents pathogènes	29
6. Prévention et lutte contre les tiques	30
6.1. Campagnes de sensibilisation, information du grand public	30
6.2. Surveillance vectorielle	32

6.3.	Prévention primaire.....	32
6.3.1.	Eviter les piqûres de tiques.....	32
6.3.2.	Vaccination.....	36
6.4.	Prévention secondaire : détection et retrait des tiques.....	36
Partie II : Maladies vectorielles à tiques		38
1.	<i>Borrelia burgdorferi</i> sl – Maladie de Lyme.....	38
1.1.	Epidémiologie.....	38
1.1.1.	Etats-Unis.....	38
1.1.1.1.	Histoire de la maladie de Lyme aux Etats-Unis.....	38
1.1.1.2.	Incidence.....	39
1.1.2.	France.....	42
1.1.3.	Europe.....	44
1.2.	<i>Borrelia burgdorferi</i> sl : description du pathogène.....	44
1.3.	Diagnostic clinique.....	46
1.3.1.	Phase primaire.....	46
1.3.2.	Phase secondaire.....	49
1.3.3.	Phase tertiaire.....	52
1.3.4.	Cas particulier de la neuroborréliose.....	55
1.3.4.1.	Epidémiologie.....	55
1.3.4.2.	Eléments cliniques.....	55
1.3.4.2.1.	Critères américains.....	55
1.3.4.2.2.	Critères européens.....	56
1.3.5.	Syndrome post-Lyme ou Lyme-like.....	59
1.3.6.	Difficultés du diagnostic clinique.....	60
1.4.	Diagnostic biologique.....	61
1.4.1.	Diagnostic indirect : sérologie.....	62
1.4.1.1.	ELISA.....	63
1.4.1.2.	Western-Blot.....	73
1.4.2.	Diagnostic direct.....	75
1.4.2.1.	Culture.....	76
1.4.2.2.	PCR : recherche génomique.....	77
1.4.3.	Diagnostic biologique de la neuroborréliose.....	78
1.5.	Diagnostic par imagerie.....	79
1.6.	Diagnostic différentiel.....	81
1.7.	Traitement.....	81
1.7.1.	Présentation des différents antibiotiques.....	83
1.7.1.1.	Bêtalactamines.....	83

1.7.1.2.	Cyclines	86
1.7.1.3.	Macrolides	87
1.7.2.	Traitement de la phase primaire	88
1.7.3.	Traitement des phases secondaires et tertiaires	90
1.8.	Prévention	93
1.8.1.	Prévention primaire.....	93
1.8.2.	Prévention secondaire	93
1.8.2.1.	Retrait des tiques	93
1.8.2.2.	Antibioprophylaxie.....	94
2.	<i>Babesia</i> - Babésiose.....	95
2.1.	Généralités sur la Babésiose	95
2.2.	<i>Babesia</i> : description du pathogène	95
2.2.1.	Cycle biologique	96
2.2.2.	Différentes espèces de <i>Babesia</i>	99
2.3.	Transmission à l'Homme et réservoir	101
2.4.	Epidémiologie	102
2.5.	Clinique	105
2.6.	Diagnostic biologique.....	107
2.6.1.	Diagnostic direct : frottis sanguin	107
2.6.2.	Diagnostic indirect	108
2.6.2.1.	Sérologie.....	108
2.6.2.2.	PCR.....	108
2.6.3.	Examen complémentaires	109
2.7.	Traitement	109
2.8.	Prévention	111
3.	<i>Bartonella henselae</i> – Bartonellose.....	112
3.1.	Epidémiologie	112
3.2.	Clinique	113
3.3.	Diagnostic.....	113
3.3.1.	Diagnostic indirect	113
3.3.1.1.	Sérologie.....	113
3.3.1.2.	PCR.....	114
3.3.2.	Diagnostic direct	114
3.3.2.1.	Culture	114
3.3.2.2.	Anatomo-pathologie.....	114
3.4.	Traitement	114
4.	Infection par des bactéries de l'ordre des Rickettsiales	116

4.1.	Infections à <i>Ehrlichia</i> et <i>Anaplasma</i>	117
4.1.1.	Epidémiologie	117
4.1.1.1.	Ehrlichiose	118
4.1.1.2.	Anaplasmosse	121
4.1.2.	Clinique	124
4.1.3.	Diagnostic biologique.....	125
4.1.4.	Traitement	127
4.2.	Infections à <i>Rickettsia</i>	128
4.2.1.	<i>Rickettsia rickettsii</i> – Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses.....	130
4.2.1.1.	Epidémiologie	130
4.2.1.2.	Clinique.....	132
4.2.1.3.	Diagnostic.....	133
4.2.1.4.	Traitement.....	134
4.2.2.	<i>Rickettsia conorii</i> – fièvre boutonneuse méditerranéenne	135
5.	<i>Coxiella burnetii</i> – Fièvre Q.....	137
5.1.	Epidémiologie et mode de transmission.....	137
5.2.	Clinique	137
5.3.	Diagnostic.....	138
5.4.	Traitement	138
5.5.	Prophylaxie	139
6.	<i>Francisella tularensis</i> – Tularémie.....	140
6.1.	Epidémiologie	140
6.2.	Clinique	143
6.3.	Diagnostic.....	144
6.4.	Traitement	144
7.	Fièvres récurrentes à tiques.....	145
7.1.	Epidémiologie	145
7.2.	Clinique	146
7.3.	Diagnostic.....	147
7.4.	Traitement	148
8.	Arboviroses.....	149
8.1.	TBEV – Encéphalite à tiques	151
8.2.	VFHCC – Fièvre de Crimée-Congo.....	152
Partie III : Elaboration d'un site internet sur les maladies vectorielles à tiques		153
1.	Objectif du projet.....	153
2.	Modalités de la réalisation du projet.....	154
3.	Données scientifiques du site internet.....	154

CONCLUSION	155
BIBLIOGRAPHIE.....	156
RESUME.....	2

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Systématique des tiques (3).....	14
Figure 2 : Anatomie des tiques (6).....	15
Figure 3 : Ixodes ricinus (7).....	15
Figure 4 : Rostre des tiques (9).....	16
Figure 5 : Rostre d'Ixodes ricinus (10).....	16
Figure 6 : Morphologie des tiques aux différents stades de développement (12).....	17
Figure 7 : Cycle biologique des tiques (15).....	19
Figure 8 : Tamia de Sibérie (17).....	22
Figure 9 : Distribution d'Ixodes ricinus en Europe en 2017 (21).....	28
Figure 10 : Exemple de campagne de sensibilisation quant au risque lié à une piqûre de tique (23).....	31
Figure 11 : Répulsifs synthétiques ou naturels commercialisés ou en développement (22).....	34
Figure 12 : Répulsifs synthétiques ou naturels commercialisés ou en développement (suite) (22).....	35
Figure 13 : Utilisation d'un tire-tique (28).....	37
Figure 14 : Nombre de cas rapportés de Maladie de Lyme aux Etats-Unis entre 1995 et 2015 (30).....	40
Figure 15 : Cas rapportés de maladie de Lyme aux Etats-Unis en 2015 (30).....	40
Figure 16 : Cas confirmés de maladie de Lyme aux Etats-Unis selon l'âge et le sexe, entre 2001 et 2015 (30).....	41
Figure 17 : Cas confirmés de maladie de Lyme par mois aux Etats-Unis, entre 2001 et 2015 (30).....	41
Figure 18 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région en France de 2010 à 2015 (12).....	43
Figure 19 : Estimation des incidences départementales ou régionales en France de 2000 à 2012 (12).....	43
Figure 20 : Mise en évidence de bactéries Borrelia burgdorferi au microscope à fond noir (32).....	44
Figure 21 : Borrelia extracellulaires (33).....	45
Figure 22 : Erythème migrant caractéristique (38).....	47
Figure 23 : Lymphocytome borrélien de l'oreille (40).....	50
Figure 24 : Lymphocytome borrélien du mamelon (40).....	51
Figure 25 : Acrodermatite chronique atrophiante des mains (41).....	52
Figure 26 : Acrodermatite chronique atrophiante des jambes (42).....	53

Figure 27 : Arthrite de Lyme du genou avec épanchement volumineux (43).....	54
Figure 28 : Microplaque pour ELISA (48).....	63
Figure 29 : Test ELISA : 1 ^{ère} étape : fixation de l'antigène, d'après (49).	64
Figure 30 : Test ELISA : 2 ^{ème} étape : fixation de l'anticorps-anti-Borrelia, d'après (49).	64
Figure 31 : Test ELISA : 3 ^{ème} étape : fixation de l'anticorps conjugué à l'enzyme, d'après (49).	65
Figure 32 : Test ELISA : 4 ^{ème} étape : ajout du substrat et production d'une réaction colorée, d'après (49).....	66
Figure 33 : Exemple de réaction colorimétrique lors d'un test ELISA (50).....	66
Figure 34 : Exemple de bandelette Lyme Western Blot LYMECHECK ALL DIAG MIKROGEN (53).....	74
Figure 35 : Encéphalite à <i>Borrelia burgdorferi</i> visible par IRM en séquence axiale FLAIR (57).	79
Figure 36 : IRM cérébrale lors d'une neuroborréliose évolutive (58).	80
Figure 37 : IRM spinale lors d'une neuroborréliose de Lyme (59).	80
Figure 38 : Structure de la paroi de <i>Borrelia burgdorferi</i> , d'après (61).	83
Figure 39 : <i>Borrelia burgdorferi</i> : morphologie et structure de la paroi, d'après (61), (62).	84
Figure 40 : Mise en évidence de <i>Babesia microti</i> intra-érythrocytaires sur frottis sang après coloration au Giemsa, à ne pas confondre avec l'agent pathogène responsable du paludisme <i>Plasmodium falciparum</i> (68).	95
Figure 41 : Mise en évidence sur frottis sanguin de <i>Babesia microti</i> (69).....	96
Figure 42 : Cycle biologique de <i>Babesia</i> (73).	96
Figure 43 : Mise en évidence d'érythrocytes infestés par <i>Babesia</i> spp sur frottis sanguin après coloration au Giemsa (74).	99
Figure 44 : Principales espèces de <i>Babesia</i> parasites des bovins et tiques vectrices (13).	100
Figure 45 : Nombre de cas rapportés de babésiose par état aux Etats-Unis en 2014 (80).	102
Figure 46 : Nombre de cas rapportés de babésiose aux Etats Unis de 2011 à 2014 (80)... ..	103
Figure 47 : Nombre de cas rapportés de babésiose par âge aux Etats-Unis entre 2011 et 2014 (80).....	103
Figure 48 : <i>Babesia</i> à travers le monde (77).....	104
Figure 49 : Confusion possible entre <i>Babesia microti</i> et <i>Plasmodium falciparum</i> sur frottis sanguin après coloration au Giemsa (84).	107
Figure 50 : Frottis sanguin avec forme en tétrade caractéristique de <i>Babesia</i> (75).....	108
Figure 51 : Ordre des Rickettsiales (95).	116
Figure 52 : Répartition géographique d' <i>Amblyomma americanum</i> aux Etats-Unis (102).....	118
Figure 53 : Ehrlichiose humaine à <i>Ehrlichia chaffeensis</i> et <i>Ehrlichia ewingii</i> aux Etats-Unis (100).....	119

Figure 54 : Nombre de cas annuels déclarés d'ehrlichiose de 1994 à 2010 aux Etats-Unis (98).	119
Figure 55 : Taux de mortalité de l'ehrlichiose entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis (98).....	120
Figure 56 : incidence de l'anaplasnose (cas par million) aux Etats-Unis en 2010 (105).	121
Figure 57 : Répartition géographique d'Ixodes scapularis aux Etats-Unis (102).	122
Figure 58 : Répartition géographique d'Ixodes pacificus aux Etats-Unis (102).....	122
Figure 59 : Nombre de cas annuels déclarés d'anaplasnose de 1994 à 2010 aux Etats-Unis (105).....	123
Figure 60 : Incidence de l'anaplasnose par âge aux Etats-Unis de 2000 à 2010 (105).....	123
Figure 61 : Taux de mortalité de l'anaplasnose entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis (105)..	124
Figure 62 : Inclusions cytoplasmiques caractéristiques (morulae) dans le cytoplasme des leucocytes (83).....	126
Figure 63 : Distribution géographique approximative de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses sur le continent américain (110).....	130
Figure 64 : Répartition géographique de Dermacentor variabilis aux Etats-Unis (102).	131
Figure 65 : Répartition géographique de Dermacentor andersoni aux Etats-Unis (102).....	131
Figure 66 : Répartition géographique de Rhipicephalus sanguineus aux Etats-Unis (102).	131
Figure 67 : Répartition d'Amblyomma cajennense sur le continent Américain (111).	132
Figure 68 : Rash cutané associé à la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (113). ...	132
Figure 69 : Nécrose digitale en l'absence de traitement de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (112).....	133
Figure 70 : Distribution géographique des fièvres boutonneuses à Rickettsia conorii (115).	135
Figure 71 : Escarre d'inoculation de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.	136
Figure 72 : Distribution géographique de Francisella spp dans le monde (122).....	140
Figure 73 : Nombre de cas de tularémie déclarés en France entre 2002 et 2012 par année de déclaration (123).	141
Figure 74 : Incidence des cas de tularémie déclarés par région de résidence en France de 2002 à 2012 (123).	141
Figure 75 : Distribution des formes cliniques parmi les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012 (123).	143
Figure 76 : Principales fièvres récurrentes humaines (127).	145
Figure 77 : Répartition géographique des fièvres récurrentes à tiques (127).	146
Figure 78 : L'encéphalite à tiques en Europe (131).....	151
Figure 79 : Distribution de la fièvre de Crimée-Congo (131).	152

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux de mues larvaires non achevées chez <i>Ixodes ricinus</i> dans différentes conditions d'hygrométrie à des températures comprises entre 22°C et 32 °C (3).	26
Tableau 2 : Liste de symptômes fréquemment ressentis lors d'une infection par <i>Borrelia burgdorferi</i> (36).....	48
Tableau 3 : Principaux antigènes utilisés pour les tests de diagnostic ELISA et Western Blot de la Borréliose de Lyme, d'après (11), (51), (52).....	68
Tableau 4 : Conduite à tenir selon les résultats sérologiques, d'après (2).	71
Tableau 5 : Recommandations de traitement chez l'adulte lors de la phase primaire de la Borréliose de Lyme, d'après (2), (63).	89
Tableau 6 : Recommandations de traitement chez l'adulte lors de la phase primaire de la Borréliose de Lyme, d'après (2).....	90
Tableau 7 : Traitement des formes non neurologiques de la Borréliose de Lyme lors des phases secondaires et tertiaires chez l'adulte, d'après (2).....	91
Tableau 8 : Traitement des formes neurologiques de la Borréliose de Lyme lors des phases secondaires et tertiaires chez l'adulte, d'après (2).	92
Tableau 9 : Traitement de la babésiose chez l'adulte, d'après (71), (67), (25).....	110
Tableau 10 : Traitement de la babésiose chez l'enfant, d'après (71), (25).	111
Tableau 11 : Principales espèces de rickettsies responsables de fièvres boutonneuses dans le monde (107).	129

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	: American Academy of Pediatrics
Ac	: Anticorps
ACA	: Acrodermatite Chronique Atrophiante
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AGH	: Anaplasmosse Granulocytaire Humaine
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS	: Agence Régionale de Santé
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
BAV	: Bloc Auriculo-Ventriculaire
C2G	: Céphalosporine de 2 ^{ème} génération
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CMIT	: Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
CHU	: Centre Hospitalo-Universitaire
CMV	: Cytomégalovirus
CPON	: Communication Publique et Outils Numériques
CNR	: Centre National de Référence
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECDC	: European Centre for Disease Prevention and Control
EGH	: Ehrlichiose Granulocytaire Humaine
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EM ou ECM	: Erythème Migrant ou Erythème Chronique Migrant
EMH	: Ehrlichiose Monocytaire Humaine
EUCALB	: European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis

FPMR	: Fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses
HCSP	: Haut Conseil de la Santé Publique
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
IHS	: Indian Health Service
IM	: Intramusculaire
INRA	: Institut National de la Recherche Agronomique
InVS	: Institut de Veille Sanitaire
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IUT	: Institut Universitaire de Technologie
IV	: Intraveineux
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
MSA	: Mutualité Sociale Agricole
ORL	: Oto-Rhino-Laryngé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PLP	: Protéines de Liaison des Pénicillines
PO	: Per os
SENLAT	: Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy After Tick bite
SEP	: Sclérose En Plaques
Se	: Sensibilité
Sp	: Spécificité
sl	: <i>sensu lato</i>
ss	: <i>sensu stricto</i>
SPILF	: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TBEV	: Tick-Borne Encephalitis Virus
UV	: Ultra-Violet
VFHCC	: Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPN	: Valeur Prédictive Négative

INTRODUCTION

La maladie de Lyme, zoonose émergente due à une bactérie du genre *Borrelia*, transmise par une piqûre de tique du genre *Ixodes*, est un sujet d'actualité majeur et très médiatisé, compte tenu du nombre croissant de patients souffrant de cette infection difficile à diagnostiquer comme à traiter, pouvant entraîner de potentielles séquelles irréversibles handicapantes. En parallèle, l'expansion en France, comme dans le reste du monde, des tiques responsables de sa transmission ne fait qu'augmenter le nombre de nouveaux cas chaque année.

Sujet soumis à grande controverse quant à la conduite diagnostique et thérapeutique à tenir, de grands changements sont en cours depuis l'année 2016 : lancement d'un « plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques » du Ministère de la Santé (1), reconnaissance comme zoonose prioritaire par l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), parution à venir de nouvelles recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (2) (les dernières recommandations en termes de diagnostic et de traitement datant de 2006).

Le débat autour de la maladie de Lyme concerne également ses nombreuses co-infections (babésiose, bartonellose, rickettsioses, encéphalite à tique, etc...), souvent méconnues du grand public comme des professionnels de santé, et qui, négligées, peuvent empêcher une rémission totale des patients faute de traitement adapté.

L'objectif de ce travail est de présenter les principales maladies vectorielles à tiques, dans le but d'élaborer par la suite un site internet d'information à destination du grand public et des professionnels de santé.

La première partie sera consacrée à la description d'*Ixodes ricinus*, vecteur, entre autres, de la maladie de Lyme en France, afin de comprendre les mécanismes de transmission des agents infectieux de la tique à l'Homme.

La seconde partie décrira les maladies vectorielles à tiques, avec leurs données épidémiologiques, les symptômes cliniques qu'elles engendrent, les modalités de diagnostic, ainsi que leurs traitements.

Enfin, la dernière partie présentera l'élaboration d'un site internet d'information sur les maladies vectorielle à tiques, projet réalisé en collaboration avec les étudiants en Licence Professionnelle « Communication Publique et Outils Numériques » de l'IUT Charlemagne à Nancy.

Partie I : *Ixodes ricinus*, un vecteur majeur de zoonoses

1. Généralités sur les tiques

Les tiques représentent à l'heure actuelle un risque sanitaire majeur en France et dans le reste du monde, compte tenu de la grande variété d'agents pathogènes qu'elles sont susceptibles de transmettre à l'Homme par leur piqûre. Le nombre de maladies émergentes transmises par les tiques ne cessant d'augmenter au fil des années, les études sur les tiques se sont multipliées afin de mieux comprendre le mode de transmission des agents infectieux dont elles sont porteuses, et identifier les nombreuses zoonoses qu'elles entraînent.

L'étude du genre *Ixodes*, principal vecteur de zoonoses en France, est un préambule essentiel à l'étude des infections qu'elles provoquent.

1.1. Taxonomie

Les tiques sont des ectoparasites hématophages, arthropodes appartenant à la classe des arachnides, laquelle comprend également les araignées, les scorpions, et les sarcoptes.

Ces acariens comptent trois grandes familles de tiques :

- Les *Ixodidae*, ou tiques dures.

Cette famille compte 13 genres de tiques et environ 670 espèces.

Parmi ces 13 genres, c'est le genre *Ixodes*, et l'espèce *Ixodes ricinus* que nous étudierons, étant donné son importance en médecine humaine et vétérinaire. *Ixodes ricinus* est en effet l'espèce la plus largement répandue en France et en Europe, vecteur d'un grand nombre d'agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) acquis au cours d'un repas sur un hôte vertébré.

Leur nom de tique dure se justifie par la présence d'une plaque chitinisée (le scutum) sur la face dorsale, qui recouvre tout le corps chez le mâle et se réduit à un écusson chez les femelles (3).

- Les Argasidae, ou tiques molles, comprenant environ 180 espèces.
Ces tiques sont pourvues d'un tégument souple, non sclérifié, d'où leur nom de tiques molles (4).
- Les Nuttalliellidae, famille représentée par une unique espèce (*Nuttalliellida namaqua*), très peu connue.

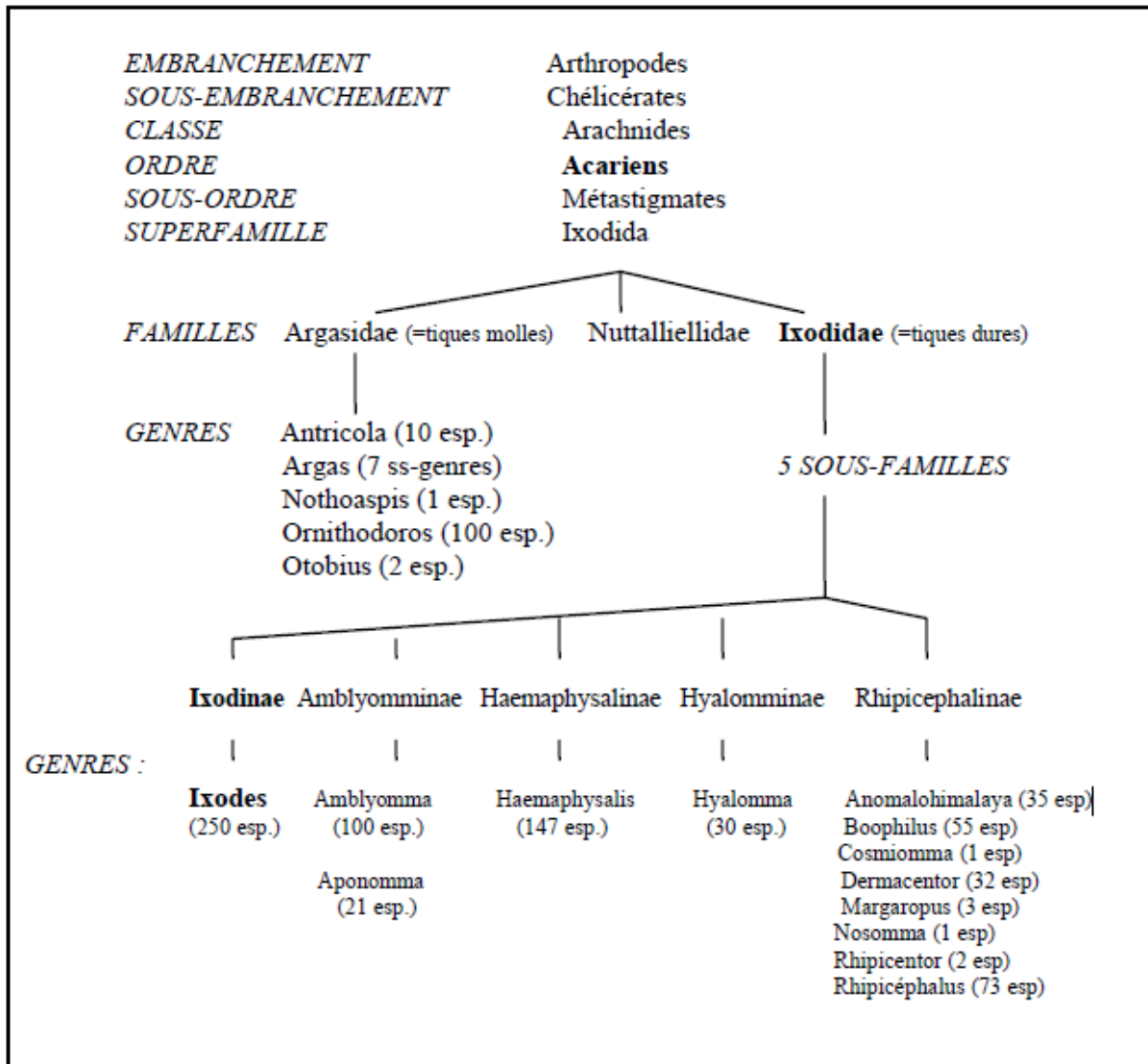


Figure 1 : Systématique des tiques (3).

Au niveau mondial, les tiques sont considérées comme le deuxième vecteur arthropode de maladies infectieuses, après les moustiques, d'où leur importance en médecine infectieuse (5).

1.2. Anatomie et morphologie des *Ixodidae*

Les tiques sont des acariens de grande taille, pouvant atteindre jusqu'à 1cm au stade adulte une fois gorgées de sang.

Les différentes parties de leur corps sont soudées entre elles : l'abdomen est soudé au céphalothorax (fusion de la tête et du thorax), sur lequel est fixé le rostre.

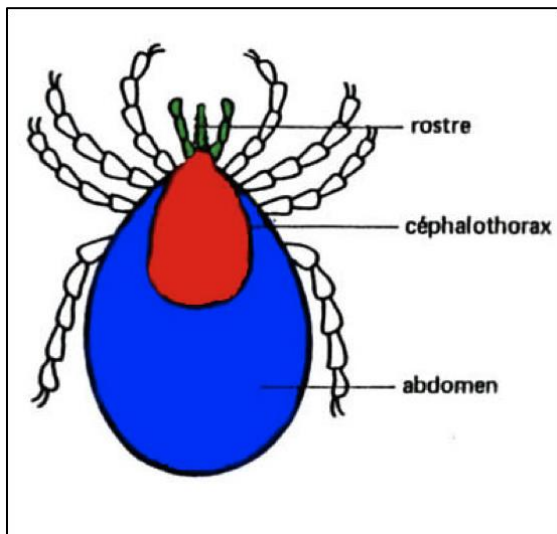


Figure 2 : Anatomie des tiques (6).



Figure 3 : *Ixodes ricinus* (7).

Le rostre est constitué des trois pièces buccales permettant à la tique de s'accrocher sur le corps de l'hôte et de se nourrir :

- Une paire de chélicères : pièces dorsales coupantes utilisées pour perforer la peau de l'hôte. Les chélicères sont rétractables dans une gaine protectrice, appelée gaine des chélicères.
- L'hypostome : pièce ventrale comportant de nombreuses dents dirigées en sens inverse de la pénétration, permettant à la tique de s'ancrer solidement dans la peau, une fois celle-ci coupée par les chélicères.
Ce sont ces dents qui rendent difficile l'extraction des tiques de la peau.
L'ensemble chélicères et hypostome forme le rostre vulnérant, ainsi qu'un canal au travers duquel du sang peut être prélevé, et de la salive injectée.
- Une paire de pédipalpes : ils ont un rôle strictement sensoriel (*Ixodes ricinus* ne possède pas d'yeux) et restent posés à la surface de la peau, permettant alors à la tique de choisir le lieu de la piqûre.

Une fois les pièces buccales insérées dans la peau de son hôte, la tique sécrète un ciment qui lui permet de parfaire la fixation du rostre dans la peau.

La longueur et la forme du rostre sont déterminantes en systématique. On distingue :

- Les tiques « longirostres », dont le rostre est plus long que large.
- Les tiques « brévirostres », dont le rostre est plus large que long (8).

Cette particularité, brévirostre ou longirostre, influe sur la solidité de l'ancrage de la tique sur son hôte : plus le rostre est long, mieux la tique est fixée. Ainsi, les tiques brévirostres (telles que *Rhipicephalus*, *Boophilus* ou *Dermacentor*) s'ôtent facilement de la peau, alors que les tiques longirostres, telles qu'*Ixodes*, *Hyalomma* ou *Amblyomma*, sont si bien fixées, qu'une traction directe leur arrache souvent le rostre, augmentant ainsi le risque d'infection.

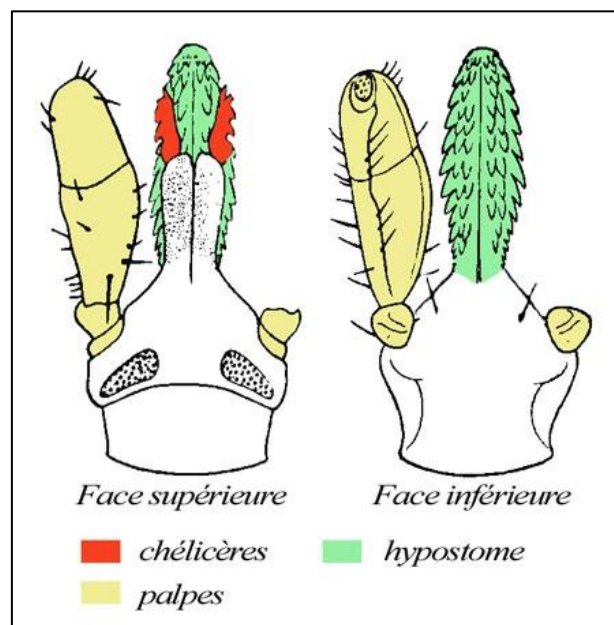


Figure 4 : Rostre des tiques (9).



Figure 5 : Rostre d'*Ixodes ricinus* (10).

Les tiques se développent en passant par trois stades successifs :

- La larve : premier stade de développement de la tique, elle mesure en général moins d'un millimètre.

Contrairement à la nymphe et à l'adulte qui sont octopodes (quatre paires de pattes), les larves n'ont que trois paires de pattes.

- La nymphe : à jeun, elle a une taille comprise entre 1,3 et 1,5 mm. Elle n'a pas d'orifice génital, à la différence des adultes.

- L'adulte : le corps des tiques adultes est ovoïde, aplati chez les individus à jeun, et globuleux chez les femelles gorgées de sang après un repas.

Les mâles sont plus petits, mesurant de 2,4 à 2,8 mm de long. La taille des femelles va de 3 à 4 mm à jeun, et jusqu'à 10 mm une fois gorgées de sang.

Chez le mâle, le scutum (plaque dure chitinisé située sur la face dorsale) recouvre entièrement la surface dorsale, à la différence de la femelle (et également de la larve et de la nymphe) où il recouvre seulement la partie antérieure. En effet, chez celle-ci, le tégument doit rester souple et pouvoir se distendre pour une prise de sang maximale lors du repas, et l'élaboration des œufs (11).

Leur couleur varie de gris clair à jaunâtre.



Figure 6 : Morphologie des tiques aux différents stades de développement (12).

2. Cycle de développement d'*Ixodes ricinus*

Les tiques sont des arthropodes hématophages stricts, se nourrissant exclusivement de sang. Elles alternent les phases parasitaires sur un hôte, de courte durée (quelques jours), à des phases libres au sol, de durée plus longue (quelques semaines à plusieurs mois).

A chaque stade, la tique prend un unique repas sanguin. Elles ne prennent ainsi que trois repas dans toute leur vie (deux pour les adultes mâles), chacun sur un hôte différent. Après ces repas, elles se détachent de leur hôte pour effectuer leur mue au sol, ou pondre leurs œufs pour les femelles adultes.

2.1. Présentation du cycle

Ixodes ricinus possède un cycle triphasique (la recherche de l'hôte intervient trois fois au cours de la vie du parasite), et télotrope (les hôtes des différents stades d'*Ixodes ricinus* appartiennent à des espèces différentes, avec un hôte préférentiel pour chaque stade) (3). *Ixodes ricinus* est exophile à tous les stades, et vit à la surface du sol (13), sauf en cas de conditions climatiques défavorables où la tique devient endophile et s'enfouit de quelques centimètres dans le sol pour survivre.

Le cycle se déroule de la manière suivante :

- Les œufs pondus par la femelle éclosent en larves, qui se fixent sur un premier hôte. Après avoir effectué son premier repas (d'une durée de 2 à 3 jours (11)), la larve se détache et effectue sa première mue au sol.
- Une fois transformée en nymphe, celle-ci effectue un deuxième repas (de 3 à 6 jours) (3), suivi d'une deuxième mue.
- Les nymphes se transforment alors en adultes mâles ou femelles (11). Seule la femelle se nourrit : c'est le repas sanguin le plus important et le plus long (7 à 13 jours (11)), car il précède la fécondation et la ponte des œufs. L'accouplement a lieu indifféremment au sol, avant la quête de l'hôte, ou sur l'hôte lui-même, pendant le repas sanguin.

La fécondation est cependant indispensable pour que la femelle puisse terminer son repas et se gorger complètement de sang. L'existence de phéromones sexuelles émises par la femelle a été mise en évidence, facilitant ainsi le rapprochement entre les partenaires (3), (13).

Le mâle peut s'accoupler avec plusieurs femelles différentes avant de mourir. La femelle, elle, se détache de son hôte une fois fécondée et gorgée de sang, et se met en quête d'un endroit abrité pour pondre ses œufs (environ 20 000 chez *Ixodes ricinus*) (11). Elle meurt après la ponte.

Les œufs donnent naissance à 50% de mâles et 50% de femelles (3).

Le temps d'un cycle peut durer de quelques semaines dans les meilleures conditions, à plusieurs années dans les conditions les plus défavorables. La durée de vie d'une tique est d'environ 2 à 4 ans. Elle varie selon les conditions climatiques et la présence des hôtes (14).

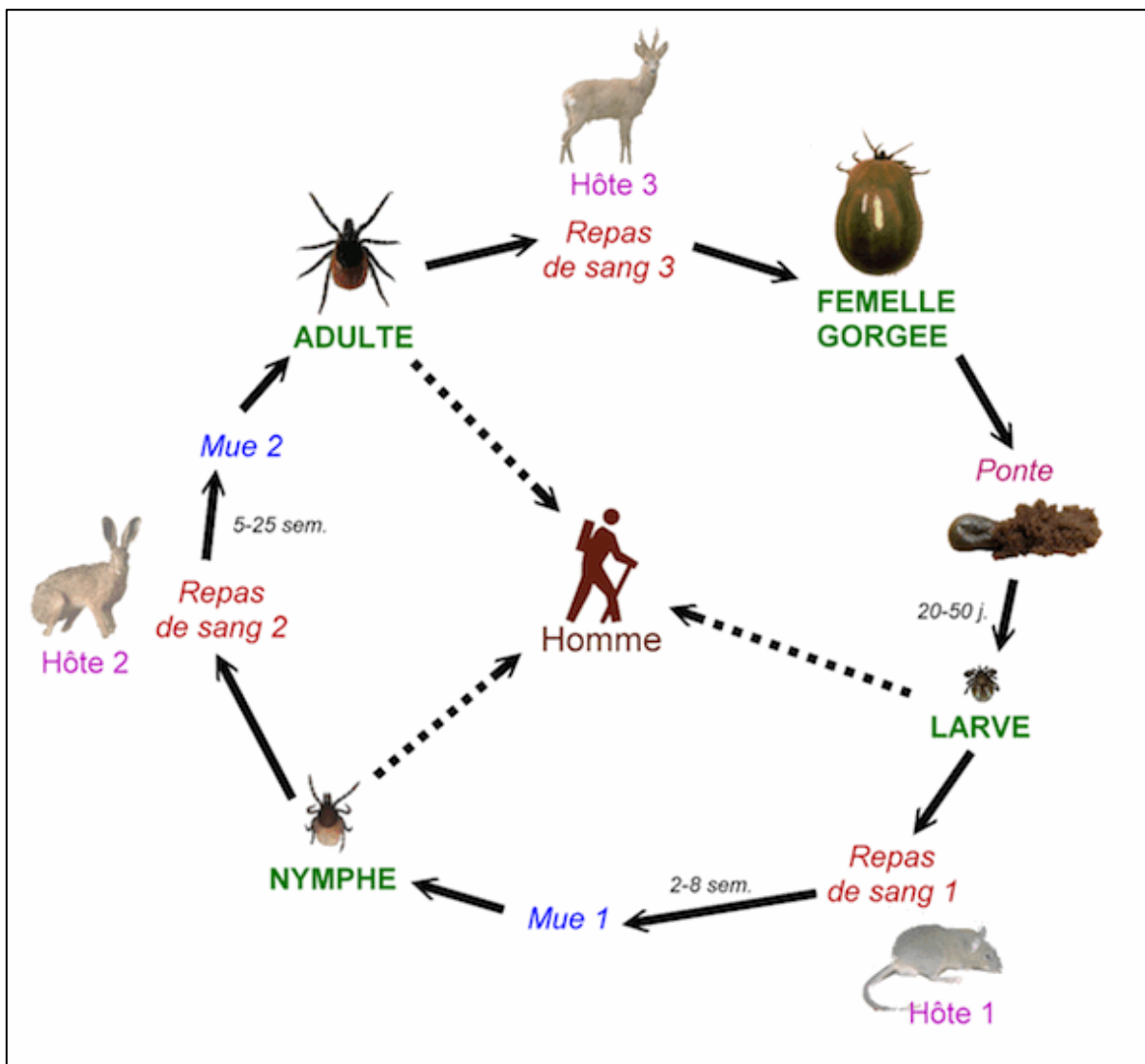


Figure 7 : Cycle biologique des tiques (15).

2.2. Choix de l'hôte

Ixodes ricinus est susceptible d'infester une grande variété d'hôtes. C'est une tique ubiquiste pour ses hôtes, ce qui correspond à son aptitude à infester toutes les espèces de vertébrés, avec un tropisme positif pour certaines classes.

Cette ubiquité ne s'observe qu'aux stades larvaires et nymphaux (malgré une préférence pour certaines espèces). Les adultes sont plus sélectifs, parasitant uniquement les grands mammifères (3), (4). C'est cette ubiquité qui permet d'empêcher que le cycle ne soit interrompu, dans le cas où l'hôte recherché serait absent.

L'Homme, lui, peut être parasité à tous les stades d'*Ixodes ricinus*.

2.2.1. Larves

Bien que non sélectives, les larves se fixent le plus souvent sur des petits mammifères, et de façon préférentielle sur certains hôtes (3) :

- Les rongeurs : mulots, campagnols, et tamias de Sibérie. Ce sont les hôtes de choix des larves.
- Les insectivores : musaraigne, hérisson.
- Les oiseaux : grives, merles, rouges-gorges.
- Les reptiles : lézards.

2.2.2. Nymphes

Les nymphes parasitent indifféremment les petits et les grands mammifères.

Elles se fixent sur les rongeurs, les oiseaux, les reptiles, et sur les animaux de plus grande taille, tels que les renards, les écureuils, les lièvres, ou les cervidés.

2.2.3. Adultes

Les femelles adultes ne choisissent que des grands mammifères : chats, chiens, renards, moutons, chevaux, lièvres, cervidés...

2.2.4. Réservoirs d'agents pathogènes

Les tiques sont vectrices d'un grand nombre de zoonoses, infections transmises par les animaux vertébrés à l'homme. *Ixodes ricinus* pouvant transmettre plus d'une trentaine d'agents pathogènes (bactéries, virus, et parasites), son intérêt ne cesse ainsi de croître en médecine humaine et vétérinaire.

Ces agents pathogènes sont contenus dans des hôtes sains, appelés « réservoirs », qui transmettent leurs pathogènes à la tique lors d'un repas. La tique une fois infestée devient alors susceptible de transmettre ces agents infectieux à l'Homme lors d'un autre repas.

Les réservoirs de pathogènes sont les rongeurs :

- Mulots (10%) (mulot sylvestre : *Apodemus sylvaticus*).
- Campagnols (20 à 30%) (campagnol roussâtre : *Myodes glareolus*).
- Tamia de Sibérie (60%).

Le Tamia de Sibérie (*Tamias sibiricus*), ou écureuil de Corée, est un « nouvel animal de compagnie », originaire de Corée, vendu en France et en Europe en animalerie depuis les années 1960.

Non conscients de la contrainte que peut imposer un animal de compagnie, de nombreux propriétaires ont relâché ce petit écureuil dans la nature, notamment dans les forêts d'Ile de France et de Picardie. Or le Tamia de Sibérie est un réservoir de *Borrelia burgdorferi*, bactérie de la maladie de Lyme, en plus d'être porteur en fortes charges d'*Ixodes ricinus* (16). Comparativement au mulot sylvestre ou au campagnol roussâtre, tous deux réservoirs avérés de la Borréliose de Lyme, le Tamia de Sibérie est :

- Beaucoup plus infesté par *Ixodes ricinus* que les deux autres rongeurs autochtones.
- Beaucoup plus infesté par *Borrelia burgdorferi*, pour qui il présente une tolérance immunitaire accrue (16).

Le commerce du Tamia de Sibérie contribue ainsi à la propagation de la maladie de Lyme en France et en Europe (16).



Figure 8 : *Tamia de Sibérie* (17).

2.3. Quête de l'hôte

La recherche de l'hôte intervient une fois à chaque stade de développement.

2.3.1. Positionnement stratégique

Une fois les températures favorables atteintes, la période de recherche de l'hôte commence. Pour contracter un hôte, la tique grimpe sur des brins d'herbes, des buissons, ou des tiges, en général à moins d'un mètre du sol. Elle se positionne à des hauteurs différentes selon l'hôte qu'elle recherche, soit quelques centimètres pour les rongeurs, à plusieurs dizaines de centimètres pour les grands mammifères.

2.3.2. Repérage de l'hôte

Une fois positionnée, la tique tend ses pattes antérieures pour repérer et s'accrocher immédiatement sur un hôte passant à proximité (18). Elle présente en effet des « capteurs », appelés organe de Haller, à l'extrémité de la face dorsale de sa première paire de pattes (4). Cet organe sensoriel complexe est essentiel, permettant de détecter le dioxyde de carbone, les variations de température, les vibrations, la sueur, l'acide lactique, les phéromones... synonymes du passage d'un hôte.

Une fois sur l'hôte, la tique se déplace pour se fixer là où la peau est la plus fine (qu'elle repère grâce aux pédipalpes), facile à percer et richement vascularisée. Chez l'homme, il s'agit de l'aîne, des plis des coudes et des genoux, des aisselles, des régions génitales, et du cuir chevelu.

2.4. Ancrage sur l'hôte et rôle de la salive

La tique se fixe sur son hôte grâce à deux actions combinées (4):

- Une action mécanique, liée à la pénétration du rostre (chélicères puis hypostome) dans la peau.
- Une action enzymatique, grâce au canal formé par les chélicères et l'hypostome, qui lui permet d'injecter de la salive dans la plaie.

Cette salive est composée d'enzyme aux fonctions multiples :

- Ancrage dans la plaie : au moment de l'insertion de l'hypostome, un flux de salive est envoyé vers les pièces buccales. Cette salive forme un ciment qui durcit très rapidement, et permet de maintenir les pièces buccales solidement dans le derme (11).
- Diminution des réactions de défense de l'hôte :
 - Enzymes anesthésiantes : elles permettent de rendre la morsure indolore et indétectable par l'hôte.
 - Substances anti-inflammatoires : elles diminuent la réaction immunitaire.
 - Vasodilatation.
 - Enzymes anticoagulantes (11).
 - Substances antihistaminiques : diminution des démangeaisons et de l'œdème au niveau de la piqûre (19).

Une fois fixée, la tique peut commencer son repas, et prélever du sang de son hôte. La quantité de sang prélevée par les tiques peut aller de 10 à 100 fois leur poids initial (18).

C'est la salive injectée par les tiques qui est responsable de la contamination des hôtes par de multiples agents pathogènes.

3. Conditions de développement d'*Ixodes ricinus*

Durant son cycle de vie de 2 à 4 ans en moyenne, *Ixodes ricinus* n'effectue que trois repas. Elle est présente sur ses hôtes pendant quelques semaines seulement, et passe le reste de son cycle, soit plusieurs années, dans l'environnement, expliquant ainsi que sa survie soit dépendante du climat et de la végétation environnante.

Sa répartition dépend alors de plusieurs conditions étroitement liées, telles que la température, l'hygrométrie, et la végétation.

Elle a besoin d'un climat tempéré, d'où sa répartition dans toute l'Europe, celle-ci n'étant pas uniforme du fait de ses exigences thermiques et hygrométriques.

3.1. Dynamique saisonnière

On distingue deux pics annuels d'activité dans les pays tempérés :

- Au printemps : d'avril à mai.
- A l'automne : de fin août à octobre.

Ces deux saisons regroupent les conditions optimales pour le développement d'*Ixodes ricinus* : température, humidité, et ensoleillement.

3.1.1. Température

La température est un facteur essentiel du développement et d'activité d'*Ixodes ricinus*. Elle conditionne sa survie, ainsi que son entrée ou sa sortie d'hibernation.

3.1.1.1. Température optimale

Le cycle d'*Ixodes ricinus* se déroule de manière optimale lorsque la température dépasse les 7 à 10°C, les températures idéales se situant entre 7 et 25°C (11). C'est à partir de cette température que les tiques se mettent à la recherche d'un hôte.

Elles sont cependant capables de supporter de grandes amplitudes de température, expliquant leur répartition dans toute l'Europe.

3.1.1.2. Résistance au froid

Ixodes ricinus est capable de supporter des températures très basses. Les tiques à jeun peuvent survivre jusqu'à -10°C, les tiques gorgées de sang pouvant résister encore plus longtemps (3).

En hiver, lorsque la température ne leur permet pas de poursuivre leur cycle, elles entrent en hibernation, ou diapause, en s'enfouissant de quelques centimètres dans le sol sous une litière de végétation ou dans les mousses, supportant ainsi le gel, et attendent le printemps et des températures plus clémentes pour reprendre leur cycle et la quête d'un hôte. Cette diapause se caractérise par une chute du métabolisme et du développement de la tique (11), (13). Les tiques mènent dans ces conditions une vie endophile, enfouies dans le sol.

Cette capacité à résister à des températures négatives explique la répartition d'*Ixodes ricinus* en Europe y compris dans les pays froids, ainsi qu'en France en altitude.

3.1.1.3. Résistance au chaud

Ixodes ricinus supporte peu la chaleur, puisqu'au-delà d'une certaine température, la transpiration à travers la cuticule devenant trop importante, la mort de la tique survient par dessiccation. Ceci explique les pics d'activité des tiques en France au printemps et en automne, et leur raréfaction en été. En Europe septentrionale, le pic d'activité se situe au contraire en été.

3.1.2. Humidité

Alors que la température conditionne principalement la vitesse de déroulement du cycle (entrée et sortie d'hibernation), elle n'est pas un élément déterminant pouvant entraîner une hausse de la mortalité (3). En revanche, l'hygrométrie est un facteur clé de la survie des tiques. A température égale, *Ixodes ricinus* survit dans une végétation abondante mais pas dans un chenil par exemple, où elle sera victime de la dessiccation (3).

« Quand deux facteurs varient (température et humidité), c'est l'humidité relative, lorsqu'elle est défavorable, qui constitue l'élément inhibiteur » (3).

Ixodes ricinus a besoin d'un fort taux d'humidité, d'au moins 90%, pour ne pas être victime de la dessiccation. Les larves et les œufs sont les stades les plus fragiles, alors que les adultes supportent mieux la sécheresse, car plus sclérifiés (3).

Tableau 1 : Taux de mues larvaires non achevées chez *Ixodes ricinus* dans différentes conditions d'hygrométrie à des températures comprises entre 22°C et 32 °C (3).

Taux d'humidité	Taux de mortalité
<i>RH = 100 %</i>	0 %
<i>RH = 95 %</i>	10 - 20 %
<i>RH = 90 %</i>	15 - 30 %

3.2. Végétation

Les tiques ont besoin d'une végétation abondante, permettant de maintenir une température optimale et une humidité élevée nécessaires à leur survie.

On les retrouve dans (3) :

- Les forêts de feuillus : chênes, hêtres, châtaigniers, charmes, aulnes, noisetiers.
- Les prairies en bordure de bois.
- Les haies, buissons, taillis, fourrés, bosquets, fougères.

Ixodes ricinus privilégie les zones ombragées, et occupe le côté des feuilles ou des tiges à l'abri du vent (3).

4. Distribution d'*Ixodes ricinus* en France et en Europe

Ixodes ricinus est largement présente dans tout l'Europe.

- **En Europe** : suite aux changements climatiques et de la végétation, *Ixodes ricinus* a tendance à s'étendre vers l'Europe du Nord et vers les altitudes plus élevées, en raison des hivers plus doux. On observe une diminution de l'activité des tiques dans les régions qui deviennent plus sèches (20).

- **En France**, présente sur tout le territoire français, sa densité varie cependant d'une région à l'autre, et on la retrouve plus particulièrement dans l'ouest, le sud-est, l'Alsace, et le Centre.

Ixodes ricinus se fait plus rare dans les Alpes, et d'une manière générale à une altitude supérieure à 1200-1500m, où les faibles températures et l'absence de feuillus inhibent son cycle de développement, et dans le pourtour méditerranéen, où les températures intenses et le faible degré d'humidité ne permettent pas sa survie (sauf au sein de petites zones fraîches et humides, circonscrites) (20).

C'est la tique la plus présente en France.

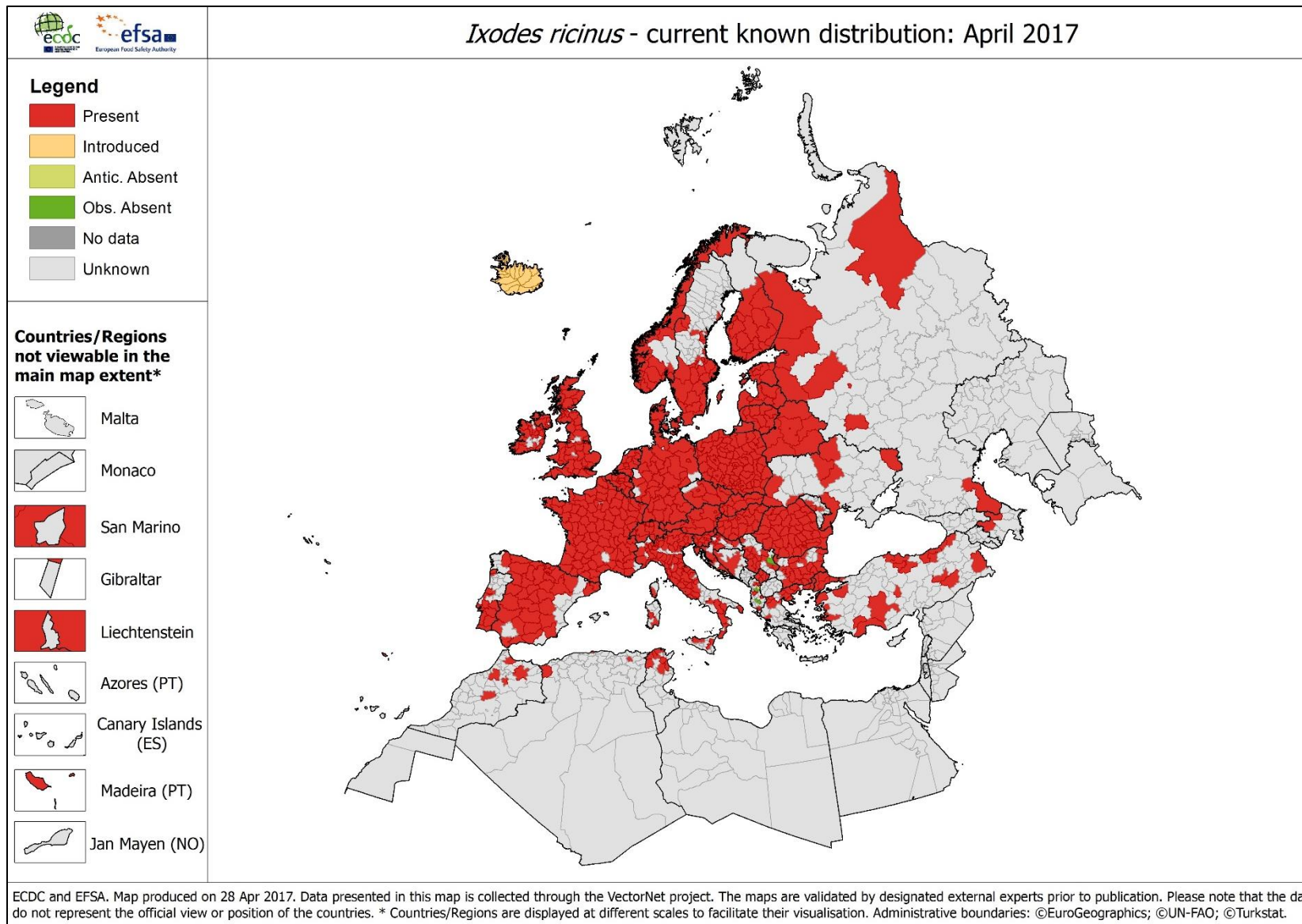


Figure 9 : Distribution d'*Ixodes ricinus* en Europe en 2017 (21).

5. Transmission d'agents pathogènes

Ixodes ricinus peut être vecteur de plus de 30 pathogènes (bactéries, virus, ou parasites), responsables de zoonoses, d'où son intérêt croissant tant en médecine humaine que vétérinaire.

Il existe deux types de transmission de ces agents pathogènes à la tique, pour laquelle la contamination peut survenir à tous les stades :

- La contamination trans-stadiale, par l'intermédiaire d'un hôte contaminé lors d'un repas sanguin, au stade larvaire, nymphal, ou adulte.
- La contamination trans-ovarienne, où les agents infectieux présents dans l'organisme de la femelle passent alors dans les œufs, qui éclosent par la suite en larves déjà contaminées. Ce type de contamination demeure assez rare dans le cas de la maladie de Lyme (11).

Plus la tique avance dans son cycle, plus le risque de transmission d'agents pathogènes à l'Homme augmente, celle-ci ayant pu se contaminer lors de ses précédents repas sur ses hôtes. Le risque de contracter un agent pathogène augmente de ce fait à chaque repas. La contamination de l'Homme par les larves reste cependant très rare, celles-ci étant souvent saines, à moins d'une contamination trans-ovarienne.

Ce sont les nymphes, et non les adultes, qui sont responsables du plus grand nombre de contaminations (80%). En effet les tiques adultes, de par leur taille, sont facilement visibles sur la peau de l'Homme, qui les enlève avant qu'elles n'aient pu transmettre leurs pathogènes, contrairement aux nymphes qui passent facilement inaperçues (22).

Ixodes ricinus est susceptible de transmettre plus d'une trentaine d'agents pathogènes, parmi lesquels :

- *Borrelia burgdorferi sensu lato*, bactérie à l'origine de la maladie de Lyme
- *Babesia spp*, protozoaire responsable de la babésiose
- *Ehrlichia spp*, bactéries responsables de l'ehrlichiose
- *Anaplasma phagocytophilum*, bactérie de l'anaplasmose granulocytaire
- *Rickettsia spp*
- *Bartonella henselae*
- *Coxiella burnetii*
- *Francisella tularensis*
- *Arbovirus*

Ces agents pathogènes sont transmissibles à l'Homme de manière conjointe, soit lors d'une seule piqûre d'une tique infectée par plusieurs pathogènes, soit lors de piqûres multiples dans le cas où chaque tique serait infectée par un agent infectieux différent, entraînant de ce fait des co-infections, le plus souvent entre *Borrelia burgdorferi* et *Babesia*.

Hormis *B. burgdorferi sensu lato* et le virus de l'encéphalite à tiques, tous deux responsables de signes cliniques relativement caractéristiques, la majorité de ces agents pathogènes sont à l'origine de signes cliniques peu spécifiques (fièvres, douleurs musculaires, fatigue, etc.), rendant le diagnostic très complexe (11).

6. Prévention et lutte contre les tiques

6.1. Campagnes de sensibilisation, information du grand public

Grâce aux pharmaciens, aux médecins, aux associations de patients, ou au ministère de la santé, les actions d'information et de prévention vis-à-vis des maladies transmises par tiques permettent de sensibiliser le grand public sur les risques encourus par les morsures de tiques (1). Ces campagnes relayent notamment des informations sur les tiques (description, différents stades de développement, modalités de piqûre), la prévention primaire dans le but d'éviter une morsure de tique, et l'importance de l'inspection systématique et minutieuse de la peau (essentiellement au niveau des plis, où la peau est la plus fine) à chaque retour de promenade en saison à risque, les piqûres étant indolores pour 80% de la population (les 20% restants développant un prurit localisé au niveau de la piqûre) (22). Sont également mis en avant les signes révélateurs de la maladie, notamment la présence d'un érythème migrant devant mener à une consultation médicale, ainsi que les méthodes de retrait des tiques, une grande partie de la population ayant des gestes inadéquats à risque de transmission d'agents infectieux (pression de l'abdomen, utilisation d'alcool, d'huile ou d'éther...).

Les forestiers, les agriculteurs, les bucherons, et les jeunes enfants (jeux prolongés en zones à risque) constituent les principales populations à risque de piqûre de tique.

LES CONSEILS DE PRUDENCE, LA TACTIQUE ANTI-TIQUES



1 COUVRE-TOI

Porte des vêtements de couleur claire à manches longues, un pantalon à gousset dans des chaussures hautes et un chapeau.



2 UTILISE DES RÉPULSIFS

Laisse un adulte t'appliquer un répulsif en respectant les indications notées sur le produit.



3 ÉVITE LES HERBES HAUTES ET LES FEUILLES MORTES

Quand tu te promènes, reste au centre des chemins, loin des arbustes. Ne t'accroche pas ou ne t'allonge pas directement sur le sol.



4 EXAMINE-TOI

Regarde attentivement « tout partout » sur ton corps et les vêtements pour les chercher. Si tu n'y arrives pas tout seul, demande à quelqu'un de t'aider. La tique apparaît comme un petit point en relief. N'essaie pas de l'enlever tout seul !



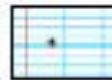
5 FAIS RETIRER LA TIQUE

Demande à un adulte de t'enlever la tique à l'aide d'un crochet à tiques, sans l'écraser. Plus vite elle sera retirée, mieux c'est ! Fais désinfecter la piqûre par un adulte et demande lui d'inoculer la date et le lieu de la piqûre dans ton carnet de santé.



6 SURVEILLE LA ZONE OÙ TU AS ÉTÉ PIQUÉ

Au cours des mois qui suivent la piqûre, si tu vois une rougeur apparaître sur ton corps, ou si tu ne te sens pas bien, parle-en à tes parents pour qu'ils t'emmenent voir un médecin. Si besoin il pourra te donner un traitement adapté.



QU'EST-CE QU'UNE TIQUE ?

✓ C'EST UNE PETITE BÊTE QUI VIT DANS LA NATURE.

Normalement elle pique les animaux sauvages et domestiques pour se nourrir mais elle peut également piquer des humains qui passent à proximité.

POURQUOI ÉVITER LES PIQÛRES DE TIQUES ?

✓ UNE FOIS QU'UNE TIQUE A PIQUÉ, ELLE PEUT RESTER SUR TON CORPS PENDANT PLUSIEURS JOURS.

Une piqûre de tique ne fait pas mal. Mais certaines tiques transportent des microbes qui peuvent provoquer des maladies en piquant. Tu peux être piqué par une tique dans les jardins, les parcs, en forêt... partout où il y a de l'herbe et des feuilles mortes. Après la douche, ne mets pas les vêtements que tu as portés dehors, une tique peut y cacher ! Papa ou Maman les lavent à au moins 60°.

POUR ÉVITER D'AVOIR UNE MALADIE, LA TIQUE DOIT ÊTRE ENLEVÉE LE PLUS VITE POSSIBLE.

Pour plus d'information :
<http://leclat-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/maladie-de-lyme>
<http://www.inpsaibac.org/enfant-et-tique/>

©RCCD. Document actualisé et adapté par l'Inrae/Oxalis 2018.
 Réalisé avec les associations de Lila contre la maladie de Lyme et maladies associées à tiques.
 Validé par le Ministère des Affaires sociales et de la Santé et Santé publique France.



Figure 10 : Exemple de campagne de sensibilisation quant au risque lié à une piqûre de tique (23).

6.2. Surveillance vectorielle

En septembre 2016, le ministère des affaires sociales et de la santé a élaboré un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques (1). Ce plan propose entre autres d'améliorer la surveillance vectorielle et d'élaborer une cartographie du risque et de la répartition des tiques en France, en collaboration avec les travailleurs des bois et forêts sur le terrain.

6.3. Prévention primaire

6.3.1. Eviter les piqûres de tiques

La prévention primaire visant à éviter les piqûres de tiques reste le meilleur moyen de se prémunir d'une contamination par des agents infectieux. Plusieurs moyens de prévention doivent être mis en place (22) :

- Préférer la marche au milieu des sentiers, plutôt que sur le bord des chemins et près des herbes ou des arbustes.
- Mesures vestimentaires :
 - Porter des vêtements longs afin d'empêcher la fixation des tiques (pantalons, chemises à manches longues), et clairs afin de les repérer plus facilement, bien fermés au cou, aux poignets, et aux chevilles (24).
 - Rentrer le pantalon dans les chaussettes.
 - Insérer les manches des chemises dans les gants pour les forestiers.
 - Porter un chapeau en cas de contact possible de la tête avec la végétation.
- Inspection systématique de la peau (zones de peau fines, plis cutanés, cuir chevelu). L'inspection se doit d'être minutieuse en raison de la très faible taille des nymphes qui passent souvent inaperçues, en plus de l'injection de substances anesthésiantes rendant la piqûre indolore. L'appel à tiers est recommandé surtout pour l'inspection du dos et du cuir chevelu.
- Utilisation de répulsifs (ou insectifuges) cutanés : ils permettent de repousser les arthropodes et ainsi d'éviter une piqûre, mais sans les tuer (contrairement aux insecticides). Ce sont des biocides qui doivent présenter un dossier d'AMM. Ces répulsifs ont été étudiés pour les moustiques, mais présentent également une efficacité contre les tiques. 3 applications maximum par jour sont autorisées (2 chez l'enfant).

- Répulsifs synthétiques :
 - o DEET (N, N, -Diethyl-m-toluamide) : utilisable chez les enfants de plus de 2 ans et chez les femmes enceintes. C'est le répulsif de référence, assurant une protection de 4 à 5 heures (2), (25).
 - o IR3535 (N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate) : utilisable chez l'enfant à partir de 6 mois et chez la femme enceinte. Sa protection est de 4 heures environ (2).
 - o Icaridine (Picaridine ou KBR 23) : chez l'enfant à partir de 2 ans.
- Répulsifs naturels (huiles essentielles) :
 - o Citriodiol (P-menthane-3,8-diol) : efficacité contre les tiques mais de courte durée (2).
 - o Les autres huiles essentielles : elles sont peu efficaces et non recommandées, compte tenu de leur durée d'action limitée (20 minutes à 1 heure) (22).

Chez les jeunes enfants, l'application de répulsifs cutanés doit s'effectuer uniquement sur les zones découvertes. Un bain après retour de balade est conseillé afin d'éliminer le produit restant sur la peau (26).

- Utilisation d'insecticides pour vêtements : utilisés en complément des répulsifs cutanés, ces sprays à base de perméthrine permettent de diminuer considérablement les piqûres de tiques (24). Appliqués sur la face externe des vêtements, ils gardent un effet répulsif pendant 6 à 8 semaines, résistant à deux lavages à 60°C et au repassage. Ils sont utilisables à partir de l'âge de 2 ans (26).

Tableau 2 Répulsifs synthétiques et naturels commercialisés ou en développement.						
Molécules	Développement	Concentration	Inconvénients	Avantages	Spécialités commerciales	Modalités d'utilisation
<i>Répulsifs synthétiques autorisés aux États-Unis, au Canada et en Europe</i>						
DEET N,N,-diethyl-m-toluamide	1953	20–50 %	Huileux Altère les plastiques et les fibres synthétiques Irritant pour les yeux	Toxicologie bien connue ; bon marché Spectre d'activité large Ultrathon® (3M) = DEET 33 % = polymère à libération lente en crème	Ultrathon® lotion (spray) Insect écran® zones infestées adultes (spray) Moustidose® lotion répulsive zones infestées (lotion), Moustifluid® zones à hauts risques (spray), Prébutix® lotion répulsive zone tropicale (lotion)	30 % maximum chez les enfants de moins de 12 ans et les femmes enceintes
Picaridine ou KBR3023 (dérivé de la pipéridine) Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl)	1980s (Bayer)	20–25 %	Pas aussi efficace sur les tiques	Large spectre. N'altère pas les plastiques Faible odeur	Centauro® (spray), Insect écran® zones infestées enfants (spray), Moskito guard® (spray) Répuls' Total® (émulsion) Insect écran® spécial tropiques (spray) Moustidose® lait répulsif Moustikologne® protection extrême (lotion)	20–25 % : à partir de 24 mois 20 % chez la femme enceinte
IR3535 ou N-acetyl-N-butyl-B Alaninated'ethyl	1975 (Merck)	20–35 %		Sûr Serait le plus efficace sur les tiques	Biovectrol® famille (lotion) Moustifluid® zones tempérées (spray) Moustifluid® jeunes enfants (lotion) Moustikologne® haute tolérance (lotion) Picol® anti-moustiques (spray) Les botaniques insectes® (spray) Vendome® adultes (spray) Cinq sur cinq® tropic enfants (lotion) Prébutix® lotion répulsive zone Europe (spray, roll-on) Moustifluid® zones tropicales (spray) Bouclier Insect'® spray Cinq sur cinq® tropic (lotion)	20 % : femme enceinte et enfant de 6 à 12 mois

Figure 11 : Répulsifs synthétiques ou naturels commercialisés ou en développement (22).

Tableau 2 (Continued)						
Molécules	Développement	Concentration	Inconvénients	Avantages	Spécialités commerciales	Modalités d'utilisation
<i>Principaux produits d'origine naturelle commercialisés</i>						
P-menthane-3,8-diol (Quwenling)		25 %	Contient du citral (irritant cutané)		Mousticare® (spray) Biovectrol naturel® (spray)	Pas chez la femme enceinte
Eucalyptus : <i>Corymbia citriodora</i>			Irritant pour les yeux		Mosi-guard® (spray) Mosi-guard® (stick)	
Perméthrine (pyréthrinoides) Répulsif vestimentaire	1979	0,5 %	Plus insecticide que répulsif		Quelques exemples : Biovectrol®, tissus Cinq sur Cinq Tropic®, spray vêtements Insect Ecran®, spray vêtements Moustifluid®, lotion tissus et vêtements Moskito Guard® spray vêtements	Ne pas appliquer sur la peau
<i>Répulsifs anti-tiques dérivés de plantes, actuellement à l'étude</i>						
Carvacrol		ND			Phénol monoterpénoïde dérivé de plusieurs huiles essentielles (origan, thym par exemple)	
1-alpha-Terpineol		ND			<i>Cleome monophylla</i> <i>Tanaceum vulgare</i> <i>Lycopersicon hirsutum</i> – tomate	
2-undecanone BioUD®	2007	7,75 %			<i>Chamaecyparis nootkatensis</i> – cèdre jaune d'Alaska	
Nootkatone		0,0458 (wt/vol)			Huile de noix de coco ou de palme	
Acide dodécanoïque (DDA) Contrazeck®		10 %				
ND : non disponible [1,9,10].						

Figure 12 : Répulsifs synthétiques ou naturels commercialisés ou en développement (suite) (22).

6.3.2. Vaccination

Le *Flavivirus TBEV* (Tick-Borne Encephalitis Virus), virus responsable de l'encéphalite à tiques, est à l'heure actuelle le seul pathogène transmis par les tiques pour lequel un vaccin a été développé. Il présente une indication pour les résidents ou les voyageurs séjournant en plein air en zones d'endémies (campeurs, randonneurs...) et les professionnels des zones rurales de ces zones d'endémie (garde-chasses, bûcherons, forestiers, agriculteurs...) (27).

6.4. Prévention secondaire : détection et retrait des tiques

En cas de piquûre, il est d'importance capitale de retirer la tique sans tarder, le risque de contamination augmentant avec la durée du repas, et certains agents pathogènes pouvant être transmis en seulement quelques heures après l'attachement de la tique (18). Concernant la maladie de Lyme, on estime le risque de transmission faible en dessous de 24h, et quasiment de 100% au-delà de 72h. L'inspection minutieuse du corps (en particulier les aisselles, les plis, la région génitale, et le cuir chevelu) après une sortie permet de détecter les tiques et d'agir le plus rapidement possible (2).

Ixodes ricinus, tique longirostre, est fixée de manière remarquable dans son hôte. Elle ne doit ainsi jamais être extraite par une traction directe, à mains nues ou avec une pince à épiler par exemple, qui lui arracherait le rostre, augmentant ainsi le risque de transmission d'agents pathogènes. Il ne doit également jamais être utilisé d'éther, d'alcool, d'huiles essentielles ou d'huile pour décrocher une tique, qui se sentant attaquée, régurgite sa salive dans la plaie, renforçant alors le risque d'infection.

L'utilisation d'un tire-tique est la plus recommandée pour ne laisser aucune pièce buccale en place dans la peau. Il en existe deux tailles, selon que la tique à retirer est de petite (larve ou nymphe) ou de grande taille (adulte).

L'extraction se déroule en deux phases :

- Glisser le tire-tique sous la tique.
- Effectuer sans tirer un mouvement de rotation, permettant de détacher toute la tique, pièces buccales comprises. Veiller à ne pas comprimer l'abdomen de la tique dans le but d'éviter qu'elle ne régurgite sa salive lors de l'extraction. Il est ensuite nécessaire

de bien désinfecter la plaie une fois le retrait effectué, toujours dans l'optique de diminuer la transmission d'agents infectieux. Pendant les semaines suivant le retrait, la zone de la piqûre doit être surveillée afin de repérer l'éventuelle apparition d'un érythème migrant.

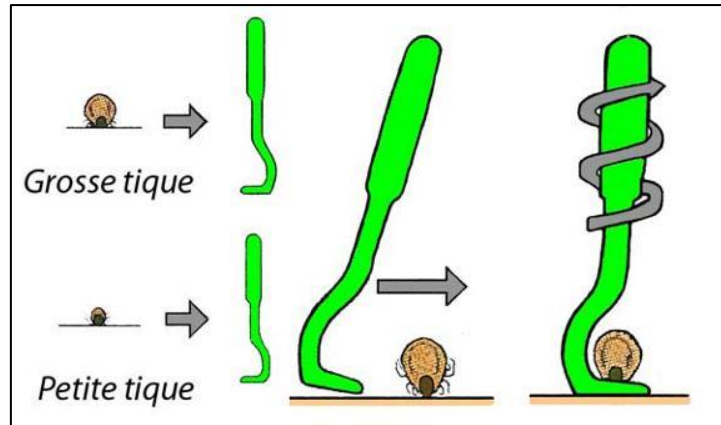


Figure 13 : Utilisation d'un tire-tique (28).

Dans le cas où le rostre serait resté dans la peau après extraction, il est alors nécessaire de le retirer totalement à l'aide d'une aiguille.

Partie II : Maladies vectorielles à tiques

1. *Borrelia burgdorferi* sl – Maladie de Lyme

1.1. Epidémiologie

1.1.1. Etats-Unis

1.1.1.1. Histoire de la maladie de Lyme aux Etats-Unis

La Borréliose de Lyme, pathologie bien connue depuis de nombreuses années, n'a été réellement décrite qu'à partir des années 1970 aux Etats-Unis.

La maladie de Lyme tire son nom de la petite ville de Lyme, située dans le Connecticut aux Etats-Unis, où elle a été pour la première fois décrite. C'est en effet en 1975 qu'une épidémie d'arthrite rhumatoïde juvénile sévit dans la ville de Lyme, touchant des centaines de jeunes enfants, sa prévalence étant cent fois plus élevée dans cette commune que dans le reste des Etats-Unis. Deux ans plus tard, en 1977, le Dr. Allen Steere, rhumatologue à Yale, fait le rapprochement entre cette épidémie et des épisodes antérieurs d'érythèmes migrants, survenus suite à des morsures de tiques chez ces jeunes enfants (11), entre le printemps et l'automne.

Il faut attendre 1982, pour que la source de leurs symptômes soit mise en évidence et que le diagnostic de maladie de Lyme soit posé par un biologiste américain d'origine suisse, le Docteur Burgdorfer, qui réussit à isoler des spirochètes du genre *Borrelia* dans la salive et le tube digestif d'*Ixodes scapularis* (29), vecteur de la maladie de Lyme dans le Nord des Etats-Unis. C'est ainsi que la bactérie fut nommée *Borrelia burgdorferi*, en l'honneur de son découvreur.

1.1.1.2. Incidence

Les Etats-Unis figurent parmi les régions les plus touchées au monde, où la maladie de Lyme y demeure un problème de santé publique majeur.

Durant la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, le Nord-Est des Etats-Unis connut une période de reboisement importante, entraînant la réapparition du daim dans les forêts, principal réservoir d'*Ixodes scapularis* (tique vectrice de la Borréliose de Lyme aux Etats-Unis) après la souris à pattes blanches (11). La réapparition des réservoirs de tiques et de *Borrelia* eut pour conséquence la réémergence de la maladie de Lyme sur le territoire américain.

De la même manière qu'en Europe, les américains surveillent étroitement la maladie de Lyme, dont l'incidence n'a fait que croître depuis les années 1990. Elle est devenue la plus fréquente des maladies vectorielles aux Etats-Unis et l'est encore à l'heure actuelle.

Chaque année aux Etats-Unis, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention), en relation avec les médecins, les patients, et les assurances, mène des études afin de déterminer le nombre de cas confirmés de maladie de Lyme sur le territoire (29). Cependant, établir ces statistiques est une tâche ardue, du fait de plusieurs facteurs (30) :

- La sous-déclaration des cas, notamment dans les régions de haute endémie, ou au contraire, la sur-déclaration (cas dus à d'autres pathogènes que *Borrelia burgdorferi*).
- Des contraintes budgétaires : selon les états, les capacités de financement pour établir les statistiques ne sont pas les mêmes.

Au cours de l'année 2015, environ 30 000 cas de maladie de Lyme ont été rapportés au CDC, alors que des études (effectuées auprès des assurances et des laboratoires ayant effectué des dépistages) suggèrent que le nombre de personnes diagnostiquées chaque année serait d'en moyenne 300 000. L'incidence véritable de l'infection serait ainsi en réalité environ 10 fois supérieure au nombre de cas notifiés au CDC (11), (29), (30).

La quasi majorité de ces cas sont concentrés dans le Nord et le Nord-est des Etats-Unis (Upper Midwest and Northeast), avec 95% des cas déclarés reportés dans 14 états (Connecticut, Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, New Hampshire, New Jersey, New York, Pennsylvania, Rhode Island, Vermont, Virginia, Wisconsin) (30).

Les statistiques montrent qu'entre 1995 et 2015, l'incidence de la Borréliose de Lyme a presque triplé.

Reported Cases of Lyme Disease by Year, United States, 1995-2015

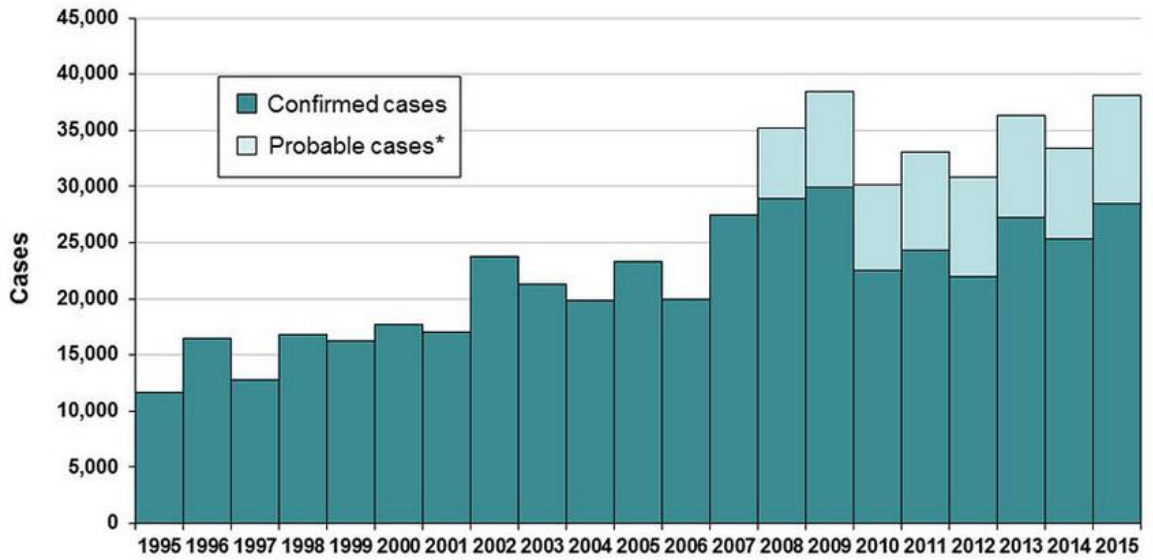


Figure 14 : Nombre de cas rapportés de Maladie de Lyme aux Etats-Unis entre 1995 et 2015 (30).

Reported Cases of Lyme Disease -- United States, 2015



1 dot placed randomly within county of residence for each confirmed case

Figure 15 : Cas rapportés de maladie de Lyme au Etats-Unis en 2015 (30).

D'autres enquêtes du CDC permettent de mettre en évidence :

- Les populations à risque : les individus les plus touchés par la maladie de Lyme sont les enfants de 5 à 10 ans (jeux en plein air en zone d'endémie), puis les adultes autour de 50 ans.
- Les périodes où le nombre de cas déclarés sont les plus importantes (essentiellement juin et juillet). Ces statistiques sont en relation directe avec la période d'activité des tiques.

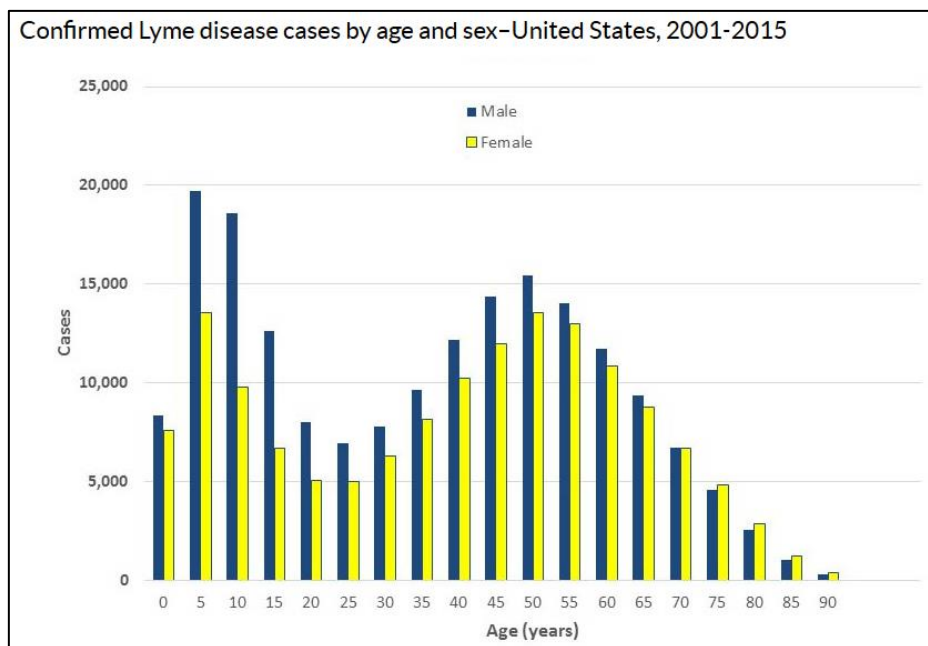


Figure 16 : Cas confirmés de maladie de Lyme aux Etats-Unis selon l'âge et le sexe, entre 2001 et 2015 (30).

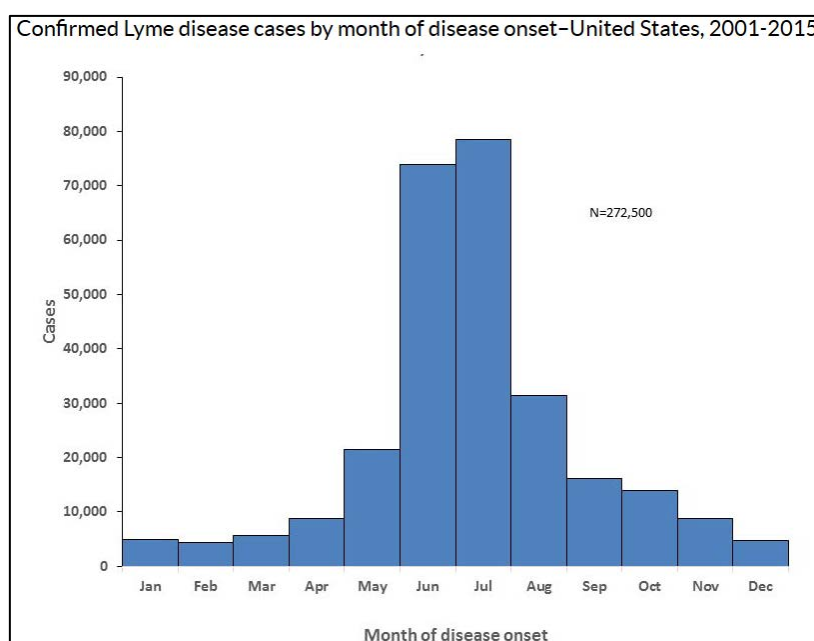


Figure 17 : Cas confirmés de maladie de Lyme par mois aux Etats-Unis, entre 2001 et 2015 (30).

1.1.2. France

Déterminer l'incidence de la maladie de Lyme reste très difficile à effectuer, notamment en France où la maladie de Lyme est actuellement classée comme maladie rare (classification qui devrait changer au cours de l'année 2017 ou 2018 suite au plan de lutte contre la maladie de Lyme du Ministère de la Santé), alors qu'elle est par exemple classée au stade d'épidémie en Allemagne. Les chiffres de l'incidence de la Borréliose de Lyme sont ainsi très certainement sous-estimés, du fait entre autres de la sous-déclaration des cas (chiffres recueillis par les réseaux sentinelles à partir du nombre de cas reportés par les médecins), cette infection ne faisant pas partie des maladies à déclaration obligatoire en France et en Europe (la difficulté du diagnostic clinique et biologique participant également au phénomène de sous-déclaration). La situation est cependant en plein changement, la Borréliose de Lyme ayant été récemment classée parmi les zoonoses à surveillance particulière du fait de ses conséquences cliniques potentiellement graves (16).

En France, les données épidémiologiques, très parcellaires, sont collectées à partir des études effectuées par le Réseau Sentinelles, le Centre National de Référence des Borrélia (CNR), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), ou la Mutualité Sociale Agricole (MSA), et permettent d'établir les taux d'incidence de la maladie de Lyme en France, au niveau régional et départemental (11), (29). Entre 1986 et 2012, l'incidence de la maladie de Lyme varie de 36 à 43 cas par an pour 100 000 habitants, soit en moyenne 27 000 cas/an (11). La répartition des cas n'est cependant pas homogène sur le territoire, où il existe de grandes disparités régionales.

Les territoires les plus touchés sont l'Alsace, la Meuse, la Champagne-Ardenne, la Franche-Comté, le Limousin, l'Auvergne et la région Rhône-Alpes. Les territoires épargnés sont en corrélation avec un climat défavorable à la reproduction des tiques : Alpes et Pyrénées au-delà de 1500m d'altitude (climat froid et végétation peu abondante), et pourtant méditerranéen (chaleur et sécheresse importantes).

Tout comme aux Etats-Unis, il existe deux populations plus à risque :

- Les enfants entre 5 et 9 ans.
- Les adultes entre 50 et 64 ans, principalement les forestiers et les chasseurs (11).

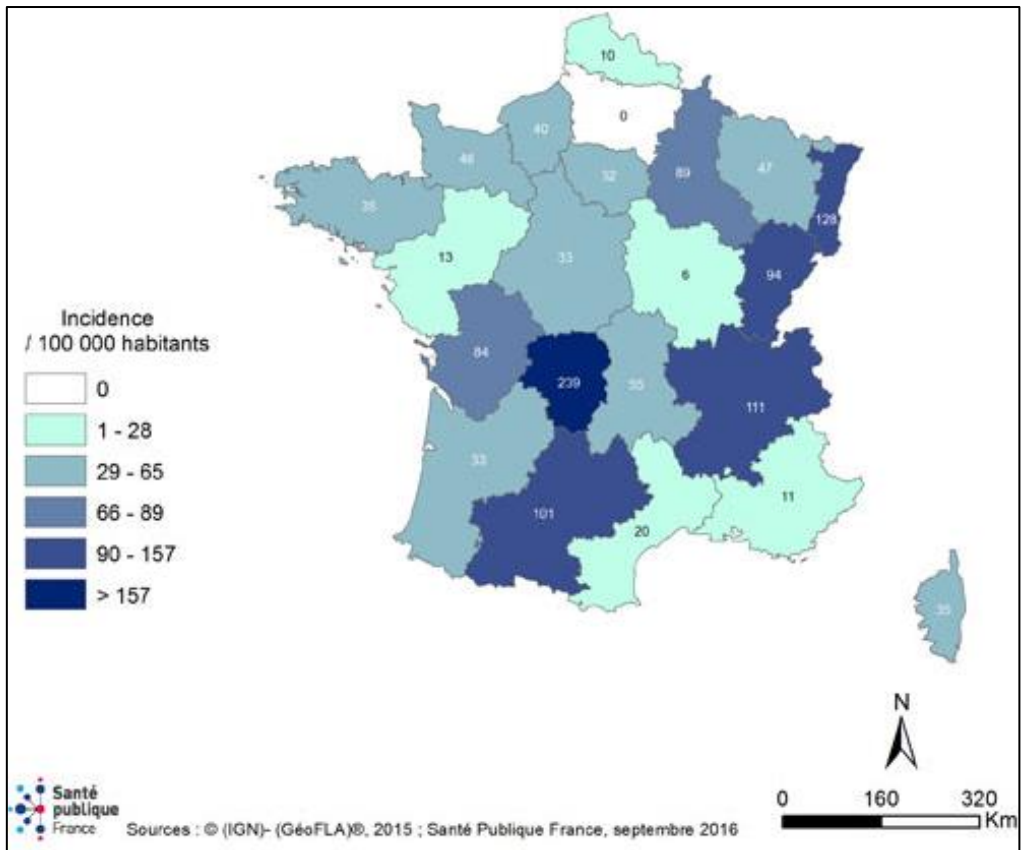


Figure 18 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la borréliose de Lyme par région en France de 2010 à 2015 (12).

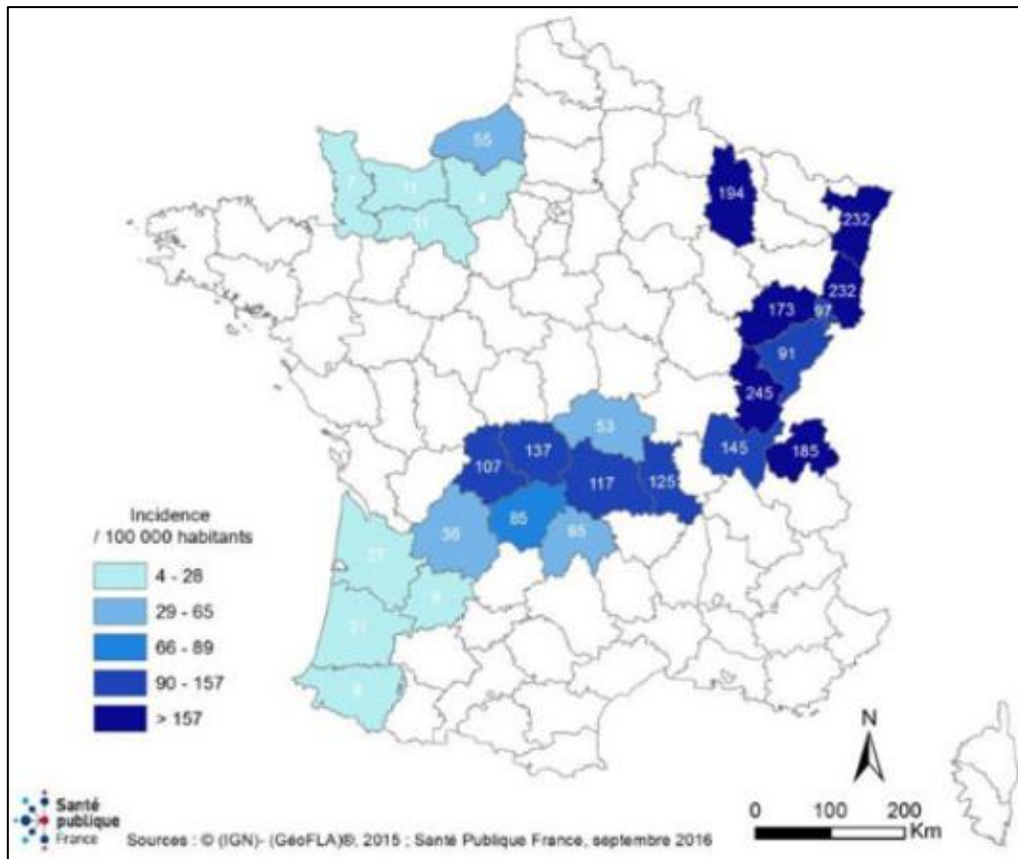


Figure 19 : Estimation des incidences départementales ou régionales en France de 2000 à 2012 (12).

1.1.3. Europe

Tout comme en France, il existe en Europe des disparités régionales, fonctions du climat. Les régions les plus touchées sont l'ouest de l'Allemagne, la côte Baltique de la Suède, et la Slovénie (11). Le pic de la maladie se situe entre juin et juillet dans le nord et le centre de l'Europe, alors que le sud de l'Europe est plus particulièrement touché à la fin de l'été et au début de l'automne.

1.2. *Borrelia burgdorferi* sl: description du pathogène

La Borréliose de Lyme est une maladie infectieuse transmise par une morsure de tique du genre *Ixodes*, et causée par la bactérie *Borrelia burgdorferi*.

Les borrelies appartiennent à la famille des spirochètes (famille comprenant également le genre *Treponema* et l'espèce *Treponema pallidum* responsable de la syphilis), bactéries spiralées, hélicoïdales, à corps long (mesurant entre 8 et 30µm) et étroit (0,18 à 0,25µm), très mobiles grâce à des flagelles internes ou endoflagelles (31). Elles ne prennent pas la coloration de Gram, mais peuvent être mises en évidence par coloration au MGG (May-Grünwald-Giemsa) ou de Vago (31).

Leurs principaux réservoirs biologiques sont les rongeurs (mulot sylvestre, tamia de Sibérie...) ainsi que les grands mammifères (cervidés, sangliers...). L'Homme est un hôte accidentel qui se contamine par une morsure de tique.



Figure 20 : Mise en évidence de bactéries *Borrelia burgdorferi* au microscope à fond noir (32).

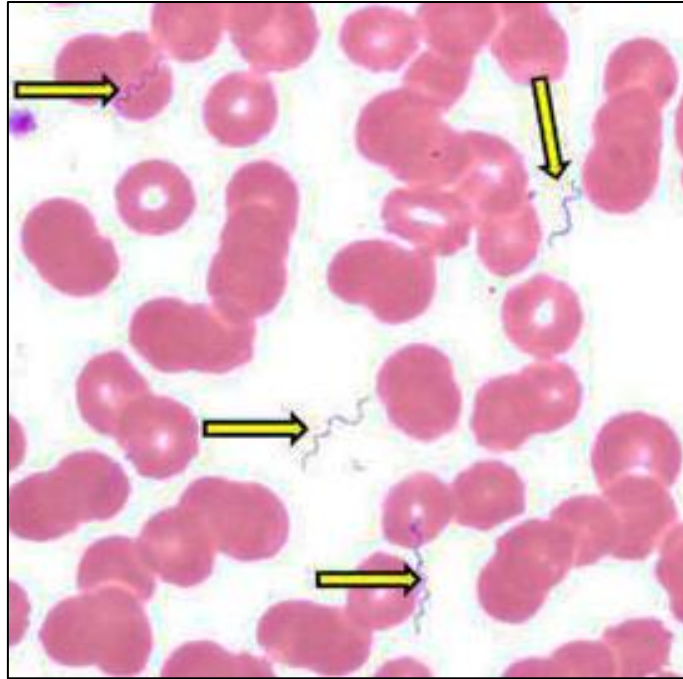


Figure 21 : *Borrelia* extracellulaires (33).

Borrelia burgdorferi *sl* (*sensu lato*) désigne en réalité un complexe de bactéries du genre *Borrelia*, représenté par plus de 30 espèces, dont seulement 4 sont responsables de la maladie de Lyme chez l'Homme : *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi ss* (*sensu stricto*), *Borrelia garinii*, *Borrelia spielmanii* (34).

Selon les espèces considérées, la répartition géographique et les manifestations cliniques diffèrent de manière importante :

- ***Borrelia afzelii*** : prédominant en Europe et en Asie, avec des atteintes préférentiellement dermatologiques.
- ***Borrelia burgdorferi ss* (*sensu stricto*)** : seule espèce retrouvée aux Etats-Unis, elle est également présente en Europe. Cette espèce a un tropisme articulaire marqué.
- ***Borrelia garinii*** : tout comme *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* est présente en Europe et en Asie, avec cependant un tropisme neurologique. Du fait de la présence endémique dans ces régions de *Borrelia garinii*, de nombreuses atteintes neurologiques (neuroborréliose) sont retrouvées en France et en Europe, bien plus qu'aux Etats Unis.
- ***Borrelia spielmanii*** : présente en Europe, elle se traduit par des manifestations articulaires.

Borrelia burgdorferi sl se développe au niveau cutané au point d'injection, pour être ensuite disséminée vers les organes via la circulation sanguine.

1.3. Diagnostic clinique

Traditionnellement, l'infection par *Borrelia burgdorferi* évolue en trois stades se succédant dans le temps, bien que cette classification soit souvent contestée compte tenu des formes chroniques et disséminées.

1.3.1. Phase primaire

La phase primaire, ou phase précoce, se caractérise par la présence d'un érythème chronique migrant (ECM ou EM) au point d'inoculation. Celui-ci peut apparaître plusieurs jours à plusieurs semaines après une morsure de tique : 3 à 30 jours en général (11), (35), avec des extrêmes pouvant aller de 1 à 180 jours (2). La moyenne la plus fréquente de survenue de cet EM est de 7 à 14 jours selon la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (2).

La notion de piqûre n'est retrouvée que chez moins de 40% des patients, mais doit en revanche être systématiquement recherchée par le clinicien. L'érythème migrant, lui, n'est présent que dans 50% des cas environ (36), (37).

La confusion ne doit pas être faite entre la réaction inflammatoire d'hypersensibilité (non spécifique) qui survient quelques heures après la piqûre, et l'érythème migrant que ne survient qu'après plusieurs jours. Une réaction locale survenant moins de 24 heures après une piqûre est en faveur d'un phénomène inflammatoire.

Si la présence d'un érythème migrant est confirmée, le diagnostic de Maladie de Lyme peut alors être affirmé (2). L'EM étant pathognomonique, donc spécifique de la maladie de Lyme, il suffit à lui seul à en établir le diagnostic (même en cas de sérologie négative). Un traitement doit alors être immédiatement instauré, les chances de succès du traitement antibiotique étant bien plus élevées lors de la phase primaire (36).

En l'absence de traitement, environ 10% des érythèmes migrants évoluent en phase secondaire (26).



Figure 22 : Erythème migrant caractéristique (38).

L'érythème migrant apparaît au niveau du point d'inoculation, en formant un érythème, une macule, ou une papule de couleur rouge vif à brun, progressant de manière annulaire et centrifuge. La lésion est normalement indolore et non prurigineuse, et progresse de quelques millimètres par jour (2).

En l'absence de traitement, l'érythème migrant peut soit persister en s'étendant par ses bords de 0,5 à 1cm par jour, pour atteindre une taille de 20 à 30cm (11) (39), soit disparaître (en général au bout de 3 semaines à un mois), ceci ne signifiant pas que l'infection a été maîtrisée. L'érythème migrant peut cependant prendre d'autres formes variables, moins caractéristiques, avec des aspects triangulaires ou linéaires, parfois sans progression de taille, squameux, nécrotiques ou purpuriques, compliquant le diagnostic clinique essentiel de la phase primaire (2). Selon la SPILF, les cas d'érythèmes migrants multiples demeurent assez rares et ne représentent que 3 à 4% des cas (2).

Outre l'érythème migrant, d'autres symptômes généraux non spécifiques sont souvent décrits lors de la phase primaire : asthénie, fièvre, syndrome pseudo-grippal, adénopathies, céphalées, vertiges, myalgies, arthralgies et cervicalgies (34) (35).

Afin d'aider les médecins à diagnostiquer la maladie de Lyme, le Dr Joseph J. Burrascano, médecin généraliste spécialiste de la maladie de Lyme aux Etats-Unis, a participé à l'élaboration d'une liste de symptômes non spécifiques fréquemment ressentis lors de l'infection. La coexistence d'une grande partie de ces symptômes peut laisser supposer une infection par *Borrelia burgdorferi*, et doit encourager les praticiens à évoquer le diagnostic de maladie de Lyme et à mettre en place un traitement le plus rapidement possible.

« Je dois mettre l'accent sur le fait que tous les diagnostics des infections à tiques demeurent cliniques (...), puisqu'aucun test actuellement disponible, quel que soit le type ou l'origine, n'est suffisamment fiable pour confirmer ou éliminer l'infection. (...) Le tableau clinique entier doit être pris en considération. » Dr Joseph J. Burrascano (36).

Tableau 2 : Liste de symptômes fréquemment ressentis lors d'une infection par *Borrelia Burgdorferi* (36)

Piqûre de tique	Céphalées
Maux de gorge	Sensibilité à la lumière, au bruit
Fièvre	Vision : double, trouble, floue
Gonflement persistant des glandes	Audition : bourdonnements, sifflements, diminution de l'audition, otalgies
Voûte plantaire endolorie, en particulier le matin	Nausées, vertiges, étourdissements avec perte de l'équilibre
Douleur ou gonflement des articulations : doigts, orteils, chevilles, poignets, genoux, coudes, hanches, épaules	Fatigue, besoin irrésistible de se reposer ou de s'allonger
Douleur dorsale non expliquée	Hypersomnie, besoin de faire une sieste pendant la journée
Rigidité des articulations ou du dos	Insomnie, réveils anticipés
Myalgies, faiblesse musculaire, contractures musculaires	Fourmillements, engourdissements, sensations de brûlures ou de coups de poignards
Confusion, difficulté à la réflexion, à la concentration, à la lecture	Grincements et craquements du cou, rigidité, douleur cervicale
Difficulté à trouver ses mots, oubli des mots	Douleurs dentaires ou dans la mâchoire
Manque de mémoire, lacunes de la mémoire à court terme	Production de lait non expliquée, douleur dans les seins
Désorientation	Irrégularité menstruelle inexpliquée
Lapsus, mauvais choix de mots	Dysfonctionnement de la vessie
Variations d'humeur, irritabilité, dépression	Perte de la libido
Anxiété, attaques de panique	Dysfonctionnement érectile
Psychoses (hallucinations, illusions, paranoïa, bipolarité)	Gain ou perte de poids inexpliqué
Tremblements	Alopécie
Remontées acides, douleurs d'estomac	Palpitations, arythmie
Constipation, diarrhée	Douleurs pleurales
Douleurs abdominales, crampes	Dyspnée, toux chronique
Sueurs nocturnes	Congestion cérébrale
Effets accentués de l'alcool ou moins bonne résistance à l'alcool	Récurrence des symptômes toutes les 4 semaines

1.3.2. Phase secondaire

Lorsque la phase primaire n'a pas été prise en charge par un traitement antibiotique adapté, ou lorsqu'elle est passée inaperçue (phase primaire asymptomatique), la phase secondaire apparaît quelques semaines à quelques mois plus tard, pouvant même coexister avec un érythème migrant prolongé (11).

Les manifestations sont multiples et plusieurs organes cibles sont atteints.

Les formes neurologiques, rhumatologiques, et dermatologiques (moins que les deux précédentes (2)) sont les plus fréquentes, et sont en rapport avec le tropisme des différentes espèces de *Borrelia* :

- Tropisme neurologique pour *Borrelia garinii*.
- Tropisme articulaire pour *Borrelia burgdorferi ss* et *Borrelia spielmanii*.
- Tropisme dermatologique pour *Borrelia afzelii*.

La présence d'une ou plusieurs des manifestations cliniques décrites dans le paragraphe suivant impose une recherche systématique d'autres symptômes susceptibles d'être provoqués par l'infection, ainsi qu'un antécédent d'érythème migrant ou de piqûre de tique, bien que ces derniers soient peu souvent retrouvés.

Les principales atteintes de la phase secondaire de la maladie de Lyme sont les suivantes :

- **Atteintes neuro-méningées ou neuroborréliose précoce** : la neuroborréliose de Lyme est la complication la plus fréquente en Europe, et touche plus de 15% des patients en France.
Ses manifestations cliniques sont extrêmement diverses, polymorphes, et rendent le diagnostic souvent difficile.
Les formes les plus fréquentes sont les méningoradiculites (apparition entre 5 jours et 3 mois après la piqûre de tique (2)), les atteintes des nerfs crâniens avec paralysie faciale, les méningites ou les radiculites isolées, et les troubles psychiatriques (dépression, fatigue chronique, insomnies...).

- **Atteintes articulaires** : elles surviennent assez tardivement, et se traduisent par une mono voire oligo-arthrite d'apparition brusque, touchant presque exclusivement le genou (2) ou les grosses articulations telles que le coude et l'épaule, évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission complètes ou non. L'atteinte du genou est souvent marquée par un épanchement important, néanmoins peu douloureux (26). Hormis ces arthrites, manifestation articulaire la plus courante, on retrouve parfois des arthralgies souvent invalidantes.

Les atteintes articulaires sont plus fréquentes aux Etats-Unis qu'en Europe, compte tenu de la présence exclusive de *Borrelia burgdorferi* ss outre-Atlantique, responsable de la survenue d'arthrites dans plus de la moitié des cas non traités (2).

- **Atteintes dermatologiques** : ce sont des lésions cutanées proches de l'érythème migrant, comme le lymphocytome cutané bénin ou lymphocytome borrélien, nodule violacé de 1 à 5 cm, situé le plus souvent sur le lobe de l'oreille (essentiellement chez l'enfant), le mamelon (chez l'adulte), ou le scrotum. Sa fréquence est supérieure chez l'enfant que chez l'adulte (7% contre 2% (2)).

Le lymphocytome borrélien, bien que rare (0,32 à 2,8 % (2)), est caractéristique de la phase secondaire de la Borréliose de Lyme.



Figure 23 : Lymphocytome borrélien de l'oreille (40).



Figure 24 : Lymphocytome borrélien du mamelon (40).

De manière plus rare, il est possible de retrouver d'autres manifestations cliniques :

- **Atteintes musculo-squelettiques** : myalgies.
- **Atteintes cardiaques** : troubles de la conduction, bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, myocardite, insuffisance cardiaque, péricardite. Ces troubles cardiaques, lorsqu'ils sont sévères, nécessitent un traitement antibiotique de longue durée pour espérer obtenir une rémission totale.
- **Atteintes oculaires** (plus rares, environ 1% des cas (2)) : douleurs oculaires, baisse de l'acuité visuelle, troubles de l'accommodation, paralysie oculomotrice, photophobie, diplopie (2), (26).
Les troubles sont uni- ou bilatéraux, et le diagnostic doit être confirmé par un médecin spécialisé.
- **Atteintes hépatiques, atteintes ORL** : elles demeurent très rares.

1.3.3. Phase tertiaire

La phase tertiaire ne survient que plusieurs mois à plusieurs années après la morsure de tique (35). Les symptômes retrouvés dans la phase secondaire s'aggravent ou deviennent chroniques, raison pour laquelle le traitement antibiotique ne doit jamais être retardé en cas de suspicion de maladie de Lyme, tout retard d'instauration diminuant les chances d'efficacité et de guérison complète.

Il existe trois grands types de complications lors de la phase tertiaire :

- **Atteintes dermatologiques** : elles sont marquées par une acrodermatite chronique atrophiante (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer, typique de la phase tertiaire. De survenue plus fréquente chez les femmes (elle est exceptionnelle chez les enfants), elle se caractérise d'abord par une phase inflammatoire avec un érythème diffus bleu violacé parfois œdémateux, suivie d'une phase plus tardive avec une atrophie cutanée définitive et une peau très fine et transparente laissant apparaître le réseau veineux sous-jacent (2), (11), (26).

Les locations sont souvent multiples, touchant les talons, le dos du pied ou de la main, les genoux, les cuisses et les fesses.

La biopsie cutanée montre un infiltrat lymphocytaire dermique (composé majoritairement de lymphocytes T) associé à une hyperplasie vasculaire (2).



Figure 25 : Acrodermatite chronique atrophiante des mains (41).



Figure 26 : Acrodermatite chronique atrophiante des jambes (42).

- **Atteintes rhumatologiques** : en phase tertiaire, les atteintes articulaires deviennent chroniques ou récidivantes, que ce soient des mono ou des oligoarthrites. Les formes chroniques correspondent à des arthrites de la phase secondaire non traitées, ou résistantes aux antibiothérapies effectuées.

De même qu'en phase secondaire, elles touchent les grosses articulations, essentiellement le genou (poignets et mains le plus souvent intacts), et plus rarement le coude ou l'épaule. Leur incidence en Europe est très faible par rapport à celle des Etats-Unis (2).

L'arthrite de Lyme est caractéristique de la phase tertiaire de la maladie.

Hormis l'arthrite de Lyme, quelques cas de myosites sont décrits dans la littérature avec des myalgies ou une atrophie musculaire.



Figure 27 : Arthrite de Lyme du genou avec épanchement volumineux (43).

- **Atteintes neurologiques** : c'est la neuroborréliose tardive, qui se manifeste plus de 6 mois après la piqûre de tique.

Les atteintes neurologiques de la phase tertiaire représentent moins de 10% des neuroborrélioses (91 % en phase secondaire (44)).

Elle comprend entre autres : polyradiculonévrites, méningite ou encéphalite chronique, signes médullaires, tableaux de pseudo sclérose en plaques, troubles psychiatriques (11).

Les différents tableaux cliniques rencontrés dans les phases secondaires et tertiaires sont décrits dans le chapitre suivant dédié à la neuroborréliose.

Tout comme lors de la phase secondaire, des atteintes cardiaques et musculaires sont également rencontrées.

1.3.4. Cas particulier de la neuroborréliose

1.3.4.1. Epidémiologie

Aux Etats-Unis, on estime qu'en moyenne 8% des patients infectés développent une neuroborréliose, alors que la proportion d'atteintes neurologiques en Europe varie de 16 à 46% (37). Cette différence de statistiques s'explique par la présence endémique en Europe de *Borrelia garinii*, bactérie à tropisme neurologique (45).

Concernant l'âge moyen des patients atteints, il est le même que celui des populations les plus touchées par les tiques, à savoir les enfants et les adultes de 50 à 60 ans, particulièrement ceux ayant une activité à risque (forestiers, agriculteurs...) (45).

L'anamnèse joue un rôle primordial dans l'orientation du diagnostic. Doivent ainsi toujours être recherchés : la notion de piqûre de tique, la présence d'un érythème migrant, une profession à risque, ou une activité en plein air.

1.3.4.2. Eléments cliniques

Lors d'une neuroborréliose, l'infection se propage dans le système nerveux, avec synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi*. La neuroborréliose n'est jamais retrouvée lors de la phase primaire, mais est essentiellement présente durant la phase secondaire de la maladie (91% des manifestations psychiatriques et neurologiques en phase secondaire, contre 9% en phase primaire) (44).

Une grande variété de symptômes neurologiques, cognitifs, ou psychiatriques peut faire évoquer une neuroborréliose.

Il existe actuellement deux types de critères internationaux (cliniques et biologiques) pour les neuroborrélioses : les critères américains, et les critères européens (45).

1.3.4.2.1. Critères américains

Les critères américains comprennent (45) :

- **Radiculoneuropathie**
- **Méningite lymphocytaire**
- **Atteinte des nerfs crâniens** : paralysie faciale parfois bilatérale
- **Encéphalomyélite** : plus rare

1.3.4.2.2. Critères européens

Pour les neuroborrélioses aiguës (dites précoces, de la phase secondaire), les formes cliniques sont les suivantes :

- **Méningoradiculite** (méningite : inflammation des méninges, associée à une radiculite : inflammation des racines nerveuses) : c'est la forme la plus fréquente de la neuroborréliose, avec 67 à 85 % des patients touchés (2), (46).

Elle affecte le système nerveux :

- Périphérique = méningoradiculite spinale : forme la plus fréquente.

Elle entraîne des radiculalgies sensibles à prédominance nocturne, avec des douleurs insomniantes de type brûlure, morsure, ou paresthésies très douloureuses, localisées le plus souvent au niveau de la zone de la piqûre mais pouvant également survenir à distance (26), (45).

Ces douleurs répondent mal aux antalgiques classiques (pallier I, II, et même antalgiques morphiniques de pallier III), ainsi qu'aux antalgiques spécifiques utilisés pour le traitement des douleurs neuropathiques (clonazépam, gabapentine, ou antidépresseurs tricycliques) (26), (45).

Un déficit moteur (parésies) survient dans près de 70% des cas (45). Sont aussi décrits des déficits sensitifs, et une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

- Central = méningoradiculite crânienne : les nerfs crâniens atteints causent des paralysies faciales majoritairement unilatérales (dans deux tiers des cas) (46).
- Central et périphérique = méningoradiculite crânio-spinale

En cas de méningoradiculite peu douloureuse, la neuroborréliose risque de passer inaperçue et d'évoluer en phase tertiaire sous la forme d'une méningite chronique, faute de traitement.

- **Radiculite isolée** :

- Atteinte des nerfs crâniens = radiculite crânienne isolée : la forme la plus fréquente est une paralysie faciale, parfois bilatérale, retrouvée dans 41% des neuroborrélioses (45).

Des neuropathies optiques apparaissent en cas d'atteinte du nerf optique (deuxième nerf crânien).

- Atteinte des nerfs spinaux = radiculite spinale isolée : sciatalgies et cruralgies en sont les manifestations majoritaires.

- **Méningite aiguë isolée** : elle représente environ 5% des neuroborrélioses, touchant volontiers les enfants (2), (45).
Ce sont des méningites lymphocytaires, avec un tableau clinique bien moins marqué que lors d'une méningite purulente (céphalées de faible intensité, apyrexie fréquente). Du fait de cette symptomatologie pauvre, ces méningites aiguës évoluent facilement en méningites chroniques (durée de symptômes supérieure à 6 mois).
- **Encéphalite aiguë** : la clinique retrouve céphalées, troubles cognitifs, troubles mnésiques, désorientation spatio-temporelle, troubles du sommeil, dépression, et syndrome extrapyramidal. Seule une faible proportion des patients présentent une encéphalite aiguë au cours de la maladie.
- **Myélite aiguë** : cette inflammation de la moelle épinière engendre un syndrome médullaire aigu avec paraparésie, ataxie, troubles sensitifs souvent proprioceptifs, troubles vésico-sphinctériens, faiblesse motrice. Tout comme l'encéphalite aiguë, la myélite aiguë est un trouble d'apparition assez rare lors d'une neuroborréliose (moins de 5 % (2)).

Pour les neuroborrélioses chroniques (dites tardives, de la phase tertiaire) :

La notion de chronicité est évoquée lorsque les symptômes perdurent pendant plus de six mois selon les critères européens. Elle est en revanche évoquée dès quatre semaines chez les spécialistes américains.

- **Polyradiculonévrites** : troubles sensitifs distaux (principalement au niveau des membres inférieurs), paresthésies, troubles moteurs, abolition des réflexes ostéotendineux dans près de la moitié des cas (45), syndrome du canal carpien.
Les atteintes sont souvent réversibles après un traitement antibiotique bien mené, bien que des séquelles persistent assez fréquemment.
- **Encéphalomyélite chronique** : elle touche environ 4 à 6% des patients présentant une neuroborréliose (45).
 - Tableau médullaire : ataxie, troubles urinaires, paraparésie ou tétraparésie.
 - Tableau encéphalitique : les symptômes retrouvés sont des crises d'épilepsie, un syndrome cérébelleux, un déficit moteur, une atteinte des nerfs crâniens, et des troubles cognitifs ou psychiatriques.

- **Méningite chronique**
- **Encéphalite chronique**
- **Myélite chronique**

D'autres symptômes imputés à la maladie de Lyme sont discutés. Il s'agit essentiellement de :

- **Troubles cognitifs** : troubles mnésiques avec notamment une perte de la mémoire à court terme, troubles de l'attention et de la concentration, manque de mots, céphalées.
- **Troubles psychiatriques** : troubles de l'humeur (dépression, irritabilité), troubles du sommeil, asthénie intense, somnolence.
Plusieurs cas de troubles psychiatriques sévères ont également été décrits, comme des délires paranoïaques, des hallucinations, des attaques de panique, des troubles obsessionnels compulsifs, ou encore des tableaux de schizophrénie.
- **Troubles visuels et auditifs** : baisse de l'acuité visuelle, acouphènes.
- **Tableaux de sclérose en plaque** : les encéphalomyélites chroniques peuvent, selon la littérature, mimer les symptômes d'une sclérose en plaques (SEP) (45). Elles se manifesteraient sous la forme d'une SEP progressive primaire.
- **Hémorragies méningées, accidents vasculaires cérébraux hémorragiques** : quelques rares cas ont été décrits dans la littérature, mais la corrélation entre ces accidents hémorragiques et une neuroborréliose reste très difficile à établir.
- **Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques** : environ 1% des patients souffrant de neuroborréliose en Europe font état d'AVC ischémiques (45).
- **Myosites** : quelques rares cas de myosite ont été associés à la maladie de Lyme. Etaient retrouvés : myalgies, atrophie ou hypertrophie musculaire, et déficit musculaire.

En cas de suspicion d'atteinte neurologique au cours de la maladie de Lyme, une sérologie sanguine doit être effectuée, accompagnée d'une exploration du liquide céphalorachidien (LCR), en recherchant tout particulièrement la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi*.

1.3.5. Syndrome post-Lyme ou Lyme-like

D'après la conférence de consensus de la SPILF, le syndrome « post-Lyme » ou « Lyme-Like » correspond « à l'association d'une asthénie, d'algies diffuses et de plaintes cognitives (troubles de la mémoire et de l'attention) alléguées au décours d'une infection à *Borrelia burgdorferi* documentée sur le plan biologique et correctement traitée. » (2).

Ces manifestations subjectives sont très difficiles à évaluer. En cas d'examen neurologique normal, d'absence d'anomalies cognitives objectives, et d'inefficacité de la reprise d'un traitement antibiotique, la SPILF considère que *Borrelia burgdorferi* ne doit pas être tenu comme responsable de ce syndrome.

De nombreux symptômes très polymorphes sont décrits par des patients se plaignant de troubles pouvant survenir des années après une piqûre de tique. Le diagnostic s'avère dans ce cas très difficile à réaliser, compte-tenu des PCR et des résultats sérologiques négatifs dans un très grand nombre de cas, ainsi que de la diversité des manifestations cliniques ressenties.

Les médecins généralistes sont dans leur pratique courante de plus en plus confrontés à des patients décrivant un ensemble de symptômes associant une asthénie physique et intellectuelle intense, des douleurs diffuses, des troubles cognitifs... sans que ceux-ci ne puissent être attribués avec certitude à une infection par *Borrelia burgdorferi*, malgré des examens cliniques et biologiques exhaustifs et l'avis de spécialistes.

C'est ainsi que du fait d'antécédents de morsures de tiques, un grand nombre de patients cherchant une issue à cette impasse diagnostique attribuent parfois à tort ces symptômes à la maladie de Lyme, sans qu'il soit possible d'en affirmer la preuve biologique. Ces patients atteints de troubles chroniques recherchent désespérément une raison à leurs maux et se sentent souvent désemparés face à l'absence de diagnostic vis-à-vis de leurs symptômes pour la plupart invalidants, constituant alors une réelle souffrance pouvant mener à une dépression secondaire et/ou un isolement social.

En cas de traitements antibiotiques inefficaces, le syndrome post-Lyme peut en réalité être lié à d'autres agents pathogènes également transmis par *Ixodes ricinus*, surtout en cas de piqûres multiples. C'est notamment dans cela que réside la difficulté du diagnostic et du traitement, parfois ciblés uniquement sur la maladie de Lyme, sans prise en compte des co-infections pourtant fréquentes de la maladie de Lyme.

1.3.6. Difficultés du diagnostic clinique

Diagnostiquer avec certitude une borréliose de Lyme est un exercice complexe, plusieurs obstacles rendant le diagnostic très difficile :

- Les patients décrivent souvent des symptômes multiples non spécifiques, néanmoins invalidants, et parfois subjectifs.

Le groupe de travail du Haut Conseil de la Santé Publique (dans son rapport de 2014 sur la Borréliose de Lyme), tout comme le Docteur Burrascano, ont essayé de décrire la marche à suivre concernant le diagnostic clinique de la maladie, en cas de sémiologie non spécifique (les symptômes spécifiques étant un érythème migrant, un lymphocytome borrélien, une arthrite de Lyme, ou une acrodermatite chronique atrophiante).

Le Dr Burrascano a dressé une liste de symptômes non spécifiques souvent retrouvés lors de la maladie. La coexistence d'un grand nombre de ces symptômes doit selon lui faire évoquer une infection par *Borrelia burgdorferi* (36).

Pour le HCSP, le diagnostic est un diagnostic d'élimination, qui requiert un bilan complet initial afin d'écartier les autres diagnostics envisageables (trouble endocrinien, neurologique, rhumatologique, digestif, syndrome d'apnées du sommeil...) (11). Par la suite, un médecin expérimenté dans la maladie de Lyme doit établir un interrogatoire clinique détaillé et exhaustif, tout en cherchant des facteurs de risque d'exposition aux tiques (profession, lieu de vie, activité à risque, épidémiologie régionale...).

Parmi les 70 symptômes possibles (environ) décrits par le HCSP, on retrouve des symptômes :

- Peu spécifiques : céphalées, lombalgies, cervicalgies, myalgies, palpitations, oppression thoracique, dysesthésies, douleurs neuropathiques, vertiges, lipothymies...
- Plus évocateurs : troubles neurologiques atypiques, hallucinoses, troubles cognitifs, sueurs nocturnes, arthralgies migratrices, myoclonies, fasciculations, crampes nocturnes, otalgies fugaces unilatérales, acouphènes, photophobie, diplopie, phosphènes, troubles olfactifs, troubles de la concentration et de l'attention, lenteur d'idéation, troubles mnésiques antérogrades, manque de mots...

Une asthénie souvent profonde est dans tous les cas retrouvée.

- Il n'existe actuellement aucune harmonisation en France ou en Europe quant au diagnostic biologique à effectuer. Il existe sur le territoire un panel de tests sérologiques non équivalents, ayant une sensibilité et/ou une spécificité trop faible, et pour lesquels l'interprétation est très délicate.
- D'autres pathogènes sont parfois transmis par *Ixodes ricinus*, qui ne sont pas détruits par les traitements antibiotiques ciblant *Borrelia burgdorferi*. De nombreux médecins se focalisent exclusivement sur la maladie de Lyme en oubliant les co-infections pourtant fréquentes en cas de morsures multiples.

1.4. Diagnostic biologique

Afin d'établir le diagnostic de maladie de Lyme, il est impératif de confronter les données épidémiologiques (anamnèse, histoire de la maladie, notion fondamentale de morsure de tique, zone d'endémie, saison, activité à risque...), cliniques (recherche impérative d'érythème migrant, de signes neurologiques, rhumatologiques, ou dermatologiques), et biologiques.

La biologie est utile uniquement lors des phases secondaires et tertiaires. Lors de la phase primaire, le diagnostic est uniquement clinique, avec la recherche d'un érythème migrant. De plus, la sérologie y est négative dans 50% des cas (26).

Le diagnostic biologique consiste à détecter la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Anticorps anti-*Borrelia*). Ces anticorps sont recherchés soit dans le sang, soit dans le LCR en cas de suspicion de neuroborréliose.

Le diagnostic est bien plus difficile en Europe qu'aux Etats-Unis en raison de la multiplicité des espèces : 4 espèces en Europe (*Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi ss*, *Borrelia garinii*, et *Borrelia spielmanii*) contre une espèce impliquée aux Etats-Unis (*Borrelia burgdorferi ss*). L'hétérogénéité des espèces pathogènes est responsable des difficultés de diagnostic rencontrées, du fait des manifestations cliniques variables et des compositions différentes des réactifs utilisés pour le diagnostic (11), (47).

Les difficultés du développement des méthodes de diagnostic de cette maladie pouvant entraîner des troubles invalidants et des séquelles irréversibles, associées à la variabilité du tableau clinique en Europe ont conduit des chercheurs de 12 pays de l'Union Européenne et de deux pays d'Europe de l'Est à collaborer afin de mettre en place le programme EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis), ou Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme.

Financée par l'Union Européenne et dirigée par le docteur Jeremy Gray de l'Université de Dublin, l'EUCALB « coordonne les recherches sur l'écologie, la biologie moléculaire, la taxonomie et la distribution géographique à travers l'Europe de *Borrelia burgdorferi* ; l'étude des caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la borréliose de Lyme en Europe et les facteurs de risque pour les infections humaines ; et les mesures de prévention comprenant les programmes d'éducation ciblés sur les régions d'endémie. » (47).

L'EUCALB a également pour objectif de standardiser les méthodes de diagnostic biologique en Europe, en y élaborant une norme d'Assurance Qualité Externe (AQE) (47).

1.4.1. Diagnostic indirect : sérologie

Les techniques de recherche indirecte (ELISA et Western-Blot) reposent sur la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Concernant le diagnostic sérologique, il s'établit en deux temps :

- Un test quantitatif de dépistage ELISA, technique immuno-enzymatique.
- Un test qualitatif de confirmation Western-Blot, technique par immuno-empreinte.

Le diagnostic biologique de première intention est le test ELISA. En cas de résultat positif ou douteux, un test de confirmation Western-Blot est effectué.

Le test de confirmation est inutile en cas de résultat par ELISA négatif (2).

Sensibilité des tests :

La sensibilité est la capacité d'un test à détecter tous les patients malades, et donc à avoir le moins de faux négatifs possible. C'est la probabilité d'obtenir un test positif chez les patients malades.

Spécificité des tests :

La spécificité est la capacité d'un test à ne détecter que les patients malades, et donc à avoir le moins de faux positifs possible. C'est la probabilité d'obtenir un test négatif chez les patients sains.

La valeur souhaitée de la spécificité des tests est de 90% pour les tests ELISA, et 95% pour les tests Western Blot d'après les recommandations de l'EUCALB (2).

Valeur prédictive négative (VPN) :

La VPN est fonction de la sensibilité et de la spécificité des tests. C'est la probabilité que la maladie soit absente lorsque le test est négatif. Par exemple, une VPN de 0.90 signifie que le patient a 90% de chances de ne pas être malade lorsque le test est négatif.

Pour les tests sérologiques, la VPN doit tendre vers 100% (47).

1.4.1.1. ELISA

De l'anglais *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, le test ELISA est une méthode immuno-enzymatique présentant l'avantage d'être simple à réaliser et peu coûteuse.

Il existe plusieurs types de tests ELISA : ELISA direct, indirect, sandwich, ou de compétition. Dans le cadre du dépistage de la Borréliose de Lyme, c'est l'ELISA indirect qui est employé. Historiquement, l'immunofluorescence indirecte (IFI) était la méthode de choix pour le diagnostic sérologique ; elle est cependant obsolète de nos jours et remplacée par le test ELISA.

Principe du test ELISA indirect :

Le test ELISA indirect consiste à détecter la présence d'un Anticorps spécifique (réagissant avec un antigène spécifique) dans un échantillon. Concrètement, dans le cas de la maladie de Lyme, des Anticorps anti-*Borrelia burgdorferi sensu lato* (réagissant avec des antigènes de *Borrelia burgdorferi sl* et témoignant de la présence de *Borrelia burgdorferi sl* dans l'organisme) sont recherchés dans le sang ou le LCR (diagnostic des méningites).

Les anticorps mis en évidence sont selon les cas des IgM ou des IgG, témoins de la réponse immunitaire de l'hôte.

La réaction Antigène-Anticorps (Ag-Ac) est visible grâce à une réaction enzymatique colorée.

Le test s'effectue habituellement dans une plaque de 96 puits.

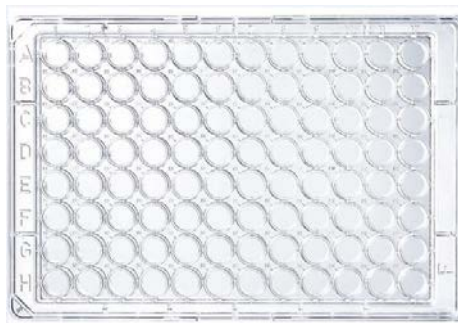


Figure 28 : Microplaque pour ELISA (48).

Le test ELISA comporte quatre étapes :

- 1) Fixation de l'antigène : l'antigène borrélien (*Ag-Borrelia*), spécifique de l'anticorps recherché, est fixé électrostatiquement sur la microplaque de manière à le rendre immobile au fond des puits.

La plaque est ensuite lavée afin d'éliminer les antigènes non fixés.

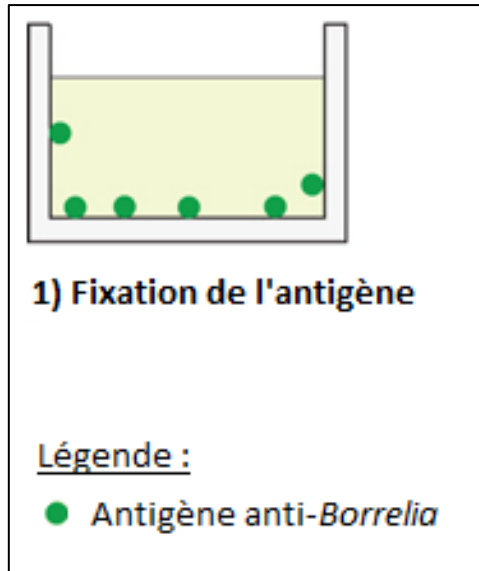


Figure 29 : Test ELISA : 1^{ère} étape : fixation de l'antigène, d'après (49).

- 2) Fixation de l'anticorps à doser : ajout de l'échantillon à tester (sang ou LCR).

En cas de présence d'anticorps spécifiques anti-*Borrelia* (*Ac-anti-Borrelia*) dans l'échantillon, ceux-ci vont se fixer à l'*Ag-Borrelia*.

Les puits sont lavés afin d'éliminer les anticorps non fixés. Seuls les complexes Ag-Ac demeurent attachés au fond du puit

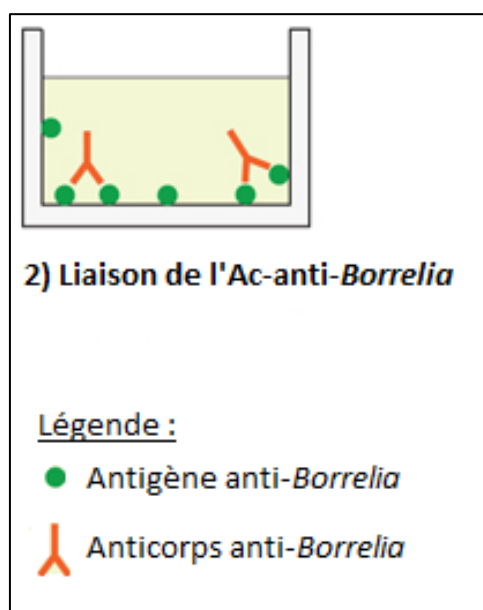


Figure 30 : Test ELISA : 2^{ème} étape : fixation de l'anticorps-anti-*Borrelia*, d'après (49).

- 3) Fixation de l'anticorps de détection conjugué : est ensuite ajouté un anticorps secondaire couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire va reconnaître l'anticorps primaire anti-*Borrelia* (c'est un anticorps anti- anticorps-*Borrelia*).

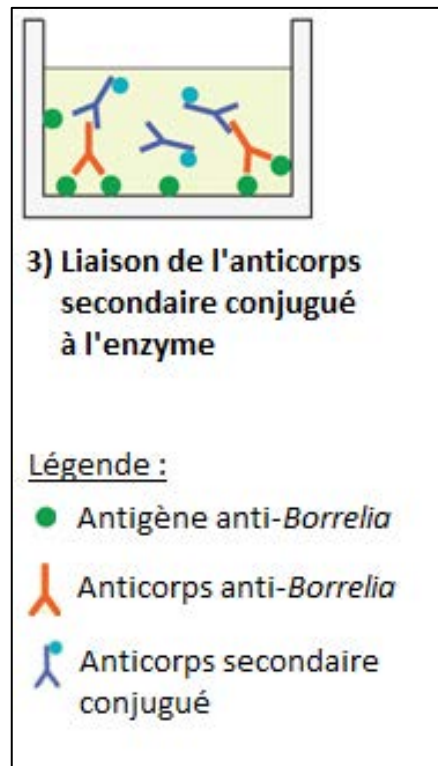


Figure 31 : Test ELISA : 3^{ème} étape : fixation de l'anticorps conjugué à l'enzyme, d'après (49).

- 4) Ajout du substrat de l'enzyme et révélation : en dernier lieu, on ajoute un substrat spécifique de l'enzyme. En cas de présence d'anticorps anti-*Borrelia* dans l'échantillon, la réaction est positive : le substrat est transformé par l'enzyme en produit coloré. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration d'anticorps anti-*Borrelia* présents dans le sang ou le LCR, ce qui permet une quantification du nombre d'anticorps présents.

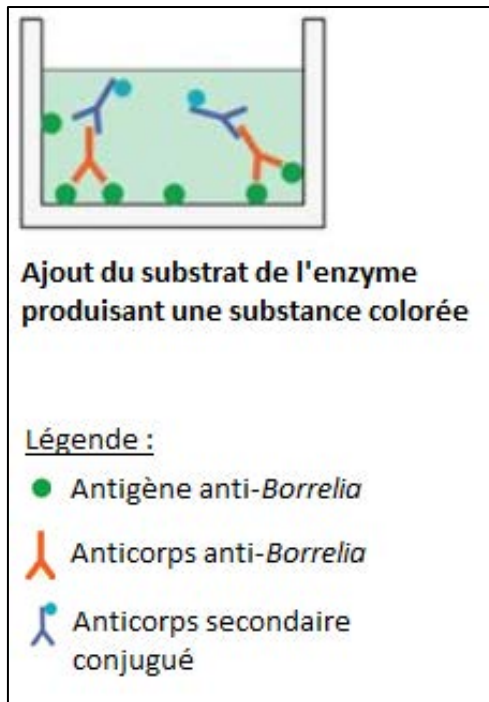


Figure 32 : Test ELISA : 4^{ème} étape : ajout du substrat et production d'une réaction colorée, d'après (49).

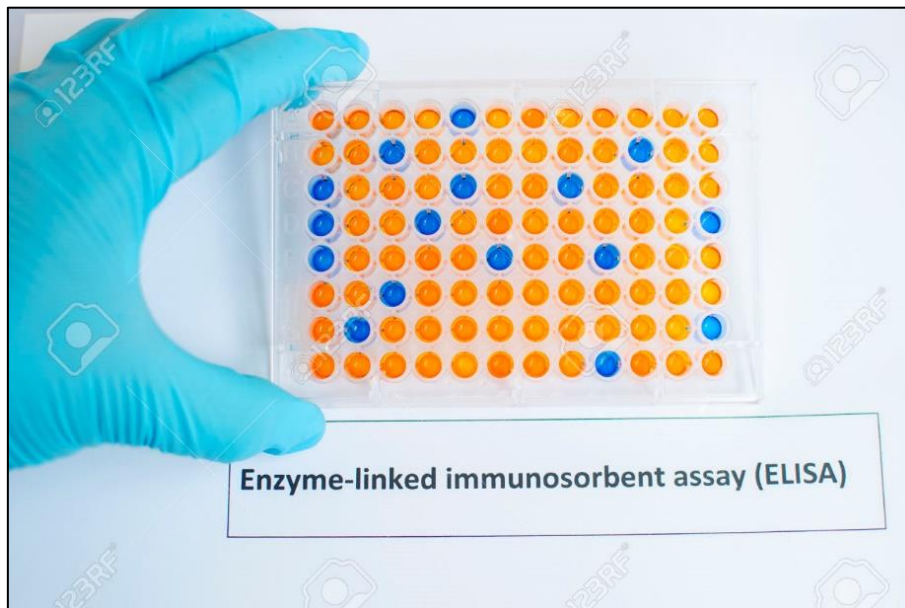


Figure 33 : Exemple de réaction colorimétrique lors d'un test ELISA (50).

Situations au cours desquelles la sérologie n'est pas indiquée :

La SPILF fait état de plusieurs situations pour lesquelles la sérologie n'a pas d'indication (2).

Il s'agit :

- Des sujets asymptomatiques ou présentant des signes mineurs.
- Des piqûres de tique sans manifestation clinique.
- Des phases primaires avec érythème migrant typique (anticorps le plus souvent indétectables en phase précoce (11)).
- Du dépistage systématique des sujets exposés.
- Du contrôle sérologique systématique des patients traités, les anticorps pouvant persister même en cas de traitement efficace (11).

Antigènes utilisés comme réactifs :

Les tests ELISA permettent la recherche de deux types d'anticorps (immunoglobulines), produits lorsque l'organisme est en contact avec des Antigènes de *Borrelia burgdorferi* sI : les IgM, témoignant d'une infection récente, et les IgG témoins d'un contact ancien avec la bactérie.

Selon les réactifs utilisés pour les tests, le dosage s'effectue pour les IgM, les IgG, ou les anticorps totaux (2), (11). Il est préférable d'utiliser des tests différenciant les deux isotopes pour permettre une meilleure interprétation des résultats.

Les antigènes utilisés sont soit :

- Spécifiques d'espèce.
- Spécifiques de genre (communs aux différentes espèces de *Borrelia*).
- Communs à d'autres spirochètes, notamment *Treponema pallidum* (agent de la syphilis).

Pour les tests de dépistage, il est préférable d'utiliser des réactifs ayant une sensibilité élevée pour éviter les faux négatifs, plutôt qu'une spécificité élevée. Une grande spécificité se fait souvent au détriment de la sensibilité, et vice versa. En cas de spécificité plus faible, les faux positifs peuvent être identifiés grâce à des prélèvements ultérieurs (techniques de confirmation plus spécifiques).

La liste des antigènes les plus communément utilisés dans la composition des réactifs ELISA et Western Blot est fournie par le Haut Conseil de la Santé Publique, dans son rapport sur la Borréliose de Lyme de 2014 (11).

Tableau 3 : Principaux antigènes utilisés pour les tests de diagnostic ELISA et Western Blot de la Borréliose de Lyme, d'après (11), (51), (52).

Antigènes utilisés comme réactifs	Spécificité bactériologique de l'antigène	Anticorps détectés
<p>OspC (P22, P23, P24, P25) (Outer surface protein C) Protéine de surface de la membrane externe Antigène recombinant</p>	<p><i>B. afzelii</i> <i>B. burgdorferi ss</i> <i>B. garinii</i> <i>B. spielmanii</i></p>	<p>IgM Marqueur spécifique le plus important de la phase précoce</p>
<p>P18 (DbpA) (Decorin binding protein A) Protéine de surface 18kDA</p>	<p><i>B. afzelii</i> <i>B. burgdorferi ss</i> <i>B. garinii</i> <i>B. spielmanii</i></p>	<p>IgG Marqueur spécifique d'une infection ancienne</p>
<p>P31 (OspA) (Outer surface protein A) Protéine de surface de la membrane externe 31kDa</p>		

<p>VisE (Variable major protein (vmp)-like sequence Expressed) Segment court de la protéine de surface externe Antigène recombinant</p>	<p><i>B. afzelii</i> <i>B. burgdorferi ss</i> <i>B. garinii</i></p>	<p>IgM et IgG Hautement antigénique Haute spécificité, bonne sensibilité</p>
<p>P41 (Flagelline) Protéine de flagelle 41kDA</p>	<p><i>B. afzelii</i> <i>B. garinii</i></p>	<p>Protéine de flagelle commune à tous les spirochètes Peu spécifique Doit normalement être positif pour confirmer le diagnostic</p>
<p>P39 (BmpA) (<i>Borrelia</i> membrane recombinant protein A) Protéine de membrane 39kDA</p>	<p><i>B. afzelii</i> <i>B. burgdorferi ss</i> <i>B. garinii</i></p>	<p>IgG Marqueur d'une infection ancienne</p>
<p>P83</p>	<p><i>B. afzelii</i></p>	<p>IgG stades avancés</p>
<p>P100 Protéine de la membrane externe</p>	<p><i>B. afzelii</i></p>	<p>IgG stades avancés Marqueur d'une infection ancienne</p>
<p>P58 (OppA-2)</p>	<p><i>B. garinii</i></p>	<p>IgG stades avancés</p>

Sensibilité et spécificité :

D'après les recommandations de l'EUCALB, la spécificité doit être d'au moins 90%, avec une VPN tendant vers 100% (2), (11).

L'utilisation d'antigènes recombinants (OspC et VlsE par exemple) permet d'augmenter la sensibilité des tests, en particulier lors des phases précoces (2).

Interprétation des résultats :

Le développement de l'immunité est tardif lors de la borréliose de Lyme.

La cinétique de la réaction immunitaire est la suivante :

- **Phase primaire** : ce sont les IgM qui y sont présents, mais seulement dans 40 à 60 % des cas selon les études. La réalisation d'un test ELISA ne présente donc aucun intérêt.

Les IgM n'apparaissent que 4 à 6 semaines après la piqûre, et sont suivis d'une séroconversion en IgG 2 à 3 semaines plus tard (2).

- **Phase secondaire** : la sensibilité est supérieure qu'en phase primaire, allant de 70 à 90 % d'anticorps présents selon les études (11). Un deuxième dosage quatre à six semaines plus tard peut permettre de d'observer une éventuelle ascension du taux d'anticorps.

On retrouve des IgM ou des IgG selon la durée de la maladie.

- **Phase tertiaire** : la sensibilité est normalement proche de 100 %, avec des IgG retrouvés dans l'arthrite de Lyme, associés ou non à des IgM en cas de dermatite chronique atrophiante.

La présence d'IgM et l'absence d'IgG exclut une neuroborréliose tardive (11).

Les sérologies sont cependant difficiles d'interprétation. En fonction du résultat sérologique et du contexte clinique, il existe plusieurs conduites à tenir.

Tableau 4 : Conduite à tenir selon les résultats sérologiques, d'après (2).

IgM	IgG	Conduite à tenir
+/-	-	Effectuer un sérum de suivi. = effectuer une nouvelle sérologie 3 à 4 semaines plus tard, surtout en cas de résultat douteux ou négatif associé à des symptômes évocateurs. Il n'y a pas lieu d'effectuer un test de confirmation en cas de résultat négatif.
+	+/-	Résultat positif à confirmer par Western Blot. Infection en stade précoce. Effectuer un sérum de suivi 3 à 4 semaines plus tard.
+	+	Résultat positif à confirmer par Western Blot. Infection en phase aiguë (< 6 mois). Effectuer un sérum de suivi 3 à 4 semaines plus tard.
-	+	Phase tertiaire. Ou Cicatrice sérologique : les anticorps peuvent persister longtemps même en cas de traitement efficace. Effectuer un sérum de suivi de traitement est donc inutile.

Lors de la phase primaire, le traitement étant mis en place le plus rapidement possible afin d'augmenter son efficacité, l'apparition des anticorps peut être retardée si la sérologie est effectuée après instauration (faux négatif).

La protéine VIsE est utilisée comme marqueur d'évolutivité : une baisse de son taux peut permettre de conclure à un succès thérapeutique. Cependant, l'absence de diminution n'est pas forcément signe pas d'échec thérapeutique et ne donne pas d'indication formelle à un autre traitement (11).

Dans le cas du lymphocytome borrélien, la SPILF recommande d'effectuer un diagnostic sérologique (sensibilité de l'ordre de 70%) permettant de le différencier d'un lymphome cutané. De plus, la rémission des symptômes après antibiothérapie confirme le diagnostic différentiel.

La sérologie a une sensibilité proche de 100 %, avec un fort titre d'IgG, pour l'acrodermatite chronique atrophique, ce qui la rend indispensable au diagnostic.

En cas d'atteinte cardiaque, la positivité du test sérologique est reconnue en cas de titre élevé d'IgM ou d'IgG, ou d'augmentation significative du titre d'IgG sur deux échantillons à 3-6 semaines d'intervalle (2). L'avis d'un spécialiste est nécessaire.

Concernant les formes oculaires, l'avis d'un spécialiste s'impose et la conduite à tenir est évaluée au cas par cas. La sérologie sanguine est souvent positive (2).

Les arthrites de Lyme doivent faire l'objet d'une sérologie, avec un test ELISA ayant une sensibilité de 60 à 100 % (2), (11). La sérologie sanguine retrouve habituellement un titre élevé d'IgG.

Il est important de différencier sérologie positive et maladie active. Il existe de nombreux cas de présence d'anticorps de manière persistante, témoignant uniquement d'un contact avec une espèce de *Borrelia*. Les anticorps peuvent persister après traitement pendant plus de dix ans sans qu'aucun symptôme ne soit associé. Le risque de cette cicatrice sérologique est l'administration de traitements antibiotiques totalement inutiles.

Difficultés et limites du diagnostic :

La composition des réactifs existant sur le marché est très variable, ainsi que leurs performances.

Le Haut Conseil de la Santé Publique a effectué un état des lieux à partir des notices des réactifs de la borréliose de Lyme mis sur le marché en France, notices fournies par les fabricants à l'ANSM. Il dénombre 15 fabricants de réactifs pour les tests ELISA et les tests de diagnostic rapide (avec 42 réactifs différents), et 6 fabricants pour Western Blot (13 réactifs). Seuls 14 des 32 réactifs des tests ELISA satisfont aux recommandations mentionnées par l'EUCALB en termes de sensibilité et de spécificité (11). Il n'existe malheureusement pas de standardisation des tests sur le marché, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, fait pourtant essentiel.

D'autre part, le diagnostic est d'autant plus difficile que les antigènes peuvent être différents selon les espèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Borrelia afzelii*, *B. burgdorferi ss*, *B. garinii*, *B. spielmanii*).

Il existe également des réactions croisées, notamment avec les autres spirochètes (syphilis, tréponématoses), mais aussi avec le CMV (cytomégalovirus), l'EBV (Epstein-Barr Virus), les Herpesviridae, le facteur rhumatoïde, et les anticorps-antinucléaires.

1.4.1.2. Western-Blot

Le Western-Blot, ou technique par immuno-empreinte, est une méthode de biologie moléculaire basée sur la migration de protéines (les antigènes de *Borrelia*) par électrophorèse sur un gel de poly-acrylamide, en fonction de leur poids moléculaire. Ces protéines sont ensuite transférées depuis le gel sur une membrane, de nitrocellulose le plus souvent, où elles vont réagir avec les anticorps du patient.

Le Western-Blot permet de distinguer les IgM et les IgG, ainsi que les différentes espèces de *Borrelia*.

C'est une méthode qualitative de confirmation, plus spécifique que le test ELISA (spécificité minimale recommandée par l'EUCALB de 90% pour les tests ELISA, et 95% pour les tests Western Blot (2)), ce qui permet l'élimination des faux positifs trouvés avec ELISA.

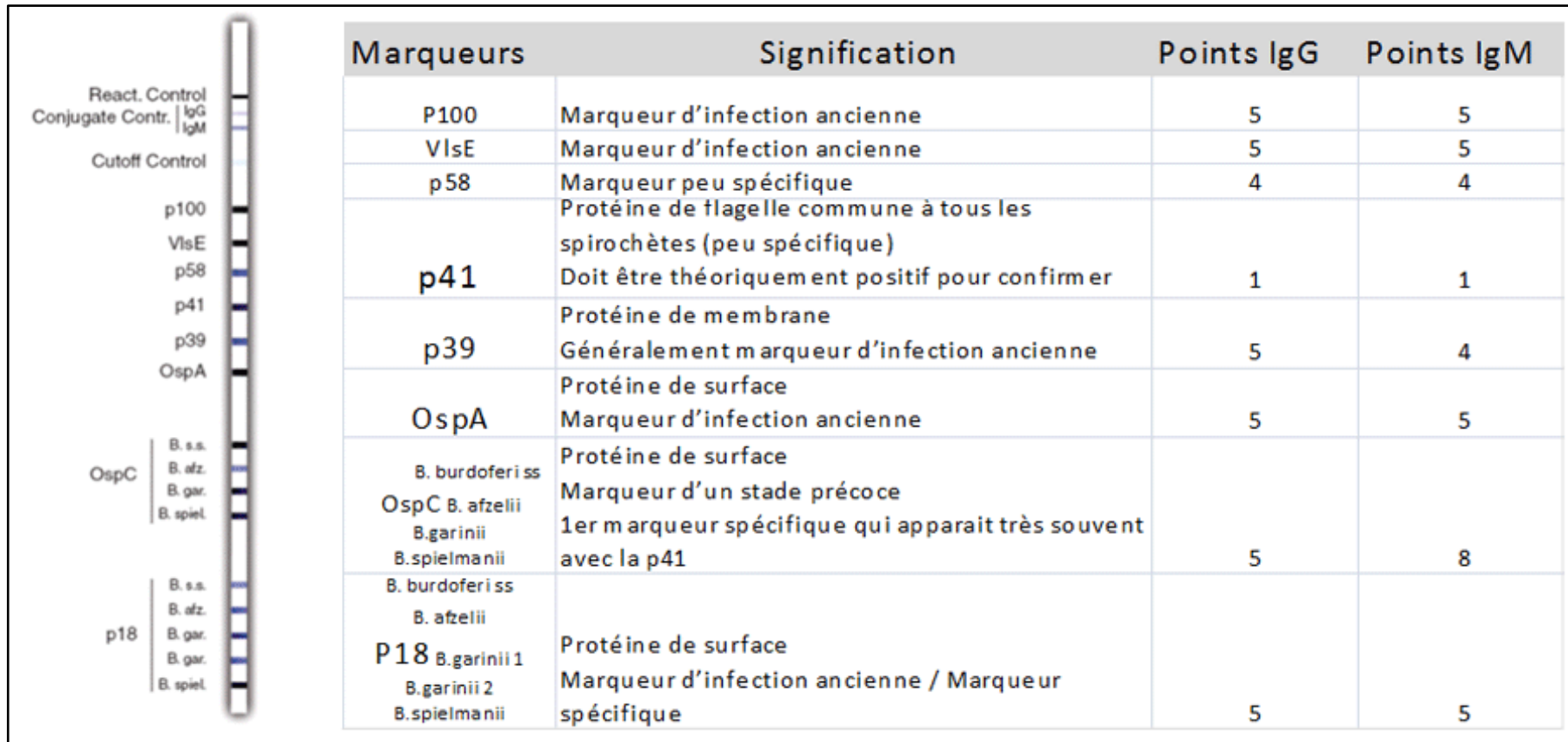


Figure 34 : Exemple de bandelette Lyme Western Blot LYMECHECK ALL DIAG MIKROGEN (53).

Difficultés et limites du diagnostic :

Tout comme pour les tests ELISA, la composition des réactifs des immunoblots sur le marché français est très variable, et l'état des lieux du Haut Conseil de la Santé Publique a mis en évidence que 9 réactifs sur 13 pour le Western Blot satisfont aux recommandations mentionnées en termes de sensibilité et de spécificité par l'EUCALB (11).

Les tests de confirmation souffrent d'une absence de standardisation au niveau français, européen et mondial, à l'image des tests de dépistage. Le panel de tests de sérodiagnostic commercialisés et cette absence de standardisation sont principalement à l'origine du conflit quant au diagnostic biologique de la maladie de Lyme.

1.4.2. Diagnostic direct

Les tests de diagnostic direct consistent à mettre directement en évidence les bactéries dans les tissus ou les liquides biologiques.

Ces tests sont très difficiles à mettre en œuvre, et sont réservés à quelques laboratoires spécialisés en France. Ce sont des examens optionnels de deuxième intention, très peu réalisés en pratique courante et effectués uniquement dans certaines situations bien précises (examens de première intention négatifs avec un contexte clinique et épidémiologique évocateur) (2).

D'après la 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française prévoit la possible réalisation des tests de diagnostic direct (PCR ou culture) dans cinq manifestations cliniques de la borréliose de Lyme (2) :

- **Neuroborréliose précoce** : culture et PCR du LCR.
- **Neuroborréliose tardive** : culture et PCR du LCR.
- **Arthrite de Lyme** : culture et PCR du liquide synovial et/ou du tissu synovial, en cas d'arthrite résistante ou récidivante après traitement adapté.
- **Lymphocytome borrélien** : culture et PCR du prélèvement cutané (biopsie).
- **Acrodermatite chronique atrophiante** : culture et PCR du prélèvement cutané (biopsie).

Deux autres situations peuvent conduire à effectuer des tests directs, après avis médical spécialisé du fait de leur localisation dans l'organisme (2) :

- **Atteintes cardiaques.**
- **Atteintes oculaires.**

1.4.2.1. Culture

La culture de *Borrelia burgdorferi* *sl* est réservée à des laboratoires spécialisés, tels que le Centre National de Recherche (CNR) des *Borrelia*. Elle présente une spécificité de 100%, et l'isolement de bactéries du genre *Borrelia* est spécifique d'une maladie de Lyme évolutive (11).

Plusieurs liquides et tissus biologiques peuvent être mis en culture afin de mettre en évidence *Borrelia burgdorferi* *sl* : le plasma, le LCR (neuroborréliose), ou le liquide synovial (arthrite de Lyme) dans le cas des liquides biologiques, et du tissu cutané (acrodermatite chronique atrophiante, lymphocytome borrélien) ou synovial (arthrite de Lyme) pour les prélèvements biopsiques.

Les prélèvements sont mis en culture dans un milieu liquide BSK II (Barbour, Stoenner et Kelly) (2), spécifique de *Borrelia burgdorferi* *sl*. C'est un milieu très riche, complexe, peu sensible, et de culture difficile.

Borrelia burgdorferi *sl* est un germe :

- Très fragile, de culture exigeante, ayant une croissance plus facile en milieu liquide que solide (54) et nécessitant une durée d'incubation longue.
- Microaérophile : ses besoins en oxygène pour survivre sont inférieurs à la concentration présente dans l'atmosphère, soit 21%.
- Se développant en culture dans des températures comprises entre 34 et 37°C (55).

Le prélèvement doit impérativement se faire en milieu stérile, ce qui impose de mettre celui-ci immédiatement en culture dans un tube de milieu BSK stérile (2), (56). En effet, le milieu BSK II est un milieu très riche, souvent contaminé par des bactéries commensales recueillies lors du prélèvement (11).

Le temps de génération de *Borrelia burgdorferi* *sl* à partir de prélèvements humains est de 7 à 20 heures (la culture à partir de prélèvements directs sur les tiques du genre *Ixodes* est, elle, bien plus facile), imposant des délais minimums de 10 à 20 jours pour obtenir une positivité des cultures (2). Les cultures étant très lentes, elles sont observées de manière continue pendant 8 semaines après le prélèvement afin de pouvoir conclure à leur négativité (2).

Une fois la culture réalisée, *Borrelia burgdorferi* *sl* ne prenant pas la coloration de Gram, l'identification de la bactérie se fait par coloration par immunofluorescence directe, ou par coloration argentique (11).

La rareté des spirochètes dans les prélèvements biologique entraine une mauvaise sensibilité de la culture, excepté pour les prélèvements cutanés où la sensibilité est de 50 à 80% pour les biopsies d'érythème migrant, et de 60% pour les acrodermatites chroniques atrophiantes. Concernant les prélèvements de LCR, la sensibilité de la culture chute à moins 20% selon la SPILF (2), 10% selon le Haut Conseil de la Santé Publique (11).

En plus du peu de bactéries présentes au niveau des sites biologiques prélevés, la faible sensibilité de la culture, son coût, son temps d'incubation important et sa réalisation possible dans quelques laboratoires spécialisés, font de cette méthode un test de diagnostic de seconde intention, très peu réalisé en pratique, malgré une spécificité de 100% (aucun portage sain de *Borrelia burgdorferi* *sl*).

1.4.2.2. PCR : recherche génomique

La PCR, « Polymérase Chain Reaction » en anglais, ou amplification en chaine par polymérase, est une technique de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*. Elle permet de dupliquer, à partir d'un échantillon peu abondant, un fragment d'ADN en un très grand nombre de copies (environ un million de copies en quelques heures).

Les prélèvements utilisés sont identiques à ceux de la culture : sang, LCR, liquide synovial, tissu cutané, tissu synovial.

Technique de réalisation très délicate, elle est réservée à quelques laboratoires spécialisés en France. Sa spécificité doit être de 100% (11). Elle se révèle surtout utile pour les prélèvements biopsiques, où sa sensibilité est de 67 % pour le lymphocytome borrélien, et plus de 60% pour l'acrodermatite chronique atrophiante et l'arthrite de Lyme (2).

Afin d'augmenter la sensibilité des tests de diagnostic direct, la culture et la PCR sont souvent couplées.

1.4.3. Diagnostic biologique de la neuroborréliose

Afin d'établir ou de confirmer le diagnostic biologique de neuroborréliose, plusieurs examens sont réalisés :

- **Neuroborréliose précoce (phase secondaire)**

Plusieurs examens de première intention sont réalisés :

- Sérologie du LCR : positive.
- Sérologie sanguine : elle est parfois retardée par rapport à la sérologie du LCR, surtout dans les formes très précoces. Selon les études, la sensibilité des tests varie de 49 à 100%. Elle augmente néanmoins avec la durée d'évolution de la maladie (2).
- Calcul de la synthèse intrathécale d'IgG spécifique.
- Ponction lombaire avec analyse du LCR : en cas de méningite isolée ou associée, on retrouve une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéinorachie modérée sans hypoglycorachie (2), (45).

En deuxième intention, sont réalisables :

- Culture et PCR du LCR : non recommandées pour le diagnostic en raison de la faible sensibilité.
- Recherche d'une séroconversion.
- Recherche d'une ascension du titre sérique des IgG.

- **Neuroborréliose tardive (phase tertiaire)**

Lors de la phase tertiaire, c'est la sérologie dans le sang et le LCR, avec calcul de l'index de synthèse intrathécale d'IgG spécifiques qui fait foi pour le diagnostic.

En deuxième intention, une PCR et une culture du LCR peuvent être réalisées.

L'EUCALB insiste sur la valeur diagnostique du calcul de l'index de synthèse intrathécale des anticorps spécifiques (2). La synthèse intrathécale des IgG est déterminée par une analyse concomitante d'un prélèvement sanguin et de LCR.

L'index est calculé à partir du rapport d'IgG spécifiques dans le sérum et dans le LCR par rapport au taux d'IgG totales dans sang et le LCR.

Alors qu'en Europe, l'index de synthèse intrathécale doit impérativement être positif afin de pouvoir conclure au diagnostic de neuroborréliose, aux Etats-Unis, seule une sérologie positive dans le sang et/ou le LCR est suffisante (45).

1.5. Diagnostic par imagerie

Pour les diagnostics difficiles lors d'une neuroborréliose, une IRM cérébrale ou spinale selon les cas peut être effectuée. Les IRM sont cependant souvent normales, ou présentant des anomalies non spécifiques (44).

La sclérose en plaque, la sclérose latérale amyotrophique, et les accidents vasculaires cérébraux font partie des diagnostics différentiels.

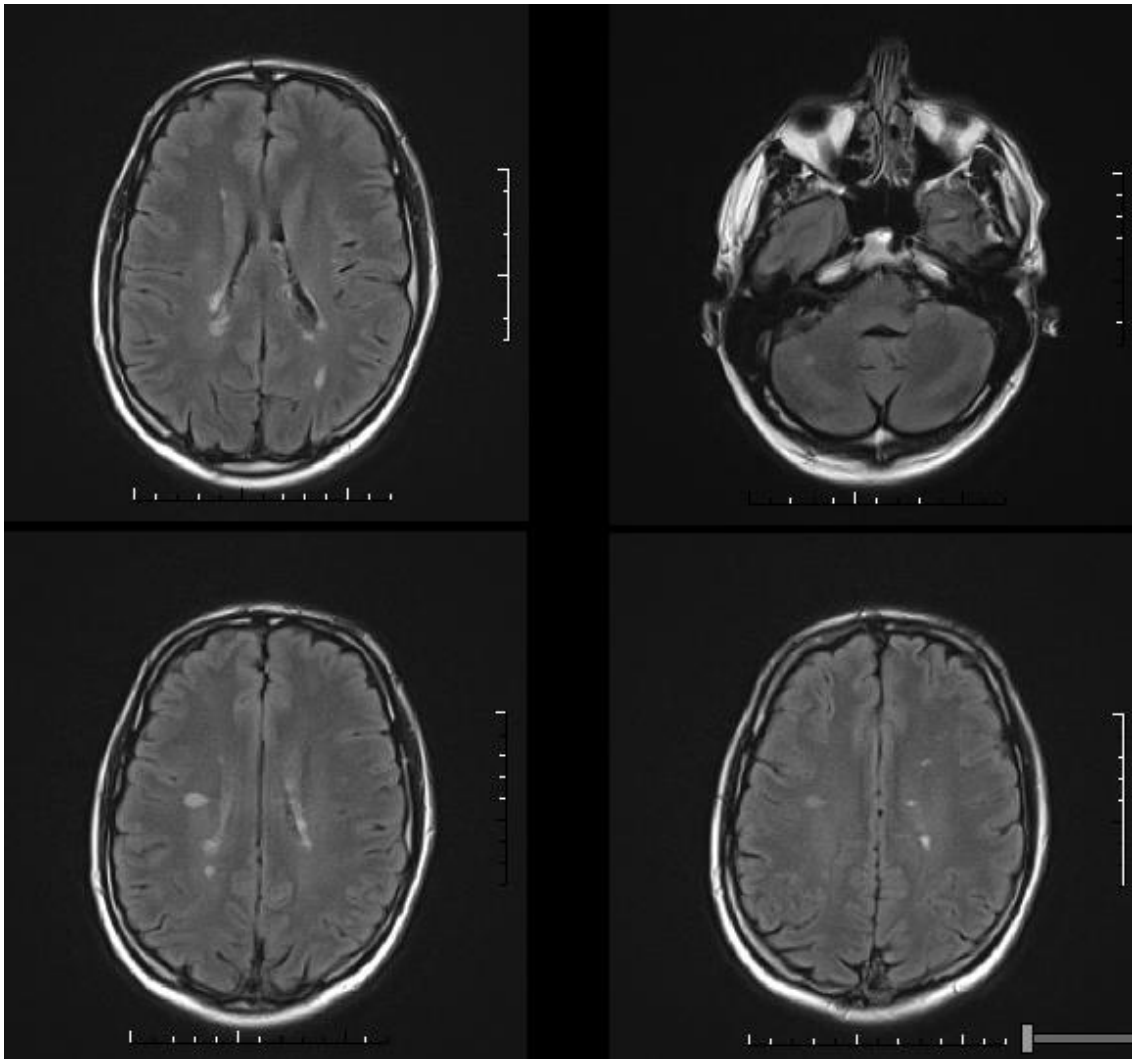


Figure 35 : Encéphalite à *Borrelia burgdorferi* visible par IRM en séquence axiale FLAIR (57).

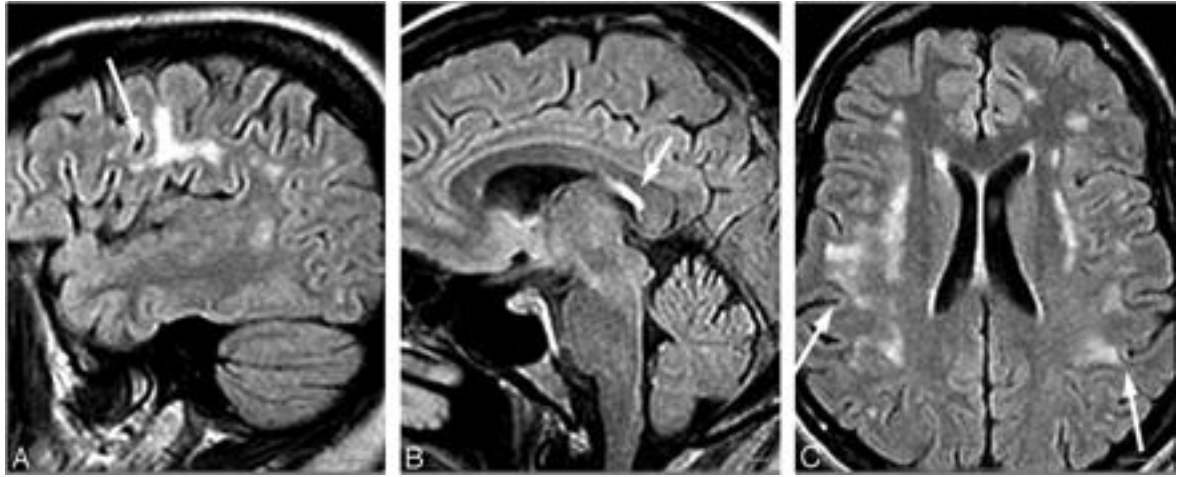


Figure 36 : IRM cérébrale lors d'une neuroborréliose évolutive (58).



Figure 37 : IRM spinale lors d'une neuroborréliose de Lyme (59).

L'IRM spinale ci-dessus montre des hypersignaux en T2 (a), un œdème de la moelle épinière (b), et une amplification des méninges (c) et des trajets nerveux (d) après injection de gadolinium.

1.6. Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels sont extrêmement nombreux, trop pour être tous énoncés ici. La liste suivante est donc non exhaustive, et ne décrit que quelques diagnostics différentiels souvent retrouvés dans la littérature. La très grande variabilité de symptômes, souvent sans lien apparent, engendrés par *Borrelia burgdorferi* *s.l* lui vaut son nom de « nouveau grand imitateur » (le « grand imitateur » étant *Treponema pallidum*, agent de la syphilis).

En phase primaire l'érythème migrant ne doit pas être confondu avec des réactions aux piqûres d'insecte, l'urticaire, l'eczéma de contact, une dermohypodermite infectieuse, un granulome annulaire, un érythème pigmenté fixe, un pseudolymphome... (34).

Pour le lymphocytome borrélien, la sérologie, voire une biopsie cutanée avec culture et PCR, permet d'établir le diagnostic et d'exclure un lymphome cutané.

Concernant les arthrites de Lyme, elles peuvent faire penser à une crise de goutte, un lupus, une polyarthrite rhumatoïde, ou encore de l'arthrose.

La neuroborréliose est un diagnostic très délicat, même en effectuant des sérologies sanguines et rachidiennes, avec calcul de l'index de synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques.

Devant des symptômes d'une grande diversité, le clinicien est susceptible d'attribuer les troubles du patient à une sclérose en plaques, une fibromyalgie, un trouble dépressif, une fatigue chronique, une maladie neurodégénérative dont la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, une sclérose latérale amyotrophique...

La notion de piqûre de tique ou d'érythème migrant n'est parfois jamais recherchée à l'interrogatoire.

1.7. Traitement

Afin d'éradiquer totalement les bactéries dans l'organisme et d'éviter au plus l'évolution vers les phases secondaires ou tertiaires, un traitement antibiotique s'impose. Il diffère selon le stade de l'infection, les manifestations cliniques, l'âge, et l'état physiopathologique du patient pouvant entraîner des contre-indications.

Il est conduit avec succès lorsqu'une rémission complète est obtenue, avec résolution totale des symptômes.

Borrelia burgdorferi *sl* est sensible à trois classes d'antibiotiques :

- Les bêtalactamines :
 - Pénicillines : pénicilline G (hors AMM), amoxicilline.
 - Céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G) : céfuroxime-axétil (hors AMM).
 - Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) : ceftriaxone.Elles présentent une bonne diffusion au niveau du LCR, critère primordial pour le traitement des neuroborrélioses.
- Les cyclines : doxycycline.
- Les macrolides (hors AMM) : érythromycine, azithromycine.

La diffusion tissulaire (cutanée et articulaire) de ces antibiotiques est satisfaisante, mais seules les C3G injectables diffusent au niveau du LCR (26). Les macrolides et les cyclines présentent l'avantage d'avoir une excellente diffusion intracellulaire.

Les différentes espèces de *Borrelia burgdorferi* *sl* sont sensibles de manière comparable à ces antibiotiques (2).

Borrelia Burgdorferi *sl* est en revanche résistante aux fluoroquinolones, aux aminosides, et à la rifampicine.

Plus le traitement antibiotique est instauré tôt, plus la rémission est obtenue et les complications tardives ou chroniques évitées. Le grand public doit ainsi être sensibilisé à consulter un médecin le plus précocement possible après une piqûre de tique ayant entraîné des symptômes évocateurs (érythème migrant, céphalées, adénopathies, fièvre...), car une antibiothérapie conduite en stade primaire permet d'obtenir d'excellents résultats. Il est inutile en revanche de consulter en cas de simple morsure de tique sans symptôme associé, sauf en cas de situation à risque (immunodépression, femmes enceintes, jeunes enfants...).

En France, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française fait matière de référence quant aux traitements des différents stades de la maladie de Lyme.

Créée en 1974, la SPILF regroupe des professionnels de santé ayant entre autres pour objectif d'établir des recommandations concernant le diagnostic, le traitement et la prévention des infections (60).

L'ensemble des traitements et des posologies présentées par la suite sont extraites des recommandations publiées par la SPILF lors de la 16^{ème} conférence de consensus en thérapie anti-infectieuse de 2006 (2).

Il convient dans tous les cas de s'assurer du respect des contre-indications (notamment chez les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes), et des interactions médicamenteuses.

1.7.1. Présentation des différents antibiotiques

1.7.1.1. Bêtalactamines

Mode d'action : les bêtalactamines se fixent sur les PLP (Protéines de Liaison des Pénicillines, enzymes synthétisant le peptidoglycane), inhibant ainsi la synthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne. Ce sont des antibiotiques bactéricides qui entraînent la rupture de la paroi cellulaire et donc la lyse de la bactérie.

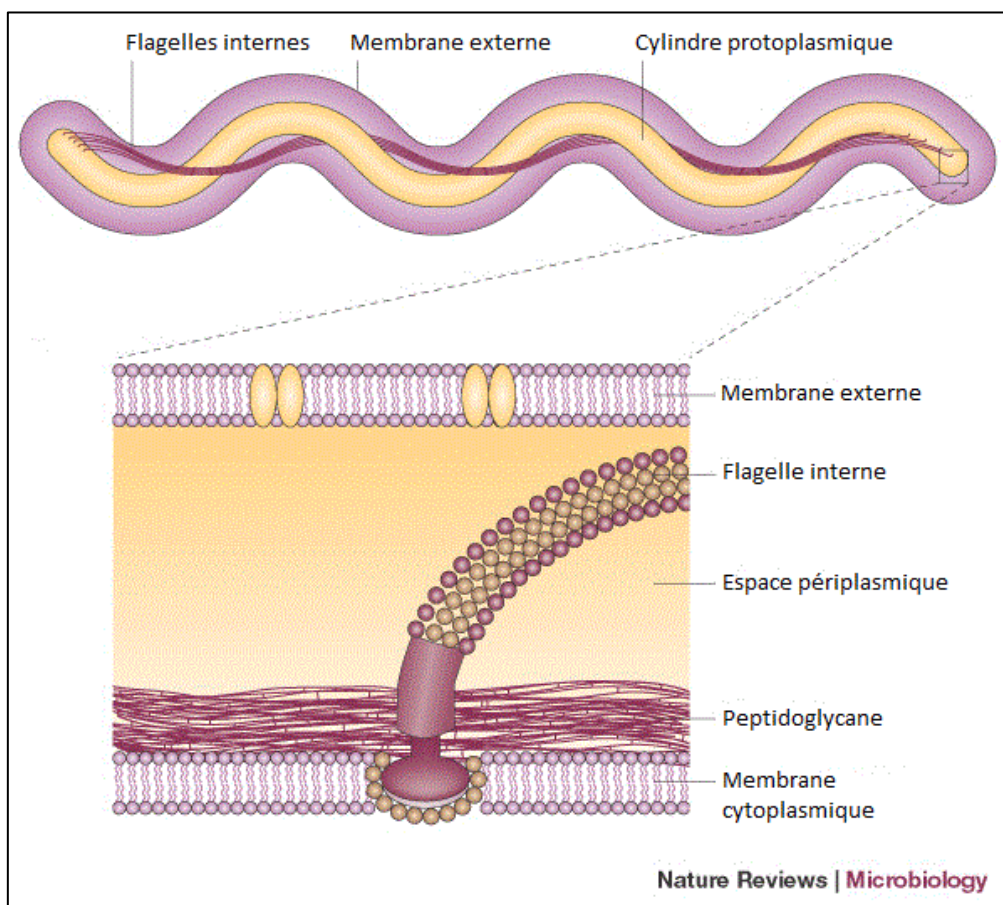


Figure 38 : Structure de la paroi de *Borrelia burgdorferi*, d'après (61).

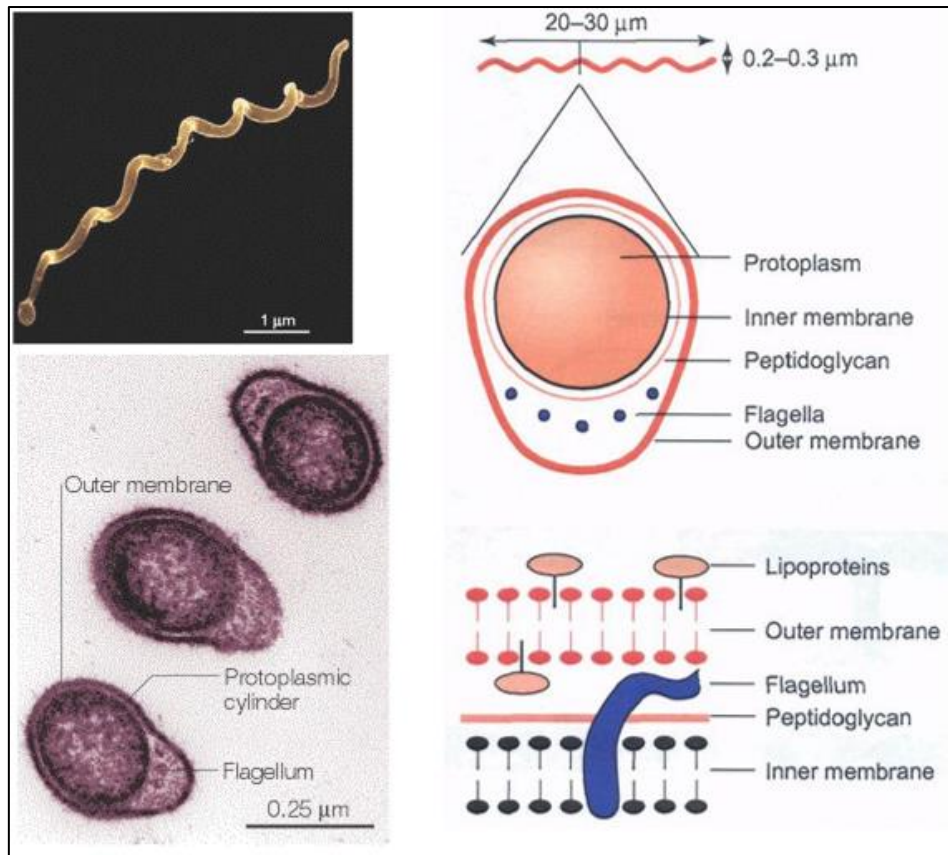


Figure 39 : *Borrelia burgdorferi* : morphologie et structure de la paroi, d'après (61), (62).

Effets indésirables : ils sont principalement digestifs, de type nausées et diarrhées, avec parfois des candidoses cutanéomuqueuses. Une prise concomitante de levures et/ou de probiotique est alors utile, afin de renforcer la flore intestinale ou vaginale.

Des éruptions cutanées sont souvent retrouvées avec l'amoxicilline. Les réactions allergiques ne sont pas rares, allant du simple rash ou de l'urticaire à l'œdème de Quincke voire au choc anaphylactique. Des réactions de Jarish-Herxheimer sont fréquemment observées après traitement de la maladie de Lyme par amoxicilline : cette réaction est liée à la libération d'endotoxines suite à la lyse du spirochète. Les conséquences de cette libération de toxines sont une hypotension, de la fièvre, des douleurs articulaires et musculaires. Un traitement symptomatique par antihistaminiques permet d'en limiter les manifestations.

Des convulsions liées à de fortes doses d'amoxicilline sont parfois observées

Contre-indications : allergie aux bêta-lactamines.

Interactions : pour l'amoxicilline : association déconseillée avec le méthotrexate (réduction de son élimination entraînant une augmentation de sa toxicité) et l'allopurinol à cause de l'augmentation de la fréquence des rashes cutanés, l'amoxicilline et l'allopurinol exposant tous deux à un risque d'éruptions cutanées. Il est possible de suspendre le traitement hypo-uricémiant sans que le patient ne soit exposé à un risque d'hyperuricémie important (26).

L'administration d'amoxicilline est également déconseillée en cas de mononucléose infectieuse (risque accru d'éruptions cutanées morbilliformes).

Grossesse et allaitement : toutes les bêtalactamines utilisées pour le traitement de la maladie de Lyme peuvent être données aux femmes enceintes, les données cliniques n'ayant montré aucun effet malformatif chez l'enfant à naître. Il est préférable de suspendre l'allaitement lors de durées de traitement supérieures à 7 jours.

Élimination : l'élimination des bêtalactamines utilisées dans le traitement de la maladie de Lyme est essentiellement rénale (également biliaire pour la ceftriaxone).

Adaptations posologiques : l'amoxicilline étant éliminée par les urines sous forme inchangée, une réduction des doses à administrer est effectuée chez les insuffisants rénaux dès lors que la clairance de la créatinine est inférieure à 30mL/min, notamment en raison du risque de convulsions (63).

La ceftriaxone ne nécessite pas d'adaptation de dose que ce soit pour les patients insuffisants rénaux, hépatiques, ou dialysés (celle-ci n'étant éliminée ni par dialyse péritonéale, ni par hémodialyse). Il en est de même pour la pénicilline G, sauf en cas de doses très importantes.

Pour la céfuroxime, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20mL/minute (63), la dose doit être diminuée de moitié avec une seule prise par jour.

1.7.1.2. Cyclines

Mécanisme d'action : en se fixant sur la sous-unité 30S des ribosomes, les cyclines inhibent la synthèse protéique des bactéries. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques.

Effets indésirables : les cyclines exposent à des effets de type nausées, épigastalgies, voire des ulcérations œsophagiennes. Les comprimés doivent ainsi être pris au milieu du repas, avec un grand verre d'eau (100 mL minimum), et au moins une heure avant le coucher afin de limiter les atteintes œsophagiennes.

Les tétracyclines sont photosensibilisantes, ce qui conduit à éviter toute exposition solaire ou aux UV pendant le traitement, et à l'arrêter en cas d'apparition d'un érythème cutané.

Contre-indications : allergie aux tétracyclines, rétinoïdes per os (risque d'hypertension intracrânienne), enfants de moins de 8 ans (atteinte des dents et des phanères due au pouvoir de chélation du calcium avec risque de pigmentation permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire et des ongles, interférence avec la croissance des os), grossesse à partir du 2^{ème} trimestre (atteinte des dents et des phanères, retard de croissance), allaitement, exposition au soleil et/ou aux UV (photosensibilisation).

Interactions : la seule contre-indication médicamenteuse absolue est l'association aux rétinoïdes par voie orale, en raison de la susceptibilité des deux classes de médicaments à provoquer une hypertension intracrânienne.

Les sels de fer, de zinc, les produits laitiers, et les topiques gastro-intestinaux (hydroxydes d'aluminium, de magnésium, de calcium, et de zinc) diminuent la biodisponibilité des tétracyclines. Ces cations divalents et trivalents (Fe^{3+} , Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}) forment un complexe avec l'antibiotique, diminuant son absorption et donc son efficacité. Un intervalle d'au moins 2 heures doit ainsi être respecté entre les prises.

Grossesse et allaitement : la doxycycline est formellement contre-indiquée pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de grossesse, de par le risque de coloration des dents de lait chez l'enfant à naître et du retard de croissance. Par mesure de précaution, l'utilisation la doxycycline pendant le 1^{er} trimestre de grossesse est à éviter. L'allaitement, lui, est déconseillé.

Adaptations posologiques : aucune adaptation n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, l'élimination de la doxycycline étant à 90% fécale.

1.7.1.3. Macrolides

Mécanisme d'action : tout comme les cyclines, les macrolides sont bactériostatiques (bactéricides à forte posologie). Ils inhibent la synthèse protéique de la bactérie par fixation sur la sous-unité 50S des ribosomes.

Effets indésirables : les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) fréquents au court du traitement, sont améliorés par la prise prandiale.

Sont également rapportés des réactions cutanées allergiques, de rares hépatites, et pour l'érythromycine des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'espace QT, torsades de pointe, BAV).

Contre-indications : allergie aux macrolides, certains médicaments (voir interactions).

Interactions : les macrolides sont des inhibiteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 3A4, enzyme intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments. Ils sont de ce fait contre-indiqués avec plusieurs classes de médicaments (la liste suivante est non exhaustive et regroupe les principales molécules à risque), tels que les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (augmentation des concentrations plasmatiques avec risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités, ergotisme, nécrose des extrémités, poussées hypertensives), les inhibiteurs de l'HMG-Coenzyme A, notamment la simvastatine (doses plasmatiques accrues avec risque majoré de rhabdomyolyse), les médicaments torsadogènes comme la mizolastine (risque de torsades de pointe), la colchicine (augmentation de ses effets indésirables aux conséquences potentiellement fatales), ou l'alfuzosine.

Adaptations posologiques : l'administration d'érythromycine en cas d'insuffisance hépatique n'est pas recommandée. En cas de nécessité, elle requiert une réduction de posologie avec surveillance des enzymes hépatiques. Une insuffisance rénale n'impose pas d'adaptation de dose, l'élimination urinaire étant très faible.

Grossesse et allaitement : utilisation possible lors de la grossesse (sauf lors du 1^{er} trimestre pour l'azithromycine), à éviter si possible pendant l'allaitement.

1.7.2. Traitement de la phase primaire

Il est primordial d'instaurer un traitement le plus précocement possible, dès la constatation d'un érythème migrant. Lors de la phase primaire, le traitement se fait uniquement par voie orale.

L'amoxicilline et la doxycycline sont les antibiotiques de choix pour le traitement de la phase primaire, et sont d'efficacité comparable (2). Elles présentent l'avantage d'avoir un spectre étroit, ce qui évite la sélection de souches résistantes, d'être bien tolérées et peu coûteuses (26). L'amoxicilline est utilisée chez les enfants de moins de 8 ans, et chez la femme enceinte ou allaitante, la doxycycline étant contre-indiquée dans ces situations.

La durée classique de traitement est de 14 jours, que ce soit pour l'amoxicilline ou la doxycycline. Cependant, en cas d'érythème migrant multiple ou de signes extra-cutanés associés, la durée est prolongée à 21 jours : un traitement court de 14 jours dans ces deux cas de figure multiplie par deux le risque de complications tardives (2), (26).

Tableau 5 : Recommandations de traitement chez l'adulte lors de la phase primaire de la Borréliose de Lyme, d'après (2), (63).

	Antibiotique (administration per os)	Posologie	Durée de traitement
1^{ère} ligne	<u>Amoxicilline</u>	1g x 3/j	14 jours Ou 21 jours (en cas d'EM multiple ou de signes extra-cutanés)
	<u>Doxycycline</u> (contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante)	100mg x 2/j	14 jours Ou 21 jours (en cas d'EM multiple ou de signes extra-cutanés)
2^{ème} ligne	<u>Céfuroxime-axétil</u>	500mg x 2/j	14 jours Ou 21 jours (en cas d'EM multiple ou de signes extra-cutanés)
3^{ème} ligne (en cas d'allergie ou de contre-indications aux antibiotiques de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne)	<u>Azithromycine</u> (sauf 1 ^{er} trimestre de grossesse) Utilisation hors AMM	500mg x 1/j	10 jours

Tableau 6 : Recommandations de traitement chez l'adulte lors de la phase primaire de la Borréliose de Lyme, d'après (2).

	Antibiotique (administration per os)	Posologie	Durée de traitement
1^{ère} ligne	<u>Amoxicilline</u>	50 mg/kg/j en 3 prises	14 jours 21 jours (en cas d'EM multiple ou de signes extra-cutanés)
	<u>Doxycycline</u> (contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans)	4 mg/kg/j en 2 prises (maximum 100mg/dose)	14 jours 21 jours (en cas d'EM multiple ou de signes extra-cutanés)
2^{ème} ligne	<u>Céfuroxime-axétil</u>	30 mg/kg/j en 2 prises (maximum 500mg/prise)	14 jours 21 jours (en cas d'EM multiple ou de signes extra-cutanés)
3^{ème} ligne (en cas d'allergie ou de contre-indications aux antibiotiques de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne)	<u>Azithromycine</u>	20 mg/kg/j en 1 prise (maximum 500mg/prise)	10 jours

Une fois l'antibiothérapie mise en place, un suivi clinique s'impose. Les signes cutanés doivent disparaître, même si l'érythème migrant peut persister pendant plusieurs semaines, voire plus d'un mois, ce qui ne doit entraîner aucune inquiétude chez le patient.

Le suivi thérapeutique est uniquement clinique, la sérologie de suivi n'ayant aucune indication.

1.7.3. Traitement des phases secondaires et tertiaires

Que l'infection évolue au stade secondaire ou tertiaire, les traitements de la Borréliose de Lyme sont similaires.

Un traitement d'instauration rapide est fondamental, renforçant l'efficacité des antibiotiques et les chances de guérison, les formes tardives et chroniques étant plus difficiles à traiter.

Lors de la phase tertiaire, l'efficacité des antibiotiques est fortement diminuée, voire nulle, même en cas d'administration de doses élevées, de cures répétées, ou d'utilisation d'antibiotiques à forte pénétration cellulaire.

Concernant le suivi du traitement, celui-ci est clinique, avec évaluation de l'efficacité des antibiotiques pendant plusieurs semaines, et non biologique. Le contrôle biologique avec négativation de la sérologie ne fait pas partie des recommandations, du fait de la difficulté d'interprétation d'une nouvelle sérologie, et la présence possible d'anticorps dans le sang pendant des années même en cas de guérison (2).

Tableau 7 : Traitement des formes non neurologiques de la Borréliose de Lyme lors des phases secondaires et tertiaires chez l'adulte, d'après (2).

Signes cliniques	Antibiotique	
	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne
Acrodermatite trophique atrophiante	<u>Doxycycline</u> : 200mg / j PO 28 jours	<u>Ceftriaxone</u> : 2g x 1/j IV ou IM 14 jours
Lymphocytome borrélien	<u>Doxycycline</u> : 200mg / j PO 14 à 21 jours	
Arthrites aiguës	<u>Doxycycline</u> : 200mg / j PO 21 à 28 jours	<u>Amoxicilline</u> : 1g x 3/j PO 21 à 28 jours
Arthrites récidivantes ou chroniques	<u>Doxycycline</u> : 200mg / j PO 30 à 90 jours Ou <u>Ceftriaxone</u> : 2g x 1/j IV ou IM 14 à 21 jours	
Atteintes cardiaques	<u>Ceftriaxone</u> : 2g x 1/j IV 21 à 28 jours	

Pour le traitement de la neuroborréliose de Lyme, les antibiotiques sont administrés par voie intraveineuse (IV), excepté en cas de paralysie faciale isolée (sans méningite associée), où un traitement per os (PO) est admis (2).

En cas de réponse insuffisante, le traitement peut être prolongé, voire renouvelé.

Tableau 8 : Traitement des formes neurologiques de la Borréliose de Lyme lors des phases secondaires et tertiaires chez l'adulte, d'après (2).

Signes cliniques	Antibiotique	
	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne
Paralysie faciale isolée	<u>Amoxicilline</u> : 1g x 3/j PO 14 à 21 jours Ou <u>Doxycycline</u> : 200mg / j PO 14 à 21 jours Ou <u>Ceftriaxone</u> : 2g x 1/j IV 14 à 21 jours	
Autres formes de neuro-borréliose	<u>Ceftriaxone</u> : 2g x 1/j IV 21 à 28 jours	<u>Pénicilline G</u> : 18 à 24 MUI/j IV 21 à 28 jours Ou <u>Doxycycline</u> : 200mg / j PO 21 à 28 jours

Au cours de la phase tertiaire, des réactions immunologiques encore mal connues s'exercent et rendent les traitements nettement moins efficaces, voire inefficaces.

Le suivi de l'efficacité des traitements est clinique. En cas de réponse incomplète, évaluée au moins deux mois après la fin de l'antibiothérapie, il est possible d'administrer un deuxième traitement antibiotique (appartenant à une autre classe que celle du traitement initial). Il n'existe aucune règle à ce sujet, et l'emploi d'un nouvel antibiotique est étudié au cas par cas.

Outre les traitements antibiotiques, une administration après antibiothérapie de corticoïdes par voie intra-articulaire permettrait de diminuer les séquelles. En revanche, l'administration avant antibiothérapie pourrait engendrer un échec thérapeutique des antibiotiques (2). Les AINS peuvent soulager les douleurs articulaires en attendant que la réponse thérapeutique aux antibiotiques soit visible (26).

1.8. Prévention

1.8.1. Prévention primaire

La prévention primaire vise à éviter le contact entre l'Homme et les tiques, donc une piqûre et le risque de transmission d'agents pathogènes qui s'en suit. Pour cela, les professionnels de santé jouent un rôle essentiel auprès du grand public afin de le sensibiliser au risque que représentent les tiques. Les points essentiels des campagnes de prévention sont l'emploi de répulsifs et/ou d'insecticides, le port de vêtements couvrants et clairs, fermés au niveau du cou, des poignets, et des chevilles, la marche au milieu de sentiers découverts.

Ces mesures sont détaillées dans le chapitre I.6 sur la prévention et la lutte contre les tiques.

Dans les zones à fort risque de transmission de la maladie de Lyme, il est fortement recommandé d'utiliser des répulsifs chez l'adulte, les femmes enceintes (risque de contracter une maladie grave), et les enfants de plus de 6 mois. L'application n'est nécessaire que sur les zones découvertes. L'emploi concomitant de répulsifs cutanés (DEET, icaridine, IR3535, citriodiol) et vestimentaires (port de vêtements imprégnés de perméthrine) diminue grandement le risque de piqûre de tiques.

Il n'existe aucun vaccin à ce jour contre la maladie de Lyme.

1.8.2. Prévention secondaire

1.8.2.1. Retrait des tiques

Un examen cutané au retour d'une promenade ou d'une activité dans une zone à risque afin de repérer les éventuelles tiques permet de les retirer le plus rapidement possible, diminuant ainsi le risque de transmission de pathogènes.

L'emploi d'un tire-tique est recommandé, sans utiliser d'éther, d'alcool, d'huiles essentielles ou d'huile (risque de régurgitation de la salive dans la plaie) (64).

Après retrait, la désinfection se doit d'être systématique, avec contrôle du site de la morsure pendant plusieurs semaines (recherche de surinfection locale ou d'apparition d'un érythème migrant).

1.8.2.2. Antibioprophylaxie

Une antibioprophylaxie après morsure de tique n'est pas systématique, et se discute au cas par cas dans les situations à haut risque de transmission de pathogènes (2), (64).

Elle consiste en une prise unique de doxycycline per os (200 mg chez l'adulte, 4 mg/kg sans dépasser 200 mg chez l'enfant de plus de 8 ans), voire un traitement court de 3 à 5 jours (25).

Elle peut se révéler utile en zone d'endémie, lorsqu'il existe un risque élevé de contamination : piqûres multiples et/ou durée d'attachement supérieure à 48 - 72 heures.

Pour les enfants de moins de 8 ans qui se trouvent dans ces situations et pour qui la doxycycline est contre-indiquée, une antibioprophylaxie par amoxicilline (50 mg/kg/j en 3 prises quotidiennes pendant 10 jours, sans dépasser 2 g/j) peut être indiquée (2), (25), (64). Il en est de même pour les femmes enceintes (amoxicilline : 750 mg à 3 g/j pendant 10 à 21 jours) (2), (25).

Il existerait en effet un risque théorique de passage transplacentaire de la bactérie, essentiellement lors du premier trimestre de grossesse. Cependant, le risque de Borréliose de Lyme foétale se révélant extrêmement faible, l'antibioprophylaxie chez la femme enceinte n'est pas recommandée en cas de piqûre isolée, mais seulement en présence de piqûres multiples datant de plus de 48 heures (2).

2. Babesia - Babésiose

2.1. Généralités sur la Babésiose

La babésiose, également appelée piroplasmose, fièvre du Texas, ou encore fièvre de Nantucket, est une maladie parasitaire à transmission vectorielle sévissant chez l'animal comme chez l'Homme, transmise par les tiques de la famille des *Ixodidae* (tiques dures).

Ce protozoaire intracellulaire, parasite des hématies, au développement similaire au parasite du genre *Plasmodium*, engendre des symptômes semblables à ceux du paludisme, tels que fièvre, anémie, céphalées, vomissements...

La babésiose est la principale co-infection de la maladie de Lyme.

2.2. Babesia : description du pathogène

Babesia spp est un sporozoaire, protozoaire unicellulaire, intracellulaire, endoparasite intra-érythrocytaire obligatoire, appartenant à l'embranchement des *Apicomplexa* (65), (66), et responsable d'une zoonose appelée babésiose, ou piroplasmose (67).

Les Apicomplexes sont des organismes caractérisés par la présence d'un complexe apical typique nécessaire à la pénétration dans la cellule hôte. Ils comprennent entre autres les parasites responsables du paludisme (*Plasmodium*), de la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), et de la cryptosporidiose (*Cryptosporidium*).

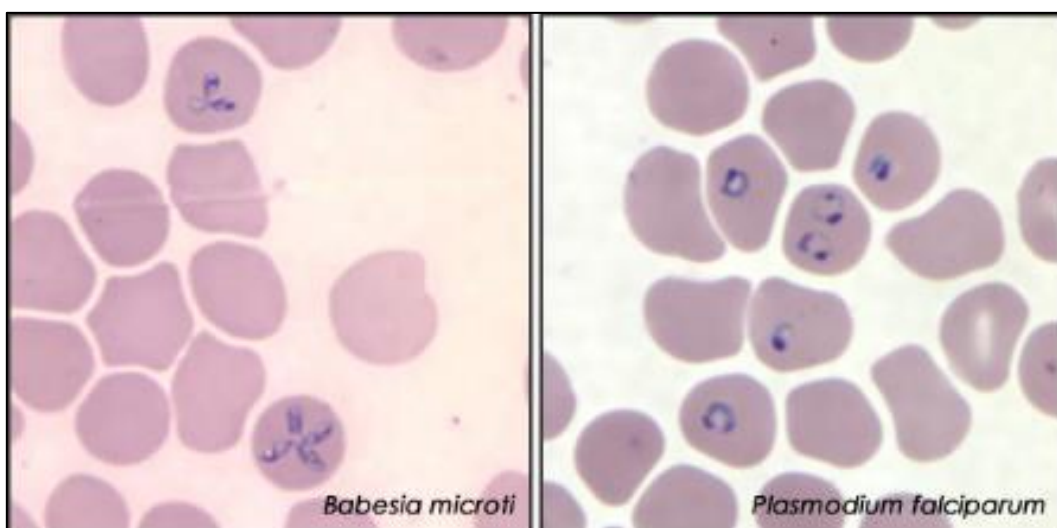


Figure 40 : Mise en évidence de *Babesia microti* intra-érythrocytaires sur frottis sang après coloration au Giemsa, à ne pas confondre avec l'agent pathogène responsable du paludisme *Plasmodium falciparum* (68).

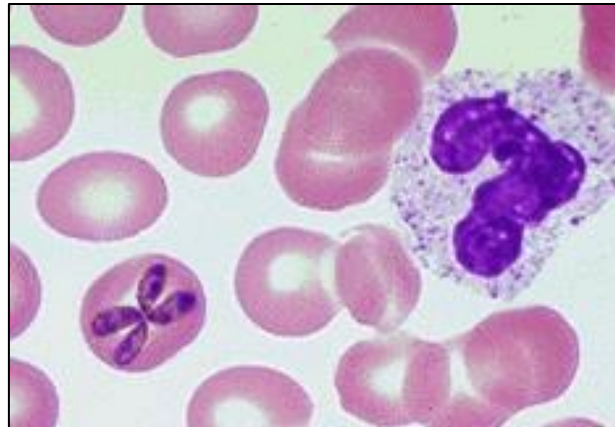


Figure 41 : Mise en évidence sur frottis sanguin de *Babesia microti* (69).

La Babésiose tire son nom de Victor Babes, médecin microbiologiste hongrois, qui découvrit en premier en 1888 le parasite dans les érythrocytes de bovins (70). Ce n'est qu'en 1957 que le premier cas de babésiose humaine est décrit à Zagreb en Croatie chez un fermier splénectomisé (70), (71), (72).

2.2.1. Cycle biologique

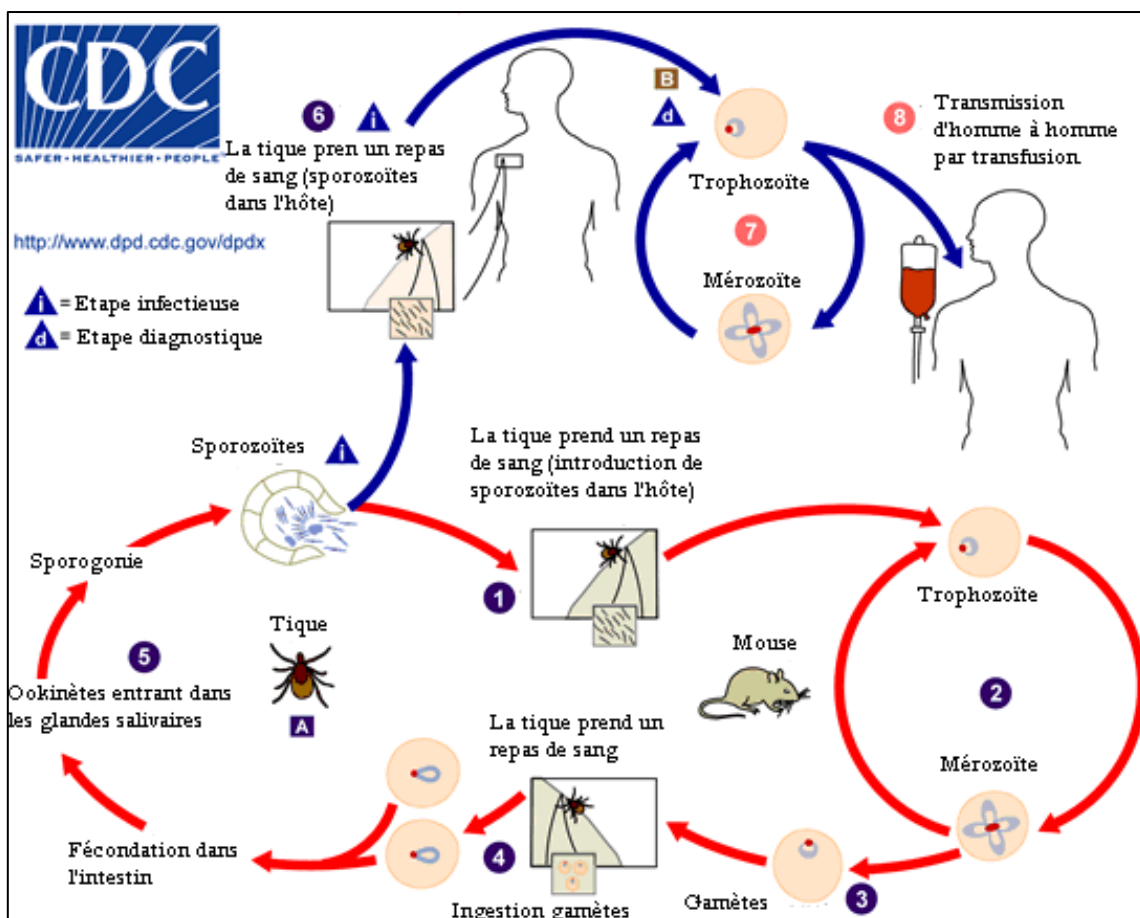


Figure 42 : Cycle biologique de *Babesia* (73).

Babesia spp est un parasite présentant un cycle biologique complexe, hétéroxène et plus précisément dixène, donc nécessitant deux hôtes différents durant son cycle de vie pour se développer.

L'hôte définitif (ou hôte primaire, où s'effectue la reproduction sexuée) de *Babesia spp*, est une tique de la famille des *Ixodidae* (*Ixodes ricinus* dans le cas de *Babesia divergens*, principale espèce pathogène chez l'Homme en Europe).

L'hôte intermédiaire (ou hôte secondaire, où s'effectue la reproduction asexuée) est un mammifère : souris, bovin, chien, Homme..., chaque espèce de *Babesia spp* possédant un hôte de prédilection.

Cycle dans l'hôte intermédiaire :

- **Multiplication asexuée = mérogonie :**
 - Lors d'un repas sanguin, la tique injecte sa salive contenant *Babesia spp* sous forme de sporozoïtes dans le sang de son hôte.
 - Les sporozoïtes pénètrent dans les hématies et évoluent en trophozoïtes en forme d'anneau (grande confusion possible sur frottis sanguin à ce stade avec le genre *Plasmodium*).
 - Dans l'hématie, ces trophozoïtes grossissent puis se divisent par scission binaire pour produire deux mérozoïtes piriformes. Cette phase de multiplication par scission binaire se reproduit dans la cellule jusqu'à éclatement de l'érythrocyte.
 - Les mérozoïtes libérés dans le sang après la lyse de l'hématie infectent de nouveaux globules rouges et recommencent ce même cycle de multiplication à nombreuses reprises : c'est la mérogonie.

- **Formation des gamétocytes :**
 - Certains trophozoïtes ne se divisent pas, arrêtent leur développement, et restent sous forme annulaire dans l'érythrocyte tout en grossissant : ce sont alors des gamétocytes, ou gamontes. Ces gamétocytes constituent la forme infestante pour la tique lors d'un futur repas de sang.

Cycle dans l'hôte définitif :

- **Reproduction sexuée = gamogonie :**
 - Lors d'un repas sanguin, la tique prélève du sang de son hôte pendant la piqûre, ingérant ainsi des hématies parasitées de gamétocytes, de trophozoïtes, ou de mérozoïtes.
 - Dans le tube digestif de la tique, seuls les gamétocytes continuent leur évolution, tandis que les formes asexuées (trophozoïtes et mérozoïtes) sont détruites dans l'intestin.
 - Dans l'intestin, les gamétocytes évoluent en gamètes.
 - S'en suit une reproduction sexuée, la gamogonie, où les gamètes fusionnent pour former un zygote.
 - Le zygote migre par la suite dans les cellules épithéliales de l'intestin, où il évolue en ookinète.
- **Multiplication asexuée = sporogonie :**
 - Une fois l'ookinète installé dans l'épithélium digestif, la multiplication asexuée commence alors : c'est la sporogonie. L'ookinète se multiplie dans les cellules épithéliales digestives pour former de nombreux sporokinètes, qui une fois libérés se répandent via l'hémolymphe dans tout l'organisme de la tique et infectent de nombreux tissus (ovaires, glandes salivaires...).
 - Dans ces différents tissus, la sporogonie continue, et de multiples sporokinètes sont produits, pouvant ainsi infester d'autres cellules.
 - Dans les glandes salivaires de la tique, les sporokinètes subissant la sporogonie se différencient en sporozoïtes au moment d'un nouveau repas sanguin. Ces sporozoïtes constituent la forme infectieuse injectée par la tique dans son hôte lors de la piqûre. Chaque sporocyste (structure contenant les sporozoïtes) libère quelques 10 000 sporozoïtes dans la salive du vecteur lors de ce repas (71).
 - Un nouveau cycle recommence alors, et les sporozoïtes transmis à l'hôte intermédiaire débutent une nouvelle mérogonie intra-érythrocytaire.

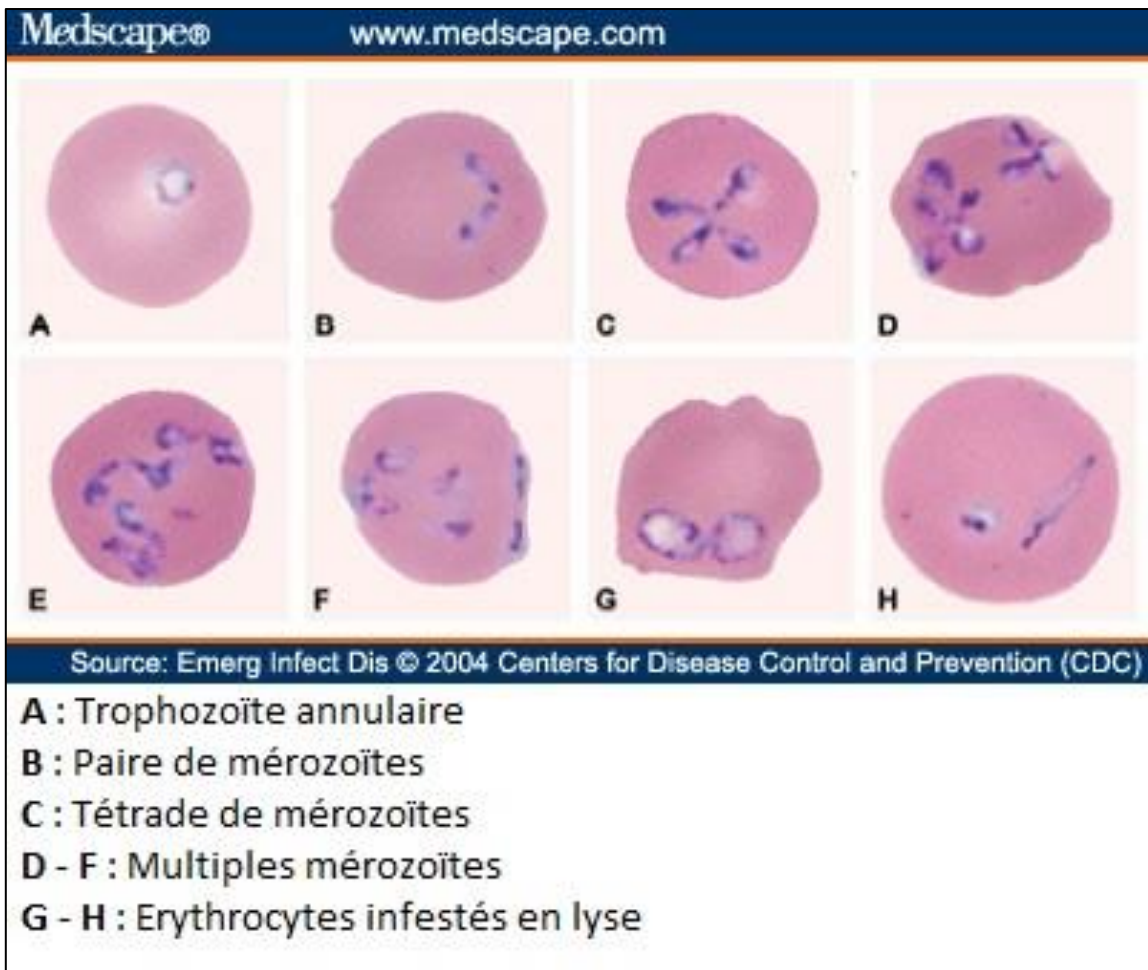


Figure 43 : Mise en évidence d'érythrocytes infestés par *Babesia spp* sur frottis sanguin après coloration au Giemsa (74).

La contamination des tiques par *Babesia spp* est une contamination trans-stadiale : chaque stade a la possibilité d'être infesté en ingérant des gamétocytes sur un hôte infecté (13), (65), et transmet les parasites au stade suivant.

Concernant les sporokinètes qui se sont disséminés via l'hémolymphe vers les ovaires de la tique, la contamination des cellules ovariennes engendre une infection des œufs : la contamination est alors trans-ovarienne (13), (65).

2.2.2. Différentes espèces de *Babesia*

Il existe à ce jour une centaine d'espèces référencées de *Babesia*, mais seul un nombre restreint d'espèces est pathogène pour l'Homme, principalement *Babesia divergens* et *Babesia microti* (67), (70), (72), (75).

Chaque espèce de *Babesia* présente un hôte de prédilection, comme par exemple l'Homme et les rongeurs pour *Babesia microti*, les bovins et l'Homme pour *Babesia divergens*, les bovins, ovins, caprins, cervidés et équidés pour *Babesia bovis*, les chiens pour *Babesia canis*, les chevaux pour *Babesia equi*, etc...

En Europe, la babésiose est une parasitose très répandue chez les bovins, connue sous le nom de babésiose bovine européenne. Elle n'entraîne en général que très peu de symptômes chez les bovins qui sont souvent porteurs asymptomatiques du parasite (65), mais peut se trouver responsable de pertes économiques importantes chez les éleveurs de bétail en cas de maladie symptomatique parfois mortelle (13). Les quatre principales espèces parasites des bovins sont *Babesia divergens*, *Babesia bovis*, *Babesia major*, et *Babesia bigemina*, *Babesia divergens* demeurant la principale espèce responsable de la babésiose bovine européenne.

Espèce de <i>Babesia</i>	Tique vectrice	Hôtes de la tique	Pathogénicité
<i>Babesia bovis</i>	<i>Boophilus microplus</i> <i>Boophilus annulatus</i>	Bovidés équidés, ovins, caprins, cervidés	Forte
<i>Babesia bigemina</i>	<i>Boophilus</i>	Bovidés équidés, ovins, caprins, cervidés	Moyenne à forte
<i>Babesia major</i>	<i>Haemaphysalis punctata</i>	Ongulés, chien, oi- seaux, mouton	Faible
<i>Babesia divergens</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes persulcatus</i>	Vertébrés	Moyenne à forte

Figure 44 : Principales espèces de *Babesia* parasites des bovins et tiques vectrices (13).

Chez l'Homme, la babésiose est considérée comme faisant partie des zoonoses émergentes (76), (77). *Babesia microti* est l'organisme responsable d'infections humaines le plus répandu aux Etats-Unis (70), tandis que *Babesia divergens* est principalement responsable des cas européens (quelques cas européens dus à *Babesia duncani* ont également été décrits) (78). Nous nous intéresserons donc dans les chapitres suivants essentiellement à *Babesia divergens* qui représente la grande majorité des infections en France et en Europe.

Babesia microti est transmis aux Etats-Unis par *Ixodes scapularis*, tandis que le vecteur de *Babesia divergens* en Europe est *Ixodes ricinus*, espèce transmettant également la maladie de Lyme.

2.3. Transmission à l'Homme et réservoir

La transmission à l'Homme est assurée par un vecteur arthropode hématophage : les tiques dures de la famille des *Ixodidae*.

En Europe, *Ixodes ricinus* est responsable de transmission de *Babesia divergens* à l'Homme, qui s'effectue par le biais de la piqûre du vecteur au moment d'un des trois repas de sa vie.

Tous les stades sont potentiellement contaminants : larve, nymphe, et adulte.

Il existe deux modes de contamination d'*Ixodes ricinus* par *Babesia divergens*. La première peut survenir de manière trans-stadiale, le parasite persistant au fil des mues du vecteur. Une larve contaminée lors d'un repas sanguin va conserver les parasites lors de sa mue en nymphe, de même pour la mue de la nymphe en adulte. La seconde contamination est de type trans-ovarienne, par infestation des ovaires de la tique par les sporokinètes, puis par transmission aux œufs de l'adulte femelle (13), (65). Les œufs pondus sont alors infestés, tout comme les larves après éclosion. Les larves sont ainsi déjà potentiellement contaminantes pour l'Homme avant même d'avoir effectué leur premier repas. Ce type de transmission trans-ovarienne est une caractéristique de *Babesia spp* (65).

Une autre voie de transmission par transfusion est également décrite (67), (79). Les donneurs de sang porteurs de *Babesia spp* peuvent transmettre les parasites présents dans leurs globules rouges au moment du don (79), et ceci en zone d'endémie. Il n'existe actuellement aucun test effectué lors d'un don de sang pour détecter la présence de *Babesia spp* (79). Les transplantations d'organes présentent le même risque en cas d'infection du donneur par *Babesia spp* (67), (70).

De très rares cas de transmission congénitale, pendant la grossesse par voie transplacentaire ou lors de l'accouchement, sont mentionnés dans la littérature (71), (79).

Les petits mammifères tels que les rongeurs constituent le réservoir majeur de *Babesia spp*. Ce sont des porteurs sains de la maladie, qu'ils transmettent aux vecteurs, les tiques, lors d'un repas sanguin.

La souris à pattes blanches (*Peromyscus leucopus*) est le principal réservoir de *Babesia microti* aux Etats-Unis, et près de deux-tiers de ces souris sont parasitées en zones d'endémie (71).

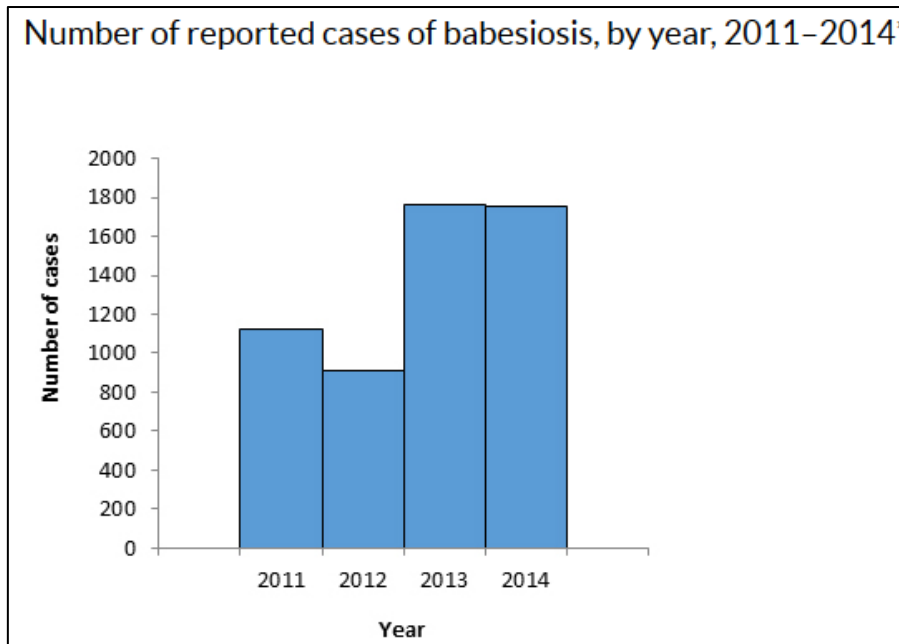


Figure 46 : Nombre de cas rapportés de babésiose aux Etats Unis de 2011 à 2014 (80).

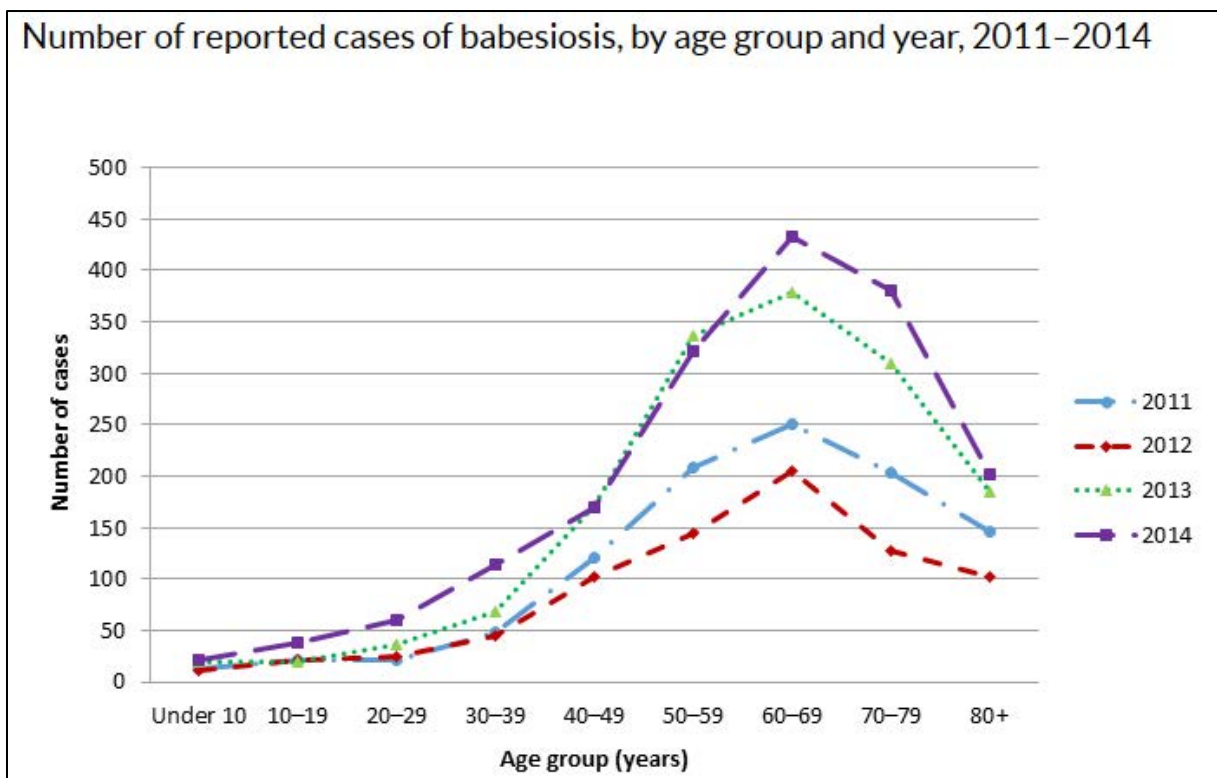


Figure 47 : Nombre de cas rapportés de babésiose par âge aux Etats-Unis entre 2011 et 2014 (80).

D'après les graphiques publiés par le CDC aux Etats-Unis (80), le pic d'incidence de la maladie se retrouve chez les personnes d'une soixantaine d'années, faisant probablement partie de groupes à risque (forestiers, randonneurs...).

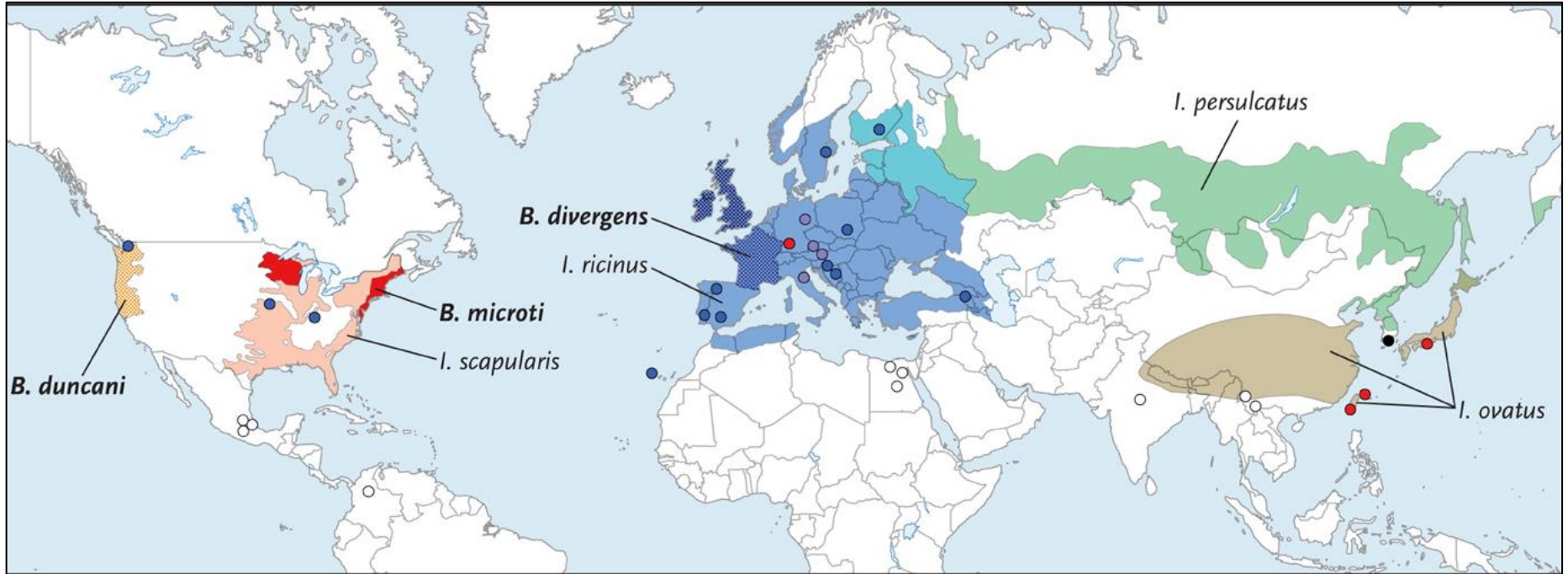


Figure 48 : Babesia à travers le monde (77).

D'après la carte publiée par les Dr Edouard Vannier et Peter Krause dans le *New England Journal of Medicine* (77), il est aisé de constater que la babésiose est une zoonose répandue dans tout l'hémisphère nord. Aux Etats-Unis, le vecteur *Ixodes scapularis* transmet les espèces *Babesia microti* et *Babesia duncani* (côte ouest des Etats-Unis). En Europe, *Babesia divergens* est transmis par *Ixodes ricinus*, tandis que *Ixodes persulcatus* et *Ixodes ovatus* sont les vecteurs présents respectivement en Asie centrale et en Asie du sud-est. Quelques cas sporadiques de babésiose ont été rapportés en Australie, en Afrique, et en Amérique du Sud (77).

2.5. Clinique

Les symptômes de la maladie sont essentiellement dus à la lyse des hématies qui survient lorsque les mérozoïtes en nombre important dans la cellule la font éclater. Les symptômes se déclarent selon les sources entre 1 à 6-8 semaines après la morsure de tique pour *Babesia microti*, et 1 à 3 semaines en cas d'infection par *Babesia divergens* (70), (71).

Vannier, Gewurz et Krause décrivent trois types de syndromes imputés à *Babesia spp* (71) :

- Une infection totalement asymptomatique dans 25% des cas chez l'adulte (la moitié chez les enfants) (70).

Les infections asymptomatiques assurent la perpétuité de *Babesia* en augmentant la probabilité de transmission du pathogène à des tiques lors de futures piqûres.

- Des symptômes modérés, où l'on recense alors un syndrome fébrile hémolytique (67) avec fièvre, frissons, sueurs, anémie hémolytique engendrant ictère et hématurie (70), pouvant s'accompagner d'une défaillance d'organes (67) dans les cas sévères. On note de plus la présence fréquente de céphalées, myalgies, arthralgies, nausées et vomissements, associés à une fatigue intense (71).

Cet ensemble de symptômes, non spécifiques, est grandement similaire à ceux retrouvés dans le paludisme, ce qui en fait le principal diagnostic différentiel en zone d'endémie du paludisme et en retour de zone d'endémie palustre, les éléments retrouvés au frottis sanguin à certains stades de développement étant de plus morphologiquement similaires.

Contrairement à la maladie de Lyme facilement identifiable en présence d'un érythème migrant, cette symptomatologie non spécifique de la babésiose se confond aisément avec une infection virale entraînant un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, asthénie).

- Dans certains cas, essentiellement lorsque le système immunitaire est diminué ou défaillant, la babésiose peut être fatale. L'insuffisance respiratoire aiguë (la plus fréquente des complications), la CIVD, l'insuffisance cardiaque congestive, l'infarctus splénique, et l'insuffisance rénale et/ou hépatique font partie des complications graves de la babésiose (70), (71), (81).

Les situations à risque comprennent une splénectomie ou une asplénie fonctionnelle, une infection par le VIH, les cancers, et une immunosuppression médicamenteuse (71), (81).

Les infections à *Babesia divergens* sont décrites comme plus sévères que celles causées par *Babesia microti* (70), (71). Les patients hospitalisés infectés par *Babesia microti* présentent un taux de mortalité de 5 à 10% (mortalité supérieure en cas d'immunodépression ou de co-infection par la maladie de Lyme), contre 42% chez ceux infectés par *Babesia divergens* (70). L'infection par *Babesia divergens* engendre une clinique plus bruyante avec des symptômes sévères (70).

Bien que la babésiose soit dans la majorité des cas asymptomatique, elle n'en reste pas moins une infection potentiellement mortelle à ne pas négliger. L'anamnèse doit systématiquement rechercher une fréquentation de zones à risques (sous-bois, promenades en forêt, métier forestier...) en période d'endémie de *Babesia*, du printemps à l'automne.

Les patients splénectomisés ou présentant une asplénie fonctionnelle sont des sujets particulièrement à risque (67). La rate joue en effet un rôle capital dans l'élimination des érythrocytes défaillants (on dit qu'elle est le cimetière des globules rouges), permettant le contrôle de l'infection. Les patients aspléniques sont ainsi tout particulièrement sujets à développer une infection à la symptomatologie bruyante et parfois mortelle.

Au début de la découverte du pathogène et pendant longtemps, les cas recensés de babésiose étaient exclusivement décrits chez des patients aspléniques. On sait de nos jours que la babésiose se retrouve même chez des patients immunocompétents non-splénectomisés (72), (82), la splénectomie restant cependant un facteur de risque majeur.

Les co-infections de la maladie de Lyme ne sont pas rares, et babésia en est la principale. *Ixodes ricinus* est capable de transmettre conjointement la borréliose de Lyme et la babésiose lors d'une unique piqûre si elle vectrice des deux pathogènes. Dans les autres cas, l'Homme peut être infecté par des tiques différentes, porteuses de germes différents. C'est un risque que l'on retrouve notamment chez les forestiers, souvent sujets à des piqûres multiples.

Certains symptômes causés par *Babesia divergens* étant communs à la maladie de Lyme, le diagnostic de babésiose est d'autant plus difficile que les médecins omettent parfois les co-infections associées à la maladie de Lyme. Ils prescrivent alors des antibiotiques qui se trouvent inefficaces contre *Babesia divergens*.

D'autre part, en cas de co-infection, la présence simultanée de deux ou plusieurs agents infectieux dans l'organisme humain diminue les défenses immunitaires de l'hôte, le rendant plus vulnérable et sujet à développer des symptômes sévères (71).

2.6. Diagnostic biologique

2.6.1. Diagnostic direct : frottis sanguin

Le diagnostic direct par recherche du parasite dans le sang est l'examen de première intention en cas de suspicion de babésiose. Le frottis sanguin par coloration au May-Grünwald-Giemsa est un examen simple à réaliser, peu coûteux, et effectuable dans de nombreux laboratoires. Il faut en revanche prêter attention à ne pas confondre *Babesia* avec *Plasmodium falciparum*, du fait de leur morphologie similaire au frottis (forme annulaire), ceci étant valable uniquement en zone d'endémie paludéenne ou en cas de retour de zone d'endémie (70). La forme en tétrade visible au frottis est caractéristique du parasite (83).

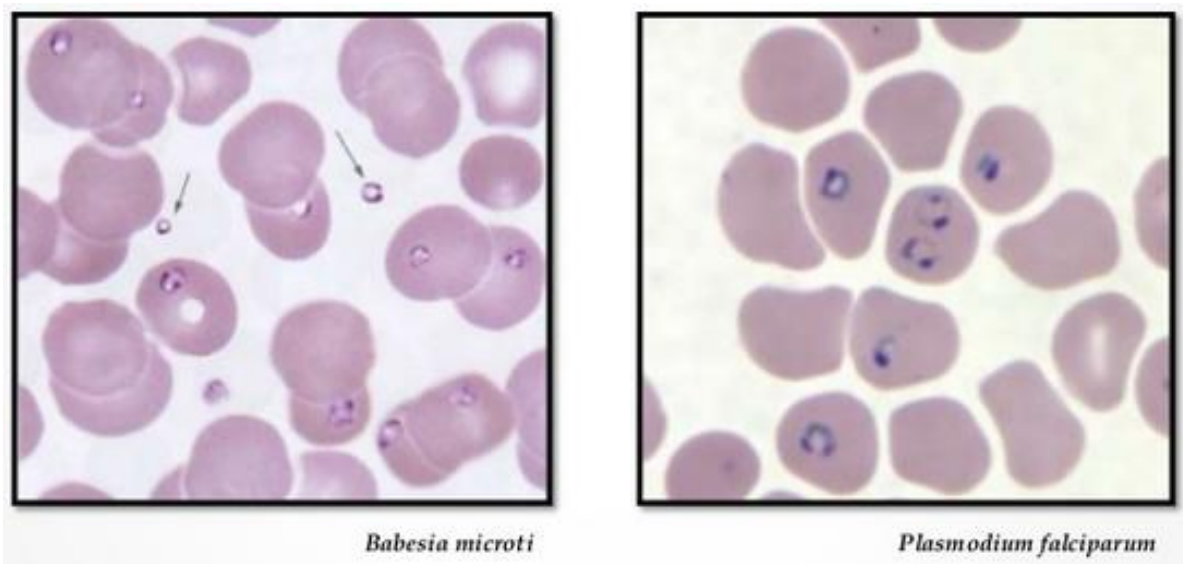


Figure 49 : Confusion possible entre *Babesia microti* et *Plasmodium falciparum* sur frottis sanguin après coloration au Giemsa (84).

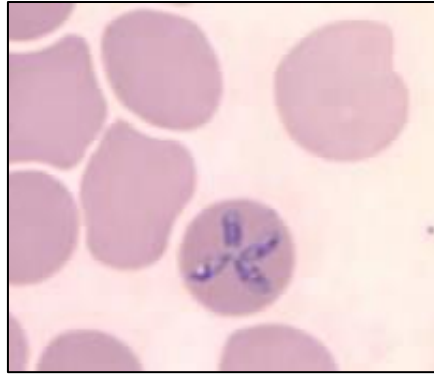


Figure 50 : Frottis sanguin avec forme en tétrade caractéristique de *Babesia* (75).

2.6.2. Diagnostic indirect

2.6.2.1. Sérologie

La réalisation d'une sérologie par immunofluorescence indirecte se révèle utile à la confirmation du diagnostic de babésiose (70). L'évaluation du titre d'IgM et d'IgG permet d'estimer l'ancienneté de l'infection et de différencier une infection active d'une infection déjà ancienne.

La recherche d'anticorps anti-*Babesia* par immunofluorescence indirecte pourrait permettre de détecter une contamination sanguine lors de dons du sang. Elle ne fait cependant pas partie des examens biologiques réalisés sur les dons sanguins (85).

L'Institut national de la transfusion sanguine explique que « depuis trente ans, on a décrit plus d'une trentaine de maladies infectieuses dites « émergentes ». Il n'existe pas toujours de test de dépistage pour les agents responsables de ces maladies nouvelles : seul l'entretien avant le don, en recherchant les circonstances d'exposition aux agents infectieux en cause, peut réduire le risque de les transmettre. » (85)

2.6.2.2. PCR

En cas de suspicion majeure de babésiose malgré une recherche négative sur frottis sanguin, la détection de l'ADN de *Babesia spp* dans le sang par PCR est réalisable (71).

Examen hautement spécifique et sensible, permettant la détermination de l'espèce de *Babesia*, la PCR n'est cependant effectuable que dans quelques rares laboratoires spécialisés en France, et ne demeure en aucun cas un examen de routine. Elle est de plus fort coûteuse à réaliser.

2.6.3. Examen complémentaires

Un hémogramme réalisé en cas d'infection par *Babesia* montre une anémie hémolytique associée à diminution du nombre d'érythrocytes, conséquences directes de la lyse des globules rouges. On y retrouve de plus un taux élevé de réticulocytes, ainsi qu'une hyperbilirubinémie.

2.7. Traitement

Les patients immunocompétents guérissent le plus souvent spontanément en l'absence de traitement (70). En cas de symptômes peu importants ou de syndrome pseudo-grippal, un traitement symptomatique avec utilisation d'un antipyrétique tel que le paracétamol permet de réduire la fièvre.

Pour les cas nécessitant un traitement antibiotique/antiparasitaire, deux stratégies thérapeutiques existent, selon que l'infection est modérée ou sévère.

Pour les babésioses modérées :

Le traitement repose sur l'association atovaquone + azithromycine (25), (70), (77).

Pour les infections sévères ou susceptibles d'engager le pronostic vital :

Bien que moins bien tolérée que le traitement par atovaquone et azithromycine, l'association quinine + clindamycine est cependant recommandée pour les babésioses sévères, car plus efficace (25), (77). Elle engendre cependant de nombreux effets indésirables.

La durée moyenne du traitement varie de 7 à 10 jours, bien que certaines infections nécessitent des durées plus longues afin d'obtenir une parasitémie nulle et une rémission complète (25).

Dans les formes très sévères de la maladie avec une parasitémie importante (> 10%), ou une anémie hémolytique grave avec mise en jeu du pronostic vital, une exsanguino transfusion peut être envisagée (25), (27), (70), (71).

Tableau 9 : Traitement de la babésiose chez l'adulte, d'après (71), (67), (25).

	Antibiotique	Posologie	Durée de traitement
Babésiose modérée	<u>Atovaquone</u>	750 mg x 2/j	7 à 10 jours
	<u>Azithromycine</u> (hors AMM)	1 ^{er} jour : 500 à 1000 mg en une prise A partir du 2 ^{ème} jour : 250 mg en une prise (jusque 1000 mg en une prise en cas d'immunodépression)	7 à 10 jours
Babésiose sévère	<u>Clindamycine</u> (voie IV à privilégier)	600 mg x 3/j per os Ou 300 à 600 mg x 4/j IV	7 à 10 jours
	<u>Quinine</u>	650 mg 3 à 4 x/j per os	7 à 10 jours

Les patients présentant une babésiose sévère sont mis sous surveillance étroite pendant et après le traitement, afin de s'assurer de l'amélioration de la clinique, de la réduction de la parasitémie, et du retour à la normal des autres constantes biologiques (25).

Dans les babésioses modérées, la réponse au traitement est souvent rapide, et l'amélioration des symptômes visible dès les premières 48 heures (25).

Tableau 10 : Traitement de la babésiose chez l'enfant, d'après (71), (25).

	Antibiotique	Posologie	Durée de traitement
Babésiose modérée	<u>Atovaquone</u>	20 mg/kg x 2/j (sans dépasser 750 mg par prise)	7 à 10 jours
	<u>Azithromycine</u> (hors AMM)	1 ^{er} jour : 5 mg/kg en une prise (sans dépasser 500 mg par prise) A partir du 2 ^{ème} jour : 250 mg en une prise	7 à 10 jours
Babésiose sévère	<u>Clindamycine</u> (voie IV à privilégier)	7 à 10 mg/kg x 3/j per os (sans dépasser 600 mg par prise) Ou 7 à 10 mg/kg x 4/j IV (sans dépasser 600 mg par prise)	7 à 10 jours
	<u>Quinine</u>	8 mg/kg 3 x/j per os (sans dépasser 650 mg par prise)	7 à 10 jours

2.8. Prévention

La prévention de la babésiose est la même que celle de la borréliose de Lyme : prévention primaire avec protection personnelle anti-vectorielle dans le but d'éviter une piqûre de tique (tout particulièrement chez les sujets splénectomisés ou présentant une asplénie fonctionnelle, et chez les immunodéprimés), et prévention secondaire avec retrait le plus rapide possible de la ou des tique(s) après piqûre. Ces mesures sont décrites dans les chapitres 6.3, 6.4 de la première partie, et le chapitre 1.8 de la deuxième partie de ce document.

Dans le cadre de l'hémovigilance, un questionnaire médical déclaratif avant don de sang est remis au donneur afin d'évaluer le risque d'exposition au parasite et réduire ainsi son risque de transmission (67), (85).

3. Bartonella henselae – Bartonellose

Bartonella henselae, agent responsable de la bien connue maladie des griffes du chat, est une petite bactérie à développement intracellulaire (bacille de structure gram-négatif), transmise habituellement par une griffade de chat (plus rarement de chien), réservoir de la bactérie. Le vecteur de *Bartonella henselae* est la puce du chat, *Ctenocephalides felis*, contaminant les félins par ses piqûres (86). Il a néanmoins été mis en évidence une autre voie de transmission vectorielle du pathogène par l'intermédiaire des tiques du genre *Ixodes* (87), (88).

Il existe à ce jour une vingtaine d'espèces de *Bartonella* connues. Nous ne décrivons cependant par la suite que les infections à *Bartonella henselae*, espèce impliquée de le cas des transmissions par les tiques (89).

3.1. Epidémiologie

La maladie des griffes du chat est une infection cosmopolite en raison de la présence mondiale des félins responsables de sa transmission.

Concernant la transmission de la bactérie par les tiques du genre *Ixodes*, une étude effectuée par le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Strasbourg entre 2010 et 2012, menée sur 161 patients atteints de la borréliose de Lyme, a mis en évidence l'existence d'une co-infection par *Bartonella henselae* chez 21 d'entre eux (87). 13 de ces patients présentaient une co-infection isolée à *Bartonella henselae* (soit 8,07%), tandis que les 8 autres présentaient une infection conjointe à *Borrelia burgdorferi* *sl*, *Bartonella henselae*, et *Anaplasma phagocytophilum* (soit 4,96%) (87). Compte tenu du mode habituel de transmission de la maladie des griffes du chat, les patients propriétaires de chat, de chien ou ayant été victimes de griffades ont été exclus de cette étude afin de ne pas en biaiser les résultats (87).

D'autre part, une autre étude publiée en mars 2016 et menée en France par des chercheurs de l'INRA et du CNR des *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella* a mis en évidence la présence de souches de *Bartonella* chez des tiques, tout en démontrant leur capacité à transmettre la bactérie à l'Homme (88). Les chercheurs ont également retrouvé la bactérie dans le sang de 6 patients présentant des symptômes invalidants suite à des morsures de tiques, malgré un diagnostic sérologique négatif pour la maladie de Lyme (étude effectuée sur 66 patients) (88), démontrant ainsi la transmission vectorielle de *Bartonella* par les tiques, et l'importance de ne négliger aucune co-infection lors de symptômes persistants non attribués à *Borrelia burgdorferi* *sl*.

3.2. Clinique

La maladie des griffes du chat, également connue sous le nom de lymphoréticulocytose bénigne d'inoculation, se manifeste en premier lieu sous la forme d'une papule au point d'inoculation, suivie d'une fièvre associée à des adénopathies au niveau de la chaîne ganglionnaire lymphatique drainant le site de la lésion primitive. Souvent spontanément résolutive, la lésion peut cependant évoluer de manière suppurative, nécessitant alors un traitement antibiotique adapté.

Le syndrome SENLAT (Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy After Tick bite), caractérisé par une escarre du cuir chevelu et des lymphadénopathies cervicales après une morsure de tique est souvent décrit lors d'infections à *Bartonella henselae* (88), (90).

D'autres symptômes non spécifiques sont fréquemment retrouvés, tels que myalgies, arthralgies, céphalées, vision trouble, et troubles neurocognitifs (88).

Dans certains cas, des formes graves de la maladie sont susceptibles de se développer, telles une endocardite (particulièrement en cas de valvulopathie sous-jacente), une encéphalite, des atteintes oculaires (rétinite, uvéite), une angiomatose bacillaire (infection survenant essentiellement chez les patients immunodéprimés, se traduisant par des lésions vasculaires cutanées voire viscérales, souvent hémorragiques), ou encore une péliose hépatique (trouble de la microcirculation sanguine intra-hépatique avec présence de cavités remplies de sang au sein du parenchyme hépatique, complication à risque surtout en cas d'immunodépression) (88), (91), d'où l'importance d'évoquer les possibles co-infections en cas de diagnostic négatif de la borréliose de Lyme avec antécédent de morsure de tique.

3.3. Diagnostic

3.3.1. Diagnostic indirect

3.3.1.1. Sérologie

La sérologie avec dosage des anticorps est l'examen diagnostique de première intention (92). Elle peut s'effectuer par ELISA ou par IFI, voire par Western-Blot (uniquement en laboratoire spécialisé) (86). Le test d'IFI est considéré comme positif en cas de titre sérique en IgG supérieur à 1/64 (86), (87). Un second prélèvement plusieurs semaines plus tard permet également de confirmer l'infection en cas d'augmentation significative du titre d'anticorps.

3.3.1.2. PCR

La confirmation du diagnostic peut être effectuée par PCR sur cytoponction ou biopsie des organes atteints (ganglion, foie, peau, valves cardiaques) (86), (93), méthode présentant une haute spécificité.

3.3.2. Diagnostic direct

3.3.2.1. Culture

Le diagnostic direct par isolement après un prélèvement de sang voire de tissu (ganglions lymphatiques, peau, foie...) est de réalisation très difficile (86), (93), (94). La culture de la bactérie est uniquement possible sur milieu enrichi au sang et en atmosphère enrichie à 5% de CO₂, avec une période d'incubation pouvant varier de 2 à 8 semaines (86), (88).

La culture ne peut s'effectuer qu'en laboratoire spécialisé (92).

3.3.2.2. Anatomo-pathologie

L'examen bactériologique direct sur liquide de ponction ou après biopsie (ganglions, valves cardiaques, peau...) après coloration par imprégnation argentique (coloration de Warthin-Starry) permet l'observation de bacilles de *Bartonella henselae* au microscope (86).

3.4. Traitement

Bien que souvent spontanément résolutives, les infections à *Bartonella henselae* nécessitent néanmoins un traitement antibiotique d'instauration rapide lors de l'apparition de complications.

Du fait du développement intracellulaire de la bactérie, la prise en charge des infections par *Bartonella henselae* doit s'effectuer à l'aide d'antibiotiques à fort taux de pénétration intracellulaire, excluant de ce fait l'usage des bêta-lactamines, bien qu'efficaces *in vitro* (87). La doxycycline est un antibiotique de choix, du fait de son excellente diffusion tissulaire et de sa grande efficacité vis-à-vis de *Bartonella henselae*, mais également de *Borrelia burgdorferi* et d'*Anaplasma phagocytophilum*, fréquentes co-infections. L'azithromycine est également active contre *Bartonella henselae* (86), (87), (93).

En cas d'endocardite, l'association doxycycline-gentamicine pendant 15 jours suivie d'un traitement par doxycycline seule pendant encore au moins 4 semaines s'avère nécessaire afin d'éviter toute séquelle irréversible (92), (93). La pose d'une prothèse valvulaire se révèle cependant parfois nécessaire en cas d'endocardite sévère (86).

Les durées de traitement des complications sont extrêmement variables (de 2 à plus de 6 semaines), et sont essentiellement fonction de la précocité du diagnostic, de la présence d'une immunodépression, et de la réponse clinique et biologique aux antibiotiques (86).

4. Infection par des bactéries de l'ordre des Rickettsiales

Les Rickettsiales forment un ordre de petites bactéries intracellulaires, souvent très pathogènes pour leurs hôtes, et dont plusieurs espèces sont à ce jour reconnues comme faisant partie des zoonoses émergentes vectorielles à tiques.

L'ordre des Rickettsiales comprend trois familles : les Rickettsiaceae, les Anaplasmataceae, et les Holosporaceae.

Les Rickettsiaceae et les Anaplasmataceae comptent plusieurs espèces pathogènes transmises à l'Homme par les tiques, dont les principales sont *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, *Rickettsia rickettsii*, et *Rickettsia conorii*.

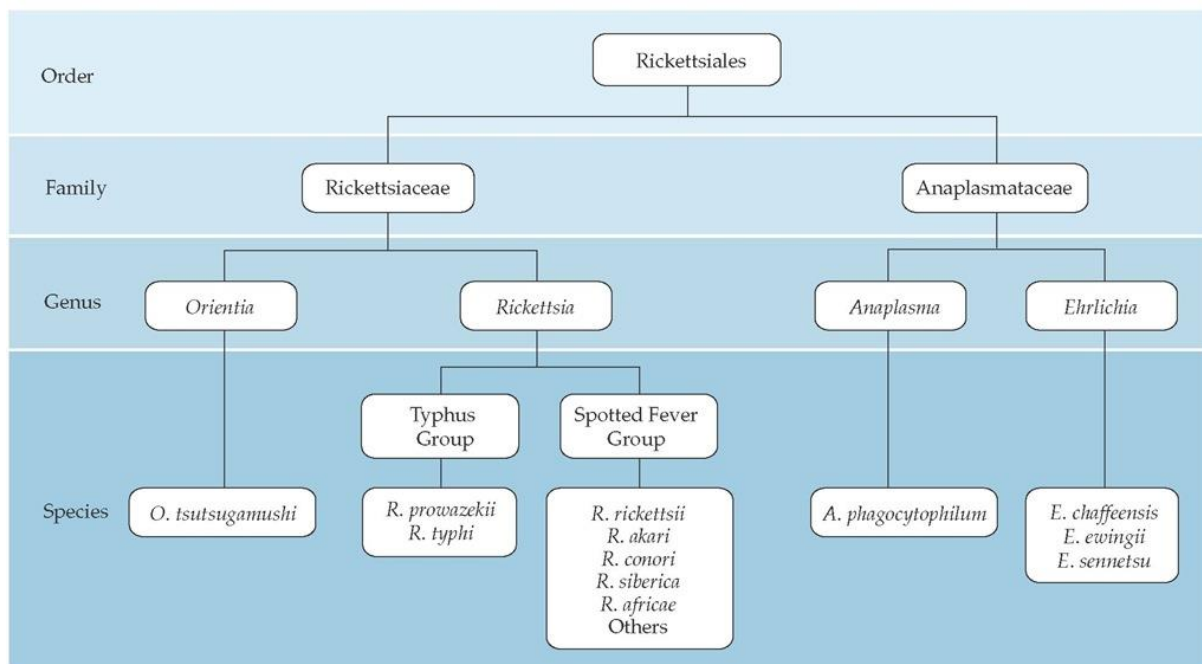


Figure 51 : Ordre des Rickettsiales (95).

4.1. Infections à *Ehrlichia* et *Anaplasma*

Ehrlichia et *Anaplasma*, deux genres très proches appartenant à l'ordre des Rickettsiales et à la famille des Anaplasmataceae, sont des bactéries gram-négatif intracellulaires obligatoires.

Ces deux genres comptent trois espèces pathogènes pour l'Homme :

- ***Ehrlichia chaffeensis*** : agent de l'**ehrlichiose monocytique humaine (EMH)**.
Pathogène intracellulaire obligatoire des monocytes (96), (97).
- ***Ehrlichia ewingii*** : agent de l'**ehrlichiose granulocytaire humaine (EGH)**.
Bactérie présentant les mêmes caractéristiques qu'*Ehrlichia chaffeensis*, hormis le fait qu'elle infecte les granulocytes (polynucléaires neutrophiles) et non les monocytes (96), (97).
- ***Anaplasma phagocytophilum*** : agent de l'**anaplasmose granulocytaire humaine (AGH)**.
Anciennement appelé *Ehrlichia phagocytophila*, ou encore *Ehrlichia equi*, c'est une bactérie intracellulaire obligatoire des granulocytes (polynucléaires neutrophiles) tout comme *E. ewingii* (25).

4.1.1. Epidémiologie

Les populations à risque sont les même que celles de la maladie de Lyme, et les cas recensés sont dans la majorité des personnes de plus de 50 ans.

Les pics saisonniers d'incidence de l'ehrlichiose et de l'anaplasmose sont ceux correspondants à l'activité des tiques, tout particulièrement les mois de juin à août (97), (98).

La transmission de la bactérie chez les tiques s'effectue de manière trans-stadiale, après contamination lors d'un repas sur un hôte infecté. Aucune transmission trans-ovarienne n'a été décrite à ce jour, les œufs étant alors sains (99).

4.1.1.1. Ehrlichiose

Aux Etats-Unis, *Ehrlichia chaffeensis* et *Ehrlichia ewingii* sont transmis par *Amblyomma americanum* (« the lone star tick » en anglais), tique dure de la famille des *Ixodidae*.

D'autres vecteurs tels que *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis* et *Ixodes pacificus* sont également suspectés de transmettre ces deux bactéries aux Etats-Unis (83), (96).

Le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*), ou « white-tailed deer », espèce qui compte une population d'environ 30 millions d'individus, est le réservoir de ces deux bactéries (96), (100), (101).

Les infections à *Ehrlichia chaffeensis* sont plus fréquentes que celles à *Ehrlichia ewingii*.



Figure 52 : Répartition géographique d'*Amblyomma americanum* aux Etats-Unis (102).

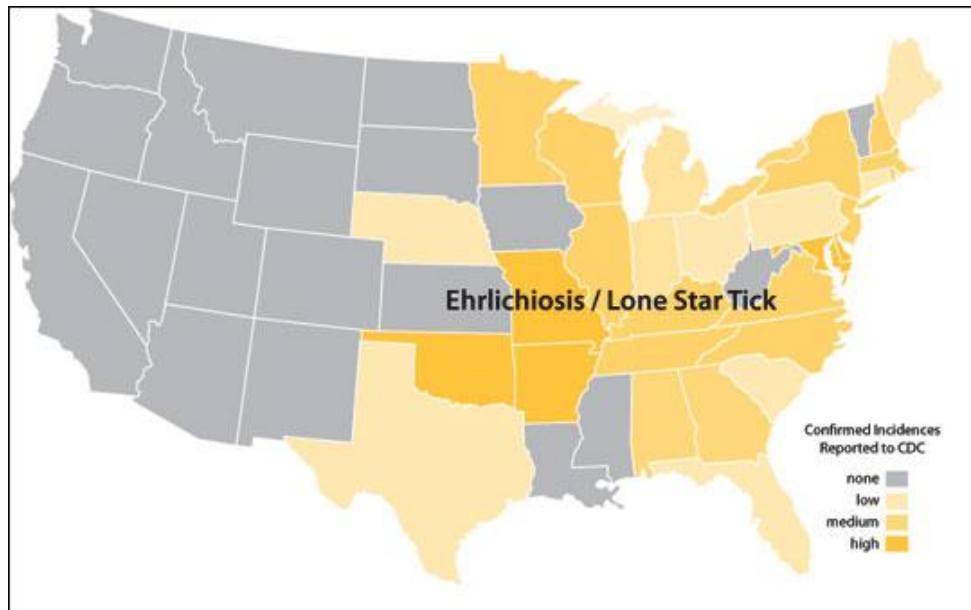


Figure 53 : Ehrlichiose humaine à *Ehrlichia chaffeensis* et *Ehrlichia ewingii* aux Etats-Unis (100).

Les Etats les plus touchés par l'infection sont l'Oklahoma, l'Arkansas et le Missouri, qui rassemblent à eux trois plus de 30% des cas américains (98).

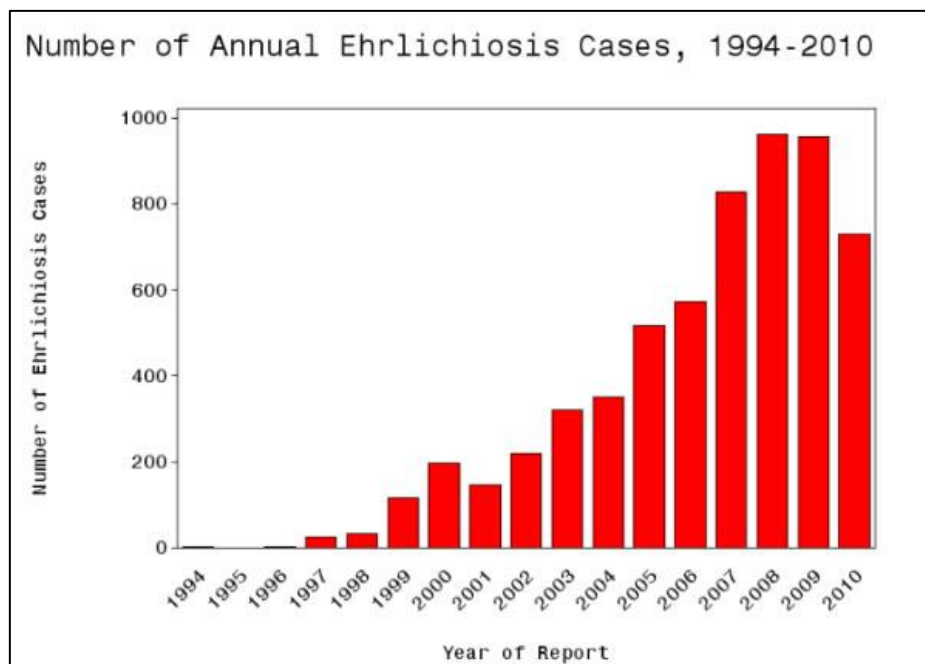


Figure 54 : Nombre de cas annuels déclarés d'ehrlichiose de 1994 à 2010 aux Etats-Unis (98).

D'après les données publiées par le CDC (98), on remarque que le nombre d'infections dues à *Ehrlichia chaffeensis* et *Ehrlichia ewingii* confondues est en augmentation constante depuis le milieu des années 1990 (961 cas rapportés en 2008 aux Etats-Unis, 944 cas en 2009, 740 en 2010), confirmant ainsi son statut de maladie émergente.

L'augmentation du nombre de cas déclarés est due à l'augmentation réelle du nombre d'infections (conséquence directe de l'expansion de la population des tiques) ainsi qu'au meilleur diagnostic effectué depuis la prise de conscience de l'existence de la maladie. Il en est de même pour l'anaplasmose.

Le taux de mortalité de l'ehrlichiose aux Etats-Unis oscille entre 1 et 2%, avec des pics pouvant dépasser 3% selon les années (98).

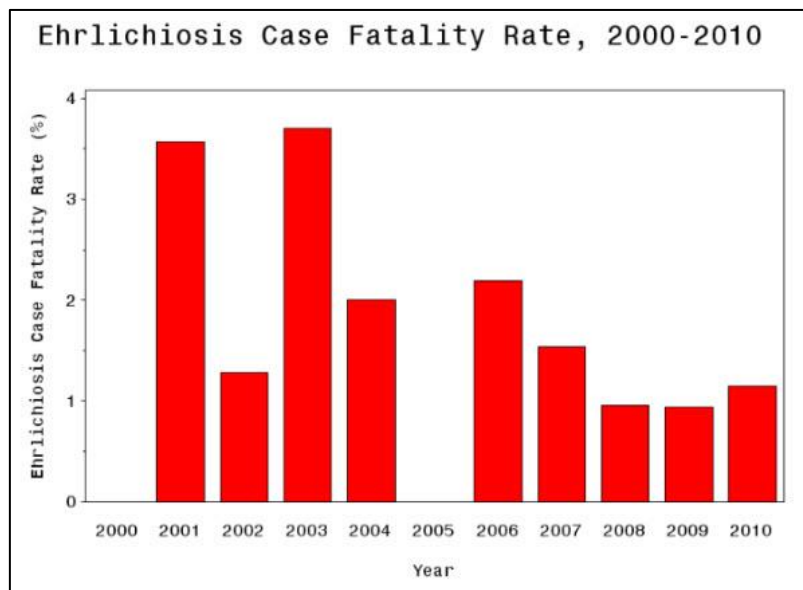


Figure 55 : Taux de mortalité de l'ehrlichiose entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis (98).

En Europe, le vecteur d'*Ehrlichia chaffeensis* et *Ehrlichia ewingii* est le même que celui de la borréliose de Lyme, *Ixodes ricinus* (97). Les petits mammifères tels que le mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*), le mulot à collier roux (*Apodemus flavicollis*), la musaraigne commune (*Sorex araneus*), et plus particulièrement le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*) en sont les réservoirs (97). En plus des Hommes, ces bactéries infectent les moutons, les chèvres, les chiens, ou les chevaux.

La situation est bien moins connue en Europe qu'aux Etats-Unis, faute de données et d'études épidémiologiques suffisantes.

Hormis la voie vectorielle, les dons de sang ou d'organes ainsi que la contamination pendant l'accouchement ou par voie transplacentaire font partie des voies secondaires de transmission (97), (101). Il n'existe aucun test de dépistage pour les dons du sang, et la prévention repose uniquement sur un questionnaire médical déclaratif avant le don, comme pour la babésiose (85). Ceci est valable pour les infections à *Ehrlichia* comme *Anaplasma* (103), (104).

4.1.1.2. Anaplasmose

Aux Etats-Unis, l'anaplasmose fut reconnue comme zoonose émergente vers le milieu des années 1990. Les cas ont commencé à être reportés au CDC à partir de 1999 (105).

Peromyscus leucopus, la souris à pattes blanches, est le principal réservoir de la bactérie (99).

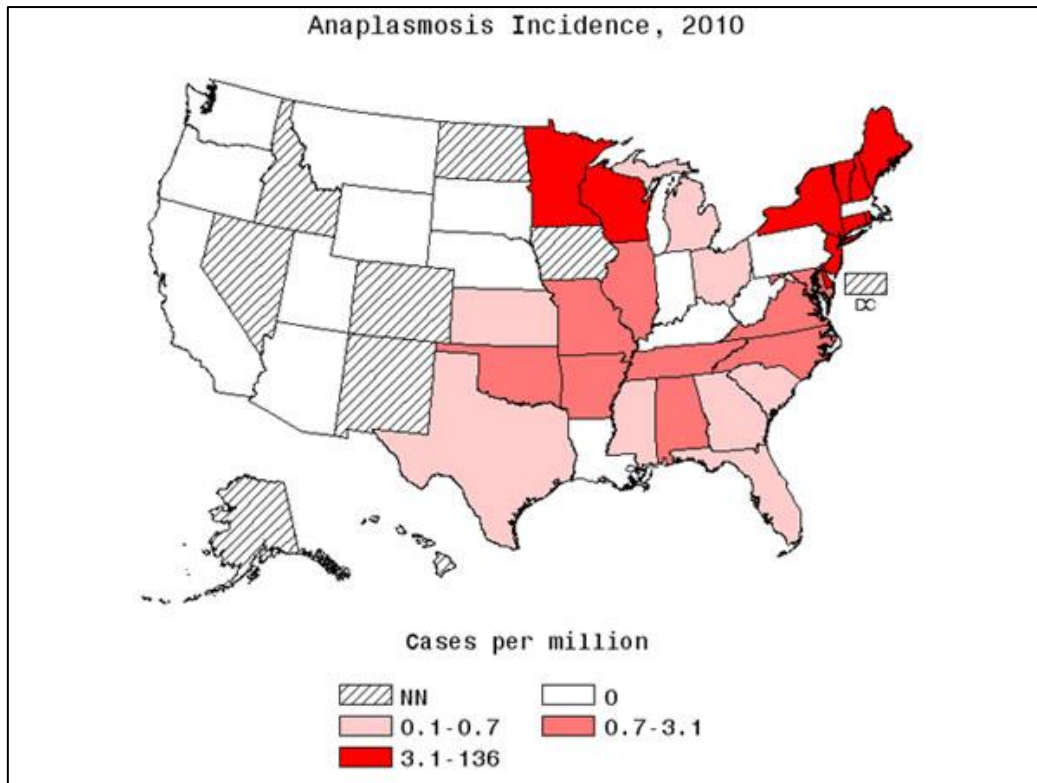


Figure 56 : incidence de l'anaplasmose (cas par million) aux Etats-Unis en 2010 (105).

L'anaplasmose est répandue dans l'est (et principalement le nord-est) des Etats-Unis, correspondant à la distribution de son vecteur *Ixodes scapularis*. 90 % des cas d'anaplasmose sont recensés dans 6 états : l'état de New-York, le New-Jersey, le Connecticut, le Rhode Island, le Minnesota, et le Wisconsin (105).

Quelques cas sporadiques ont été décrits sur la côte Ouest, où *Ixodes pacificus* serait susceptible de transmettre la bactérie (105).



Figure 57 : Répartition géographique d'*Ixodes scapularis* aux Etats-Unis (102).

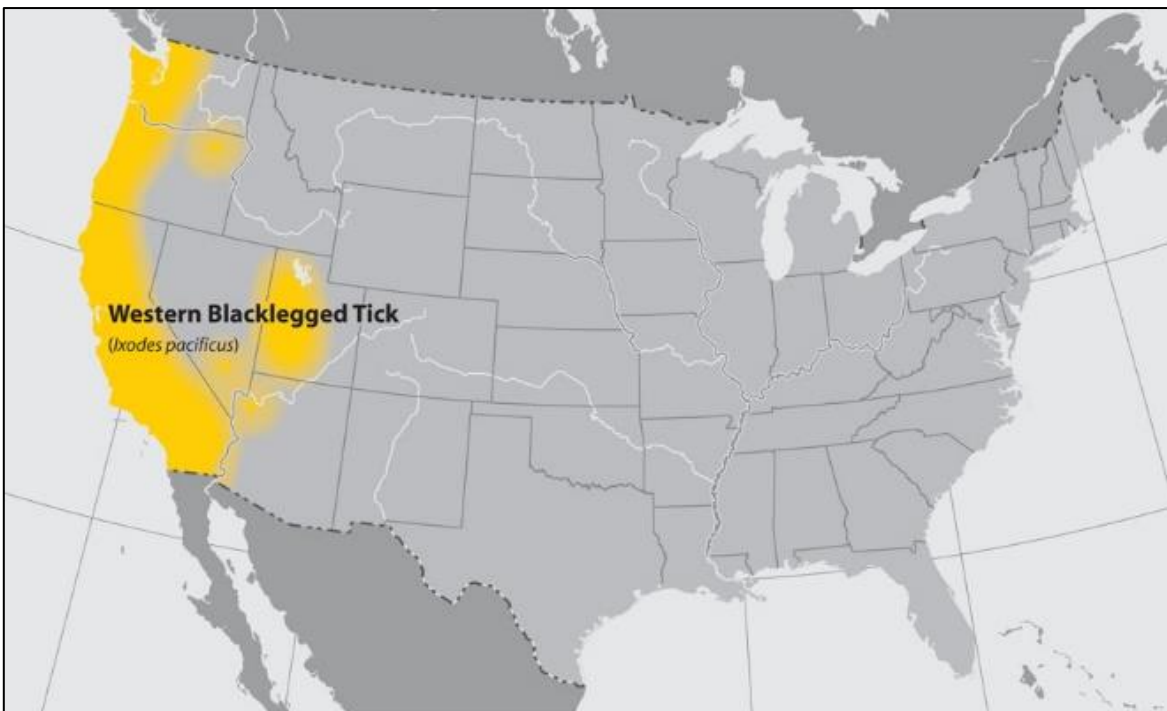


Figure 58 : Répartition géographique d'*Ixodes pacificus* aux Etats-Unis (102).

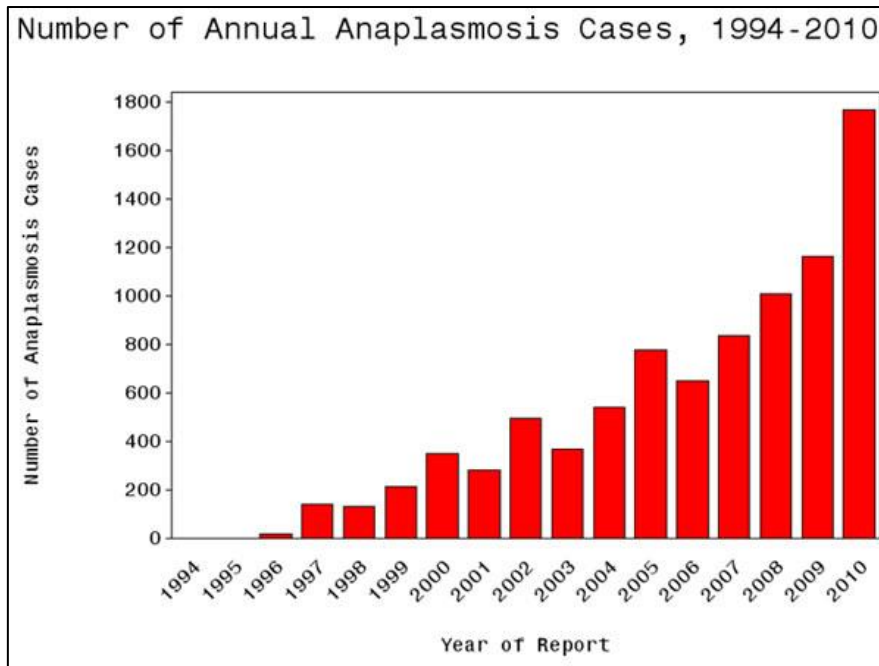


Figure 59 : Nombre de cas annuels déclarés d'anaplasnose de 1994 à 2010 aux Etats-Unis (105).

Tout comme l'éhrlichiose, l'anaplasnose est une zoonose émergente qui a vu son nombre de cas s'accroître continuellement au fil des années. Le nombre de cas rapportés était d'environ 200 à la fin des années 2000, contre plus d'un millier à la fin de la décennie suivante (105).

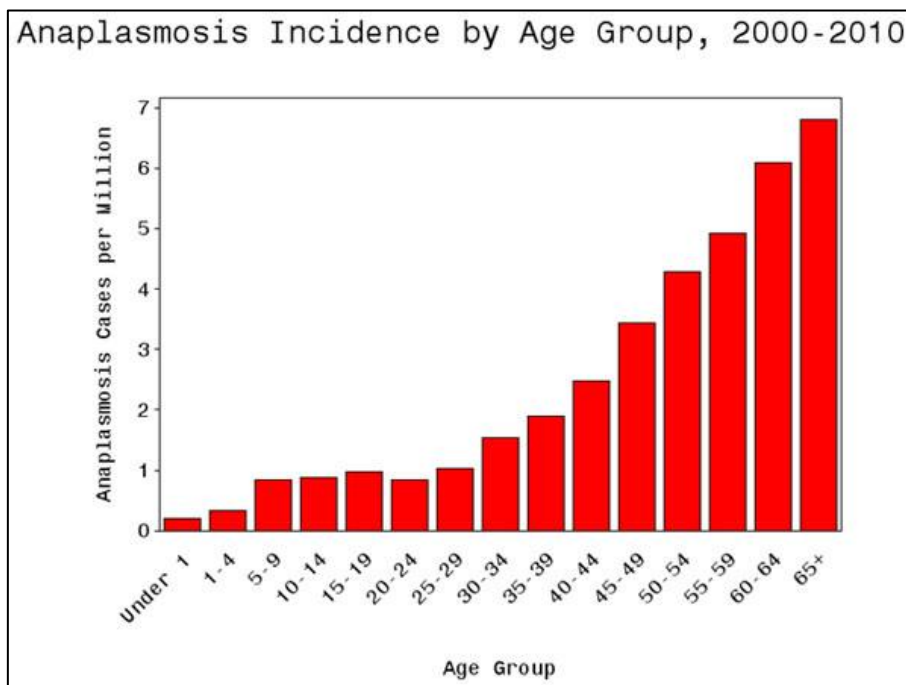


Figure 60 : Incidence de l'anaplasnose par âge aux Etats-Unis de 2000 à 2010 (105).

L'incidence de l'anaplasmose augmente avec l'âge, d'autant plus que la diminution du système immunitaire (immunodépression médicamenteuse, cancer, infection par le VIH...) augmente le risque de développer une forme sévère de la maladie.

Le taux de mortalité de l'anaplasmose est faible, autour de 1% aux Etats-Unis (105).

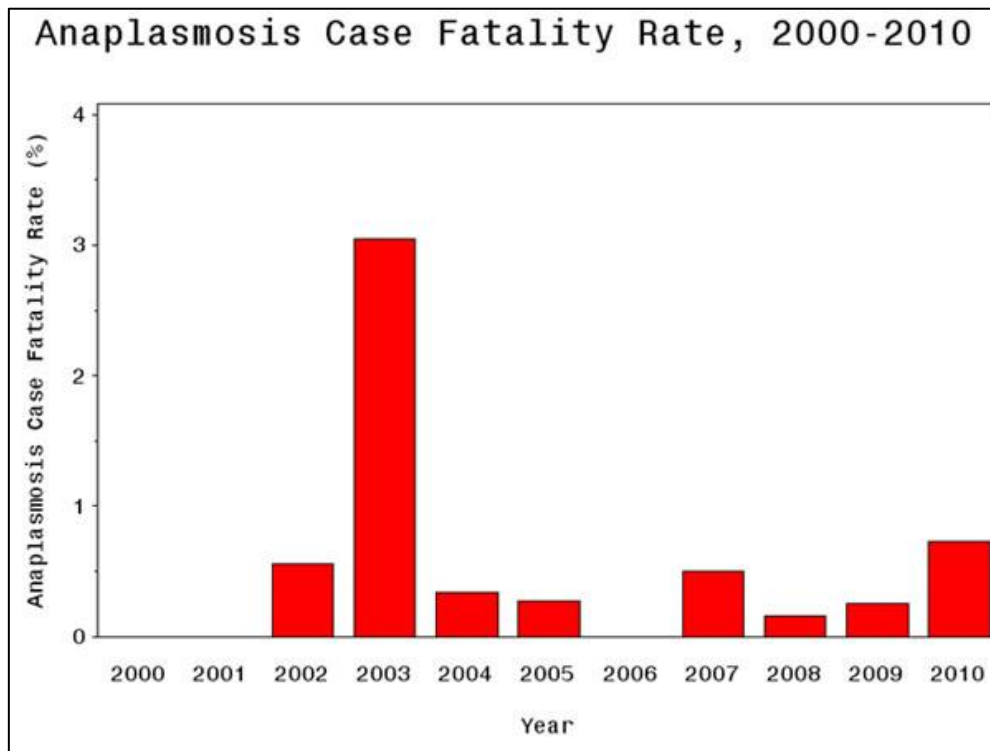


Figure 61 : Taux de mortalité de l'anaplasmose entre 2000 et 2010 aux Etats-Unis (105).

En Europe, *Ixodes ricinus* est le vecteur de l'anaplasmose (99), (103). L'Homme n'est qu'un hôte accidentel de la maladie, comme il l'est également pour la maladie de Lyme, la babésiose, et les ehrlichioses.

En Asie, la bactérie est transmise par *Ixodes persulcatus* (103).

4.1.2. Clinique

Anaplasma phagocytophilum, *Ehrlichia chaffeensis*, et *Ehrlichia ewingii* entraînent des symptômes similaires (97), non spécifiques, avec un tableau de syndrome pseudo-grippal peu sévère (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, arthralgies) (25), (103), (104).

Sont également reportés de manière inconstante : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, conjonctivite, lymphadénopathies, toux, dyspnée, pneumopathie atypique,

hépatomégalie, splénomégalie, ainsi que des rash cutanés essentiellement dans l'EMH (30 à 40% contre 2 à 5 % dans l'EGH aux Etats-Unis (83), (101), très rares dans l'AGH (104)) (97). La période d'incubation est d'une à deux semaines, avec une médiane de 9 jours (96), (103), (104).

Quelques rares cas fatals d'ehrlichiose et d'anaplasiose sont rapportés aux Etats-Unis, où la symptomatologie semble plus sévère qu'en Europe (97). Ces cas se manifestent essentiellement chez des individus immunodéprimés (infection par le VIH, médicaments immunodépresseurs, cancers, personnes âgées...) (96), (97), (101).

Les complications graves de la maladie sont une détresse respiratoire, une CIVD, des infections opportunistes ou nosocomiales (dues à la neutropénie induite par l'infection), une paralysie faciale, des neuropathies périphériques, et une rhabdomyolyse (97). La mortalité est d'environ 1 à 3% pour l'EGH et l'EMH (98), et moins de 1% pour l'AGH (105).

Les symptômes sont habituellement plus sévères dans l'EMH que dans l'EGH, et ce particulièrement en cas d'immunodépression (83).

Au vu de ces symptômes non spécifiques, le diagnostic uniquement clinique de l'anaplasiose et de l'ehrlichiose est impossible. Il doit être complété d'une anamnèse approfondie avec recherche d'un contexte de piqûre de tique ou de situations à risque de piqûre, suivi d'une recherche biologique de la bactérie.

4.1.3. Diagnostic biologique

La réalisation d'un frottis sanguin par coloration au Giemsa avec recherche de morulae (vacuole où se répliquent les bactéries sous forme d'inclusions caractéristiques dans le cytoplasme des leucocytes), est l'examen clé du diagnostic de l'ehrlichiose et de l'anaplasiose (25), (96), (103). Ces inclusions pathognomoniques sont présentes dans environ 50% des cas d'EGH (dans les polynucléaires neutrophiles), 7 à 17% des cas d'EMH (dans les monocytes ou les macrophages), et 20% des cas d'AGH (83), (104).

L'étude du LCR en cas de complications neurologiques montre la présence de morulae dans les leucocytes.



Figure 62 : Inclusions cytoplasmiques caractéristiques (morulae) dans le cytoplasme des leucocytes (83).

Certains laboratoires spécialisés peuvent effectuer une hémoculture, permettant par la suite une meilleure visualisation des bactéries dans les leucocytes (96), (103).

La sérologie par immunofluorescence indirecte est le « gold standard » des examens à réaliser (101), (103). Elle est effectuée afin de déterminer le titre d'anticorps et confirmer le diagnostic (96). La sérologie doit impérativement être réalisée sur deux prélèvements sanguins : un premier prélevé au plus tôt de la maladie (de préférence dès la première semaine d'apparition des symptômes), suivi d'un deuxième 2 à 4 semaines plus tard, dans le but de démontrer une augmentation significative du taux d'anticorps (IgG), au moins quatre fois supérieure au titre initial (101), (104). Les IgG sont plus spécifiques que les IgM dans le cas des ehrlichioses (101), (104). La sérologie reste souvent positive pendant des années après l'infection, même en cas d'antibiothérapie efficace.

L'infection est souvent confirmée par PCR, ce qui permet en outre de différencier les espèces d'*Ehrlichia* en cause, fait impossible sur frottis sanguin ou par sérologie (96). La PCR présente une sensibilité maximale lors de la première semaine de la maladie, diminuant rapidement dès la mise en place du traitement (101), (103), (104).

A l'hémogramme, on détecte dans la majorité des cas une leucopénie associée à une thrombocytopénie voire une anémie modérée, et souvent accompagnée d'une hypertransaminasémie (25), (83), (103).

4.1.4. Traitement

L'antibiothérapie ne doit jamais être retardée dans l'attente des résultats des examens biologiques, notamment chez les patients où il existe une forte suspicion d'AGH, d'EGH ou d'EMH (25), (101). Le traitement est à commencer dès que possible, la doxycycline étant d'autant plus efficace qu'elle est instaurée tôt. Tous les patients symptomatiques doivent être traités (25). Il n'est en revanche pas recommandé de traiter les patients asymptomatiques (25). La réponse aux antibiotiques étant très rapide, la persistance d'une fièvre plus de 48-72 heures après l'instauration de l'antibiothérapie suggère un diagnostic erroné, ou une co-infection (probablement à *Babesia spp*) (25), (104).

Le traitement de choix est la doxycycline, 100mg x 2/j chez l'adulte pendant 7 à 14 jours selon la sévérité (durées supérieures dans les complications graves de la maladie) (83), (96), (101). Chez l'enfant, la dose est de 2,2 mg/kg x 2/j, sans dépasser 100 mg par prise (25), (104). Le CDC et le AAP Committee on Infectious Diseases recommandent l'utilisation de la doxycycline à tout âge, même chez les enfants de moins de 8 ans, du fait de son excellente efficacité dans le traitement de l'ehrlichiose et de l'anaplasmose (25), (101). Dans ce cas, la durée de l'antibiothérapie est réduite à 4 à 5 jours dans le but de limiter les effets secondaires du traitement sur les dents et les phanères des enfants (25).

En cas de contre-indication à la doxycycline, essentiellement lors de la grossesse ou en cas d'allergie, la rifampicine est la seule alternative, bien que son efficacité n'ait été prouvée qu'*in vitro* (96). La dose recommandée est de 300 mg deux fois par jour per os chez l'adulte pendant 7 à 10 jours, et 10 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant (sans dépasser 300 mg par prise) (25). La rifampicine étant moins efficace que la doxycycline, les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après le traitement afin de s'assurer de la résolution complète de l'infection.

4.2. Infections à *Rickettsia*

Les rickettsioses sont des zoonoses mondialement répandues, potentiellement mortelles, d'atteinte souvent sévère.

Les bactéries du genre *Rickettsia* appartiennent à l'ordre des Rickettsiales et à la famille des Rickettsiaceae. Ce sont des coccobacille gram-négatif, intracellulaires obligatoires, transmis par les arthropodes (tiques, poux, puces et autres acariens), responsables de rickettsioses éruptives (106), (107), (108).

Le genre *Rickettsia* est responsable de deux grands groupes de maladies (107), (109) :

- Le groupe du Typhus (« Typhus group ») :
 - *Rickettsia typhi*, responsable du typhus endémique ou typhus murin, transmis par le pou de corps.
 - *Rickettsia prowazekii*, responsable du typhus épidémique, transmis par les puces.
- Le groupe des fièvres boutonneuses (« Spotted fever group ») à tiques, à l'origine d'éruptions fébriles.

Les fièvres boutonneuses à tiques sont transmises par les tiques dures de la famille des *Ixodidae*.

Il existe une vingtaine d'espèces de *Rickettsia* pouvant provoquer une fièvre boutonneuse chez l'Homme (107), (109), les plus connues étant :

- La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses à *Rickettsia rickettsii*, aux Etats-Unis, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud.
- La fièvre boutonneuse méditerranéenne à *Rickettsia conorii*, sévissant dans le sud de l'Europe et l'Afrique.

La triade associant fièvre, céphalées, et éruption cutanée en zone et en période d'endémie doit faire évoquer une fièvre boutonneuse (83).

Tableau 11 : Principales espèces de rickettsies responsables de fièvres boutonneuses dans le monde (107).

Maladie	Agent pathogène	Principaux vecteurs	Aire géographique	Escarre d'inoculation
Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i>	<i>Dermacentor andersoni</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Amérique du Nord, centrale et du Sud	Absence d'escarre
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>R. conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Sud de l'Europe (dont la France), Afrique	Escarre unique (72%)
Fièvre boutonneuse d'Israël	<i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Israël, Portugal, Sicile	Escarre rare (10%).
Fièvre boutonneuse d'Astrakhan	<i>R. conorii</i> subsp. <i>caspia</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Astrakhan, Tchad, Kosovo	Escarre rare (23%).
Typhus à tiques d'Inde	<i>R. conorii</i> subsp. <i>indica</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Inde, Pakistan	Escarre rare
Fièvre à tiques du Queensland	<i>R. australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i> <i>Ixodes tasmani</i>	Australie	Escarre (65%)
Fièvre boutonneuse des îles Flinders	<i>R. honei</i>	<i>Aponomma hydrosauri</i> <i>Amblyomma cajennense</i>	Îles Flinders (Tasmanie), Australie, Thaïlande, États-Unis	Escarre (25%)
Typhus à tiques de Sibérie	<i>R. sibirica</i>	<i>Dermacentor nuttalli</i> <i>Dermacentor marginatus</i>	Russie, Chine, Pakistan	Escarre (77%)
Fièvre boutonneuse orientale ou japonaise	<i>R. japonica</i>	<i>Ixodes ovatus</i> <i>Dermacentor taiwanensis</i>	Japon	Escarre unique (90%)
Fièvre à tiques africaine	<i>R. africae</i>	<i>Amblyomma hebraeum</i> <i>Amblyomma variegatum</i>	Afrique, Antilles, îles de l'océan Indien	Escarre (100%). Escarres multiples (95%)
Lymphangitis associated rickettsiosis [LAR]	<i>R. sibirica</i> subsp. <i>mongolotimonae</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncutum</i>	Mongolie, France, Afrique du sud	Escarre (73%)
TIBOLA : Tick-borne lymphadenopathy	<i>R. slovaca</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	Europe (dont la France),	Escarre rare
Pas de nom spécifique	<i>R. helvetica</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes ovatus</i> <i>Ixodes persulcatus</i> <i>Ixodes monospiuosus</i>	Europe, Japon, Thaïlande	Escarre rare
Pas de nom spécifique	<i>R. parkeri</i>	<i>Amblyomma maculatum</i> <i>Amblyomma americanum</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Amblyomma triste</i>	États-Unis, Amérique du Sud	Escarres multiples

Les tiques sont à la fois vecteur et réservoir des espèces impliquées dans les fièvres boutonneuses, et leur contamination par ces bactéries se fait de manière trans-stadiale et trans-ovarienne (107).

4.2.1. *Rickettsia rickettsii* – Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses

La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (« Rocky Mountain Spotted Fever » en anglais), encore appelée fièvre pourprée du Nouveau Monde, ou fièvre pétéchiale, est la plus sévère des fièvres boutonneuses, pouvant être potentiellement mortelle en l'absence de traitement approprié.

4.2.1.1. Epidémiologie

L'infection est endémique aux Etats-Unis, et sévit également en Amérique Centrale (Mexique) ainsi que dans certains pays de l'Amérique du Sud (Colombie, Brésil).

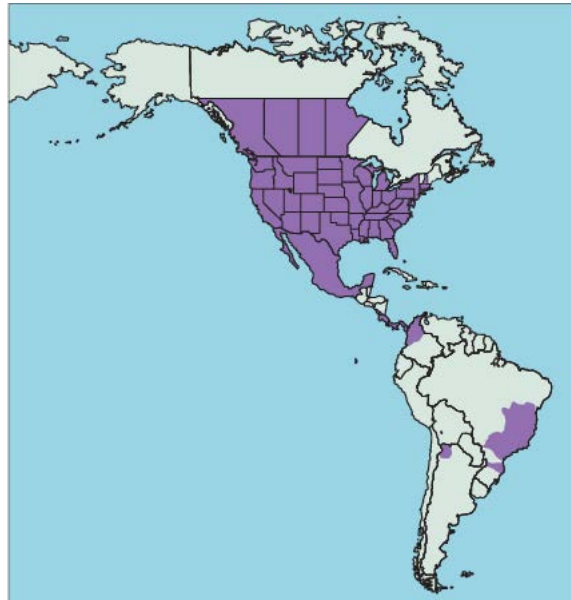


Figure 63 : Distribution géographique approximative de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses sur le continent américain (110).

Aux Etats-Unis, plusieurs vecteurs sont susceptibles de transmettre la bactérie à l'Homme (102), (107) :

- *Dermacentor variabilis* (« American dog tick ») dans le centre et l'est des Etats-Unis.
- *Dermacentor andersoni* (« Rocky Mountain Wood tick ») dans l'ouest américain.
- *Rhipicephalus sanguineus* (« Brown dog tick »), tique cosmopolite, présente sur tout le territoire américain ainsi qu'à la frontière mexicaine.



Figure 64 : Répartition géographique de *Dermacentor variabilis* aux Etats-Unis (102).



Figure 65 : Répartition géographique de *Dermacentor andersoni* aux Etats-Unis (102).



Figure 66 : Répartition géographique de *Rhipicephalus sanguineus* aux Etats-Unis (102).

Amblyomma cajennense est responsable de la transmission de l'infection en Amérique Centrale et en Amérique du Sud (107).



Figure 67 : Répartition d'*Amblyomma cajennense* sur le continent Américain (111).

4.2.1.2. Clinique

L'incubation après la morsure de tique est d'en moyenne de 7 jours (107), allant de 2 à 14 jours (83), (106).

Les premiers symptômes de l'infection sont non spécifiques, avec la survenue d'une fièvre brutale et importante, supérieure à 39°C, (souvent 40-41°C), de frissons, céphalées, myalgies, nausées, vomissements et douleurs abdominales (106), (112). Sont également décrits : vertiges, conjonctivite, photophobie, raideur de la nuque (106).

Une éruption cutanée apparaît en général 2 à 5 jours après le début des symptômes (107), (112). Les lésions sont souvent érythémateuses puis érythémato-papuleuses, évoluant par la suite en lésions pétéchiales diffuses présentes dans 60 à 80% des cas (83), (107).

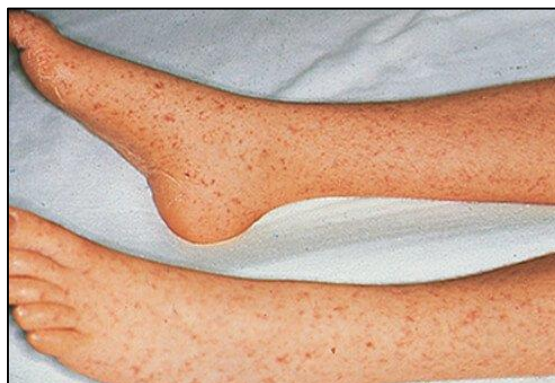


Figure 68 : Rash cutané associé à la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (113).

Contrairement aux autres fièvres boutonneuses, l'escarre d'inoculation présente au niveau de la morsure de tique est absente.

Complications :

La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (FPMR) n'évolue jamais en infection chronique, mais peut vite progresser vers des complications sévères. En l'absence de traitement, l'infection peut conduire à une amputation des membres suite à une nécrose vasculaire, des troubles neurologiques (paralysie, surdité, encéphalopathie, convulsions, coma) en cas d'atteinte cérébrale, ou un syndrome de détresse respiratoire aigu (109), (112), (114). Elle est dans certains cas létale, essentiellement en cas de traitement tardif ou lorsqu'elle touche un groupe à risque.

Les individus présentant une mortalité supérieure sont les enfants de moins de 10 ans, les amérindiens, les immunodéprimés, ainsi que les patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 5 premiers jours à partir de l'apparition des symptômes (112).



Figure 69 : Nécrose digitale en l'absence de traitement de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (112).

4.2.1.3. Diagnostic

La confirmation du diagnostic s'effectue par sérologie (immunofluorescence indirecte). Les résultats de la sérologie peuvent prendre plusieurs semaines avant d'être complets. Toute suspicion de FPMR doit faire l'objet d'un traitement antibiotique, même en l'absence des résultats confirmant le diagnostic.

Les examens sanguins révèlent une thrombocytopénie fréquente, ainsi qu'une hypertransaminasémie.

4.2.1.4. Traitement

La doxycycline est le traitement de choix de l'infection, du fait de sa grande efficacité vis-à-vis des bactéries intracellulaires (elle est le traitement le plus efficace de toutes les infections par des bactéries de l'ordre de Rickettsiales). L'antibiothérapie est la plus efficace lorsqu'elle est commencée dans les 5 jours après l'apparition des symptômes. Le traitement ne doit jamais être retardé, sous risque de voir l'infection se développer vers des complications graves ou mortelles. La dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour, pendant 5 à 7 jours (83).

Le CDC et l'AAP (American Academy of Pediatrics) insistent sur l'importance de traiter les individus de tout âge, y compris les enfants de moins de 8 ans (112). En effet, le bénéfice attendu, à savoir la guérison d'une infection souvent mortelle en l'absence de traitement approprié, surtout chez l'enfant, est grandement supérieur aux effets indésirables potentiels du traitement (coloration permanente des dents et des phanères chez l'enfant de moins de 8 ans). Les autres antibiotiques employés pour le traitement des rickettsioses se sont révélés moins efficaces et associés à une hausse de la mortalité (112). Le CDC et l'IHS (Indian Health Service) ont d'ailleurs mis en évidence lors d'une étude récente (2013) l'absence de coloration des dents ou de fragilisation de l'émail chez les enfants en cas de traitement court (112).

Bien qu'ils ne représentent que 6 % des cas de FPMR, les enfants de moins de 10 ans sont associés à 22 % des cas mortels (112).

4.2.2. *Rickettsia conorii* – fièvre boutonneuse méditerranéenne

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une rickettsiose éruptive due à *Rickettsia conorii* subsp *conorii* et transmise par la tique du chien, *Rhipicephalus sanguineus*, à la fois réservoir et vecteur de la bactérie (107), (115). Les chiens et les rongeurs font également office de réservoir du pathogène (116). L'infection est endémique dans le pourtour méditerranéen : Portugal, Espagne, France, Italie, Grèce, Turquie, et pays du Maghreb (107), (109), (115). On la retrouve également en Europe Centrale ainsi qu'en Afrique subsaharienne.

Il existe d'autres fièvres boutonneuses transmises par *Rhipicephalus sanguineus* dues à *Rickettsia conorii* : la fièvre boutonneuse d'Israël (*Rickettsia conorii israelensis*), la fièvre boutonneuse d'Astrakhan (*Rickettsia conorii caspia*), et le typhus à tiques d'Inde (*Rickettsia conorii indica*) (107).

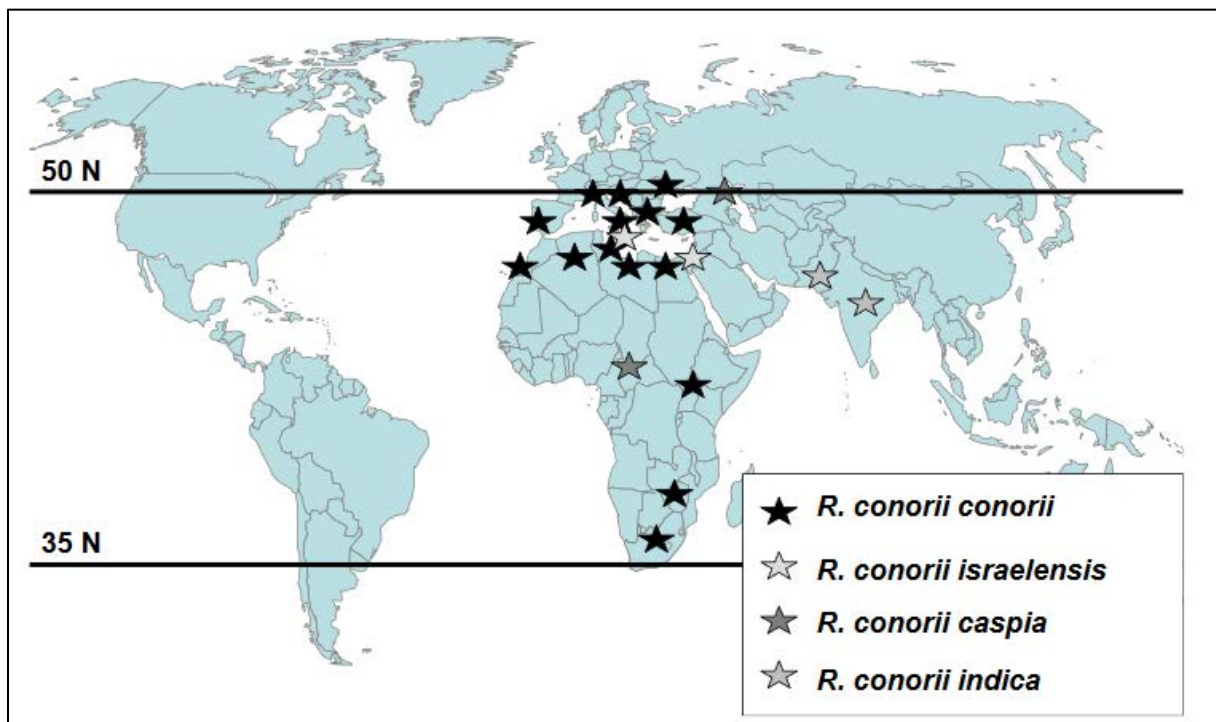


Figure 70 : Distribution géographique des fièvres boutonneuses à *Rickettsia conorii* (115).

Rhipicephalus sanguineus présente une activité saisonnière, maximale en été (juillet, août, septembre) (115). En France, on recense dans le Sud-est 50 cas pour 100.000 habitants par an (109).

L'incubation est de 6 à 7 jours. Le syndrome fébrile est bruyant : une fièvre importante marque le début des symptômes, associée à des céphalées, des myalgies, et l'apparition d'une escarre noire (ou rouge) au point d'inoculation dans 72 % des cas (107), (115).



Figure 71 : Escarre d'inoculation de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Trois jours après le début des symptômes, 97 % des patients déclarent une éruption cutanée maculo-papuleuse, pouvant prendre une forme purpurique dans les formes graves (107), (115).

Les complications comprennent une hépatosplénomégalie, une atteinte neurologique (confusion, convulsions dans les formes sévères), méningée, cardiovasculaire, ou rénale aiguë (107), (109). La mortalité varie de 2 à 5 % (115).

La sérologie par immunofluorescence indirecte (séroconversion, augmentation significative du taux d'anticorps) permet de confirmer le diagnostic, mais un traitement présomptif doit être instauré avant la confirmation biologique dans le but d'éviter l'apparition de complications potentiellement mortelles (109), (115). Pour les formes graves, certains laboratoires spécialisés peuvent effectuer un diagnostic direct à partir d'hémocultures ou d'une biopsie cutanée (109).

Le traitement est le même que celui des autres rickettsioses : doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours (109), (115).

5. Coxiella burnetii – Fièvre Q

La fièvre Q, « Query fever » en anglais, est une infection cosmopolite à *Coxiella burnetii*, pouvant être transmise par les tiques, qui répandent via leurs fèces de grandes quantités de la bactérie, contaminant ainsi Hommes et animaux (117).

Coxiella burnetii, bactérie à développement intracellulaire obligatoire responsable d'une zoonose mondialement répandue (excepté en Nouvelle-Zélande) (117), était initialement classée parmi les rickettsies du fait de nombreuses similitudes, puis fut plus tard exclue de l'ordre des Rickettsiales après étude moléculaire (117).

5.1. Epidémiologie et mode de transmission

Le mode de transmission principal de la bactérie est la voie aérienne, par inhalation de particules infectées de troupeaux de caprins et d'ovins, parfois de bovins. Ces élevages de ruminants constituent le réservoir de *Coxiella burnetii* (118). Le potentiel infectieux de *Coxiella burnetii* est très élevé, avec une dose contaminante de seulement 1 à 10 bactéries (117), (118).

La transmission par piqûre de tique est moindre par rapport à la voie aérienne, mais pas anecdotique (119).

Outre les caprins, les ovins, les bovins, et bien sûr les tiques, la bactérie peut infecter bon nombre d'autres mammifères (chats, chiens, lapins, chevaux, cervidés, renards, rongeurs) (117), ainsi que les oiseaux.

De 2000 à 2012, le nombre annuel de nouveaux cas confirmé par le CNR oscillait entre 135 et 361 selon les années (en moyenne 240), sans distinction des sources de contamination (118). Ces chiffres sont très certainement sous-estimés, la fièvre Q ne faisant pas partie des maladies à déclaration obligatoire en France.

5.2. Clinique

Chez l'animal, l'infection est en général asymptomatique environ 60 % des cas (117). Lorsqu'elle est symptomatique, elle est susceptible d'engendrer des avortements à répétition chez les ovins, les caprins, et les bovins (118).

Essentiellement asymptomatique chez l'Homme, la fièvre Q se manifeste sous sa forme aiguë par un syndrome pseudo grippal (fièvre, frissons, céphalées, myalgies) souvent spontanément résolutif, une pneumopathie atypique, ou une hépatite (119), (120). Plus rarement, une méningite ou une myocardite sont susceptibles d'apparaître lors de la phase aiguë (120).

Lorsque la fièvre Q devient chronique (supérieure à 6 mois), elle risque d'évoluer vers une endocardite infectieuse, principalement lorsqu'il existe une immunodépression ou une pathologie valvulaire sous-jacente (valvulopathie, prothèse valvulaire, anévrisme, prothèse vasculaire) (118), (119), (120). D'autres atteintes plus rares telles qu'une ostéomyélite, une hépatite chronique, une pseudo-tumeur de la rate ou du poumon, une infection du drain ventriculo-péritonéal, une vasculite, ou encore une amyloïdose pulmonaire sont également décrits (117), (119). Contrairement à la fièvre Q aiguë, la forme chronique présente un taux de mortalité élevé du fait de ses complications graves (60 % en l'absence de traitement (117)) (119).

La fièvre Q présente un risque tout particulier chez la femme enceinte, avec des complications obstétricales graves : prématurité, avortement, retard de croissance intra-utérin, hydramnios (118), (120). Aucun cas d'embryopathie, de foetopathie, ou de malformation dues à *Coxiella burnetii* n'a cependant été décrit (118).

5.3. Diagnostic

La sérologie est la méthode de référence du diagnostic. Elle s'effectue par immunofluorescence indirecte sur deux prélèvements : un premier pris de préférence lors de la première semaine de la maladie, et un second prélevé 3 à 6 semaines plus tard (118), (120). Une augmentation du titre d'anticorps au moins 4 fois supérieure au titre initial permet de confirmer le diagnostic (120).

L'intérêt de la PCR est limité aux deux premières semaines de la maladie (118).

5.4. Traitement

L'emploi d'antibiotiques à bonne pénétration cellulaire est essentiel. Sont donc utilisables : la doxycycline, les fluoroquinolones, la rifampicine, et le cotrimoxazole (119).

La fièvre Q aiguë est souvent asymptomatique ou bénigne, et ne nécessite aucun traitement. Elle est dans la plupart des cas spontanément résolutive en deux semaines (118). Lorsqu'un traitement est nécessaire, la doxycycline à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 2 à 3 semaines est efficace (117), (120).

La fièvre Q chronique est traitée par l'association doxycycline (100 mg deux fois par jour) / hydrochloroquine (200 mg trois fois par jour), reconnue plus efficace que la doxycycline seule (118), (119), (120). Le traitement est souvent très long en raison de la nature intracellulaire de la bactérie. Des durées de traitement de plusieurs mois sont alors nécessaires (18 à 24 mois pour les endocardites) (117), (120).

En cas d'infection durant la grossesse, un traitement par cotrimoxazole (sulfaméthoxazole, triméthoprime) 160mg / 800mg deux fois par jour pendant la totalité de la grossesse, à l'exception des deux dernières semaines (risque d'ictère néonatal), est recommandé par le CNR (118), (120).

5.5. Prophylaxie

Le vaccin Q-VAX, commercialisé en Australie, est utilisé pour immuniser les individus à haut risque vis-à-vis de la maladie (119). Il fait l'objet d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en France (118).

6. Francisella tularensis – Tularémie

Francisella tularensis, également appelé Bacille de Francis en l'honneur de la découverte du Dr Francis, est un coccobacille gram-négatif à développement intracellulaire obligatoire, responsable de la tularémie.

La tularémie est une zoonose cosmopolite, sévissant surtout dans l'hémisphère Nord (121).

6.1. Epidémiologie

Il existe 4 sous-espèces de la bactérie (122):

- *tularensis* (type A) en Amérique du Nord.
- *holartica* (type B) dans tout l'hémisphère Nord (quelques cas en Australie).
- *mediasiatica* en Asie centrale.
- *novicida* retrouvée aux Etats-Unis, dans le triangle d'or, et en Australie.

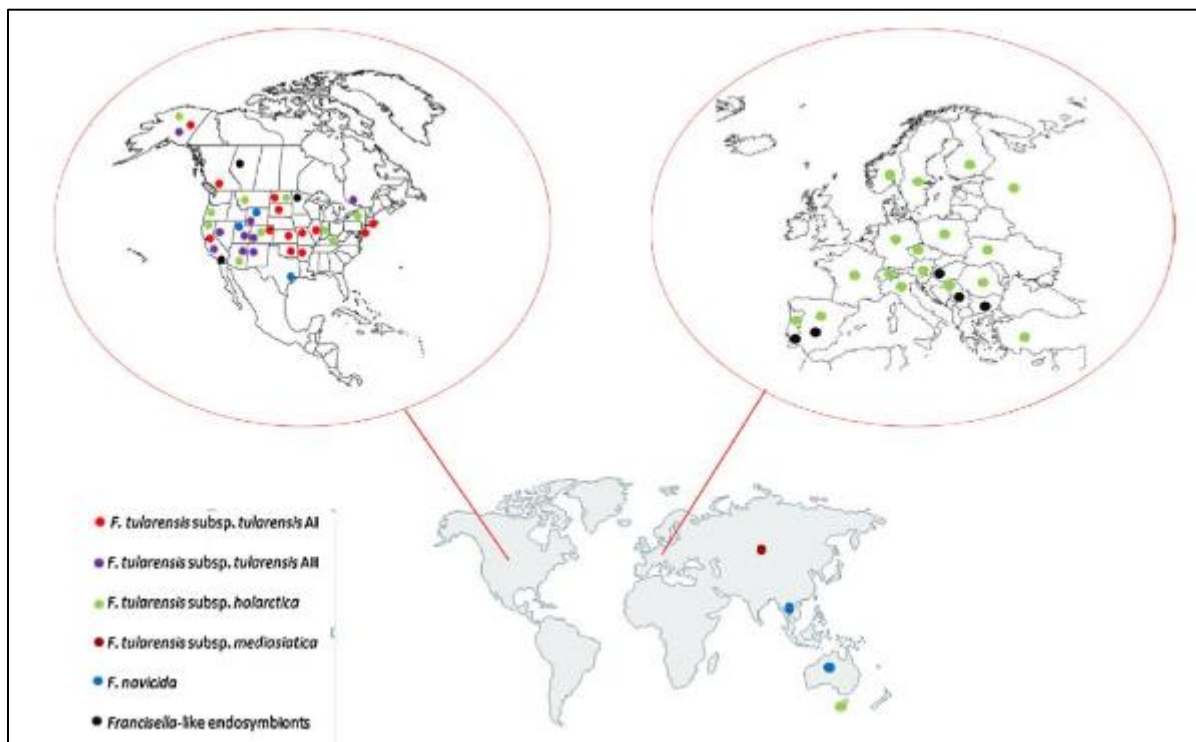


Figure 72 : Distribution géographique de *Francisella* spp dans le monde (122).

En France, seule la sous-espèce *Francisella tularensis* subsp *holartica* a été isolée. La sous-espèce *holartica* est responsable de formes cliniques moins graves que la sous-espèce *tularensis*, la plus virulente, présente en Amérique du Nord (121), (123).

Cette dernière fait l'objet d'une attention particulière aux Etats-Unis, car considérée comme une arme potentielle de bioterrorisme (121), (122).

La tularémie fait ainsi partie des maladies à déclaration obligatoire à l'ARS en France depuis 2002, suite aux attentats du 11 septembre 2001, quant au risque biologique qu'elle représente (123). En dix ans, entre 2002 et 2012, 433 cas de tularémie ont été déclarés en France (123).

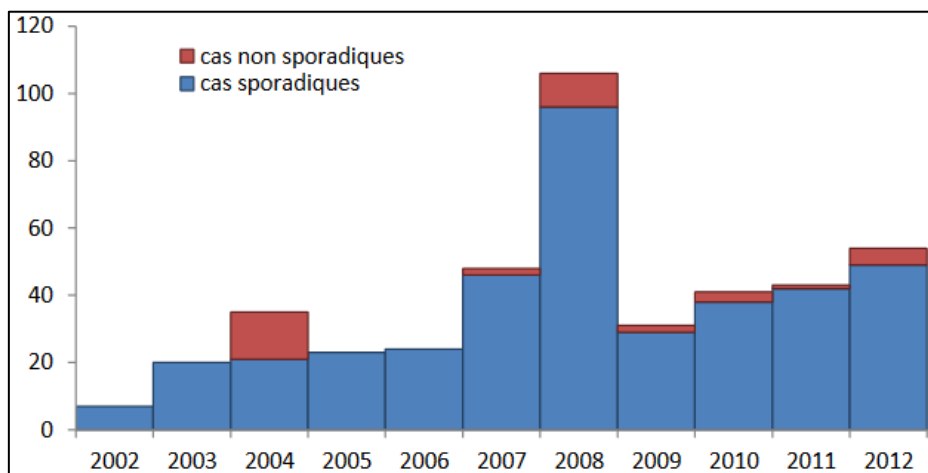


Figure 73 : Nombre de cas de tularémie déclarés en France entre 2002 et 2012 par année de déclaration (123).

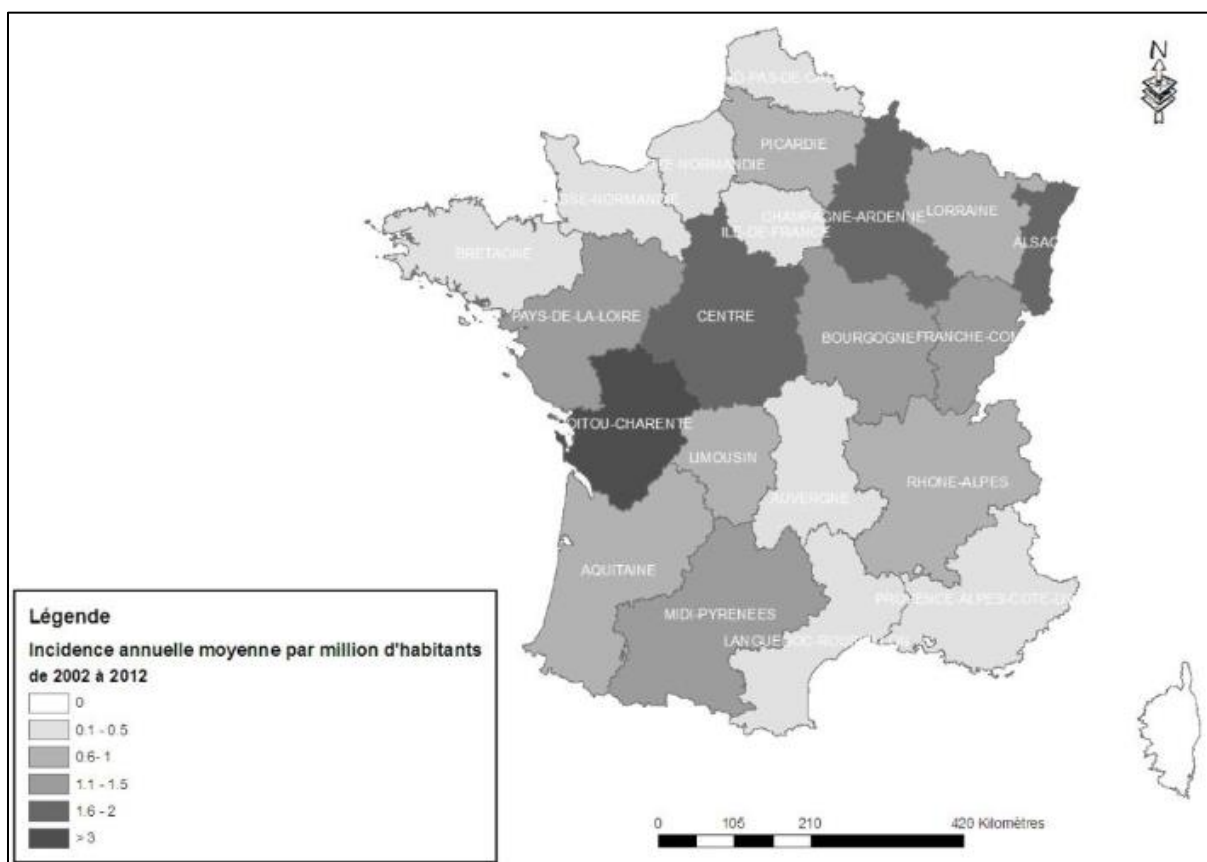


Figure 74 : Incidence des cas de tularémie déclarés par région de résidence en France de 2002 à 2012 (123).

Les régions Poitou-Charentes, Centre, Champagne-Ardenne, et Alsace sont les plus touchées par la tularémie. Aucun cas n'a été déclaré en Corse.

En Europe, la Finlande et la Suède ont les incidences annuelles les plus élevées (123).

Le pouvoir infectieux de *Francisella tularensis* est élevé : moins de 10 bactéries suffisent à provoquer une infection (121), (122). *Francisella tularensis holartica* est en revanche moins virulente, avec un inoculum plus élevé (une centaine de bactéries environ) (122).

De nombreux animaux tels que les rongeurs, les oiseaux, les ruminants, et les arthropodes sont porteurs de la bactérie (123). Les lagomorphes (lièvres, lapins), les rongeurs, et les tiques sont particulièrement impliqués comme réservoir (121), (122).

Francisella tularensis est une bactérie extrêmement contagieuse, très résistante dans le milieu extérieur, pour laquelle plusieurs modes de transmission sont admis (121), (122) :

- Voie cutanée (pénétration de la bactérie à travers la peau saine, une muqueuse, ou une plaie) après contact direct :
 - Manipulation d'un animal contaminé (notamment les lièvres).
 - Contact avec le sol ou des végétaux contaminés.
 - Contact avec du matériel contaminé.
- Voie respiratoire sous forme d'aérosols contaminés, de poussières ou de laines d'animaux contaminées (autopsies, litières...).
- Voie digestive : ingestion d'eau contaminée ou de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite.
- Inoculation par un arthropode : piqûre de tique (dans une moindre mesure : piqûre de moustique ou de puce) (124), (125):
 - *Dermacentor marginatus* et *Dermacentor reticulatus* en Europe.
 - *Dermacentor variabilis* et *Dermacentor andersoni* aux Etats-Unis.
 - *Ixodes ricinus*, *Ixodes dentatus*.
 - *Amblyomma americanum* aux Etats-Unis.
 - *Haemophysalis concinna*.

Il n'existe pas de transmission interhumaine (122).

L'infection à *Francisella tularensis* confère une immunité protectrice contre la bactérie (122).

6.2. Clinique

Les immunodéprimés, les personnes âgées, et les individus atteints de pathologies respiratoires sont plus à risque de développer une forme sévère de la maladie.

La période d'incubation est d'en moyenne de 3 à 5 jours (122). Les symptômes commencent par un syndrome pseudo-grippal associé à des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales).

La clinique dépend ensuite de la porte d'entrée (121), (122) :

- **Voie cutanée :**
 - Forme ulcéro-ganglionnaire : formation d'une ulcération nécrotique au niveau du point d'entrée de la bactérie (manipulation d'un animal contaminé ou piqûre de tique), associée à une adénopathie régionale inflammatoire.
 - Forme ganglionnaire : adénopathie régionale inflammatoire sans ulcération.
 - Forme oculo-ganglionnaire : en cas de projection oculaire, conjonctivite associée à une adénopathie régionale inflammatoire.
- **Voie aérienne :**
 - Forme oropharyngée : pharyngite, angine ulcéreuse, stomatite, adénopathies cervicales et rétropharyngées inflammatoires.
 - Forme pulmonaire : toux sèche, bronchiolite, pleuro-pneumonie, détresse respiratoire.
- **Voie digestive :**
 - Forme oropharyngée.
- **Forme typhoïdique** : forme la plus grave caractérisée par une septicémie, voire un choc septique (122).

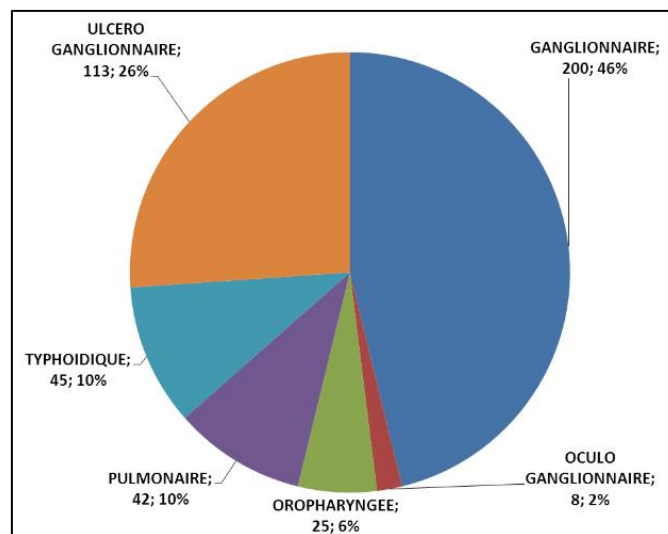


Figure 75 : Distribution des formes cliniques parmi les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012 (123).

La mortalité est supérieure en cas d'infection par la sous-espèce *tularensis* que *holartica* : 30% contre moins de 1% en l'absence de traitement (122). Pour la sous-espèce *tularensis*, la mortalité chute à 7 % en cas de traitement tardif, et à 1 % en cas de traitement précoce (122).

6.3. Diagnostic

Une sérologie par IFI, avec séroconversion (multiplication par 4 du titre d'anticorps sur deux sérums distants de 15 jours) permet d'affirmer le diagnostic (121), (122), (125).

La détection de l'ADN bactérien par PCR et isolement de la bactérie par culture sur milieu spécialisé de Francis ne peuvent se faire qu'en laboratoire spécialisé (121), (122). Biopsies cutanées (ulcération), ponctions ganglionnaires, lavage broncho-alvéolaire, LCR, sang, et prélèvements pharyngés font partie des prélèvements réalisés pour la PCR ou la culture (122), (123).

Le personnel de laboratoire doit impérativement être alerté de la suspicion d'une tularémie, afin de prendre les précautions nécessaires lors de la manipulation des prélèvements biologiques (125).

6.4. Traitement

L'instauration de l'antibiothérapie se doit d'être rapide, avant apparition des adénopathies, afin d'éviter une aggravation des symptômes ou une abcédation des ganglions (121), (122),

Les aminosides (streptomycine, gentamicine) sont les antibiotiques les plus efficaces contre la tularémie. Cependant, en raison de leur toxicité (ototoxicité et néphrotoxicité), ils sont en pratique assez peu utilisés, sauf en cas d'atteintes sévères (121), (122).

La doxycycline et les fluoroquinolones sont efficaces contre *Francisella tularensis*, mais sont néanmoins associées à des taux plus élevés d'échec et de rechute à l'arrêt du traitement que les aminosides (121), (122). Ils sont utiles pour les atteintes modérées (125).

7. Fièvres récurrentes à tiques

Les fièvres récurrentes à tiques, dues à des bactéries du genre *Borrelia*, sont des zoonoses sporadiques mondialement répandues (sauf en Australie), transmises par les tiques molles du genre *Ornithodoros*. Ces tiques vivent dans des terriers de rongeurs (tiques nidicoles) ou dans les habitations (tiques domestiques).

7.1. Epidémiologie

Chaque fièvre récurrente a une localisation géographique limitée correspondant à la répartition de la tique vectrice (126). Ces borrélioses sont des infections régionales.

	ESPÈCE	RÉSERVOIR	VECTEUR	MODE DE CONTAMINATION	GÉOGRAPHIE	MODALITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES
Fièvre récurrente cosmopolite à poux						
	<i>Borrelia recurrentis</i>	Homme	Pou (<i>Pediculus humanus</i>)	Écrasement	Potentiellement cosmopolite Quasi exclusivement Éthiopie, Soudan, Érythrée actuellement	Épidémique
Fièvres récurrentes régionales à tiques						
hispano-marocaine	<i>B. hispanica</i>	Rongeurs sauvages, porc, chien, chat	<i>Ornithodoros erraticus</i>	Piqûre*	Espagne, Portugal Afrique du Nord Grèce	Sporadique
moyen-orientale	<i>B. persica</i>	Rongeurs sauvages	<i>O. tholozani</i>	Piqûre	Iran, Irak, Proche-Orient Inde, Chine	Sporadique
caucasienne	<i>B. caucasica</i>	Rongeurs	<i>O. verrucosus</i>	Piqûre	Caucase (jusqu'à l'Irak)	Sporadique
d'Afrique noire	<i>B. duttoni</i>	Homme, rongeurs sauvages	<i>O. moubata</i>	Piqûre	Afrique centrale, Est, Sud, Togo Madagascar	Sporadique
de Dakar	<i>B. crocidurae</i>	Homme, rongeurs sauvages	<i>O. erraticus sonrai</i>	Piqûre	Afrique Ouest (Dakar)	Sporadique
d'Afrique du Nord	<i>B. merionesi</i> , <i>B. microti</i> , <i>B. dipodilli</i>	Rongeurs	<i>O. erraticus</i>	Piqûre	Maroc, Libye, Égypte, Kenya, Moyen-Orient	Sporadique
d'Amérique du Nord	<i>B. turicatae</i>	Rongeurs (écureuil)	<i>O. turicata</i>	Piqûre	États-Unis d'Amérique (Sud-Ouest)	Sporadique
	<i>B. parkeri</i>	Rongeurs	<i>O. parkeri</i>	Piqûre	États-Unis d'Amérique (Ouest)	Sporadique
	<i>B. hermsii</i>	Rongeurs	<i>O. hermsii</i>	Piqûre	États-Unis d'Amérique (Ouest)	Sporadique
d'Amérique latine	<i>B. venezuelensis</i>	Homme, rongeurs	<i>O. venezuelensis</i>	Piqûre	Amérique latine	Sporadique
	<i>B. mazottii</i>	Rongeurs sauvages	<i>O. talaje</i>	Piqûre	Amérique latine	Sporadique

Figure 76 : Principales fièvres récurrentes humaines (127).

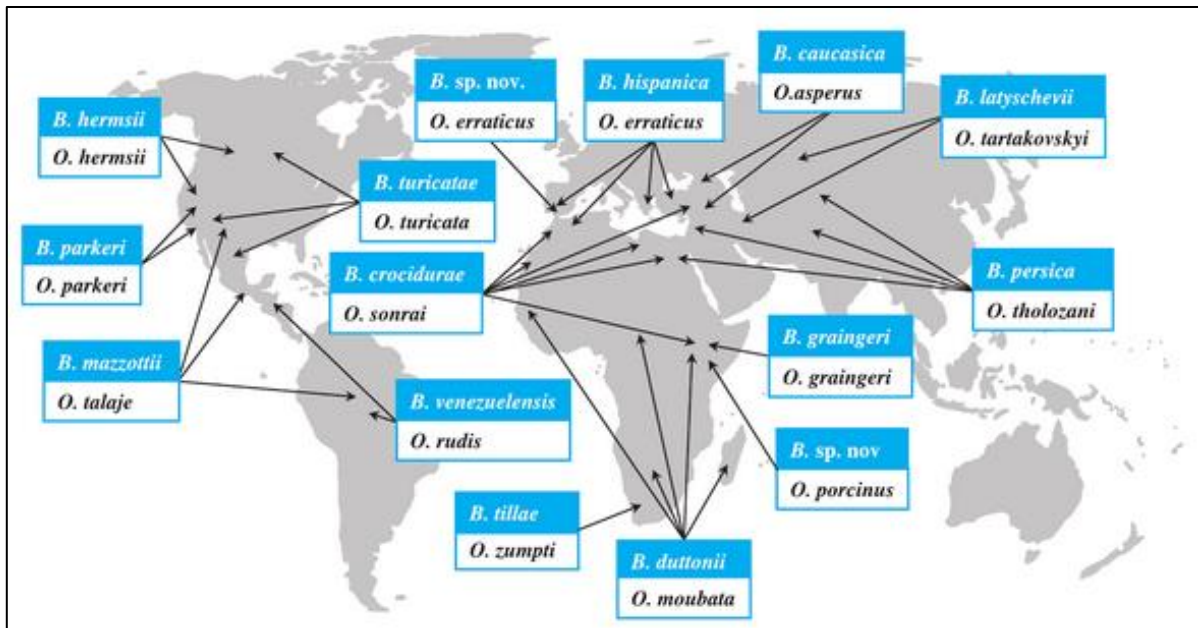


Figure 77 : Répartition géographique des fièvres récurrentes à tiques (127).

Le séquençage moléculaire a permis de différencier les *Borrelia* du complexe *B. burgdorferi*, transmises par les tiques dures du genre *Ixodes*, responsables de la maladie de Lyme, des autres *Borrelia* transmises par les tiques molles du genre *Ornithodoros*, responsables des fièvres récurrentes.

On distingue de plus les fièvres récurrentes à tiques de la fièvre récurrente à poux cosmopolite (« epidemic relapsing fever »), transmise par le pou de corps humain *Pediculus humanus* et due à *Borrelia recurrentis* (126), (127).

7.2. Clinique

La clinique est caractérisée par des épisodes fébriles récurrents. Les symptômes sont globalement identiques d'une borréliose à l'autre, et seule leur sévérité diffère selon les espèces (126).

Après une incubation silencieuse de 2 à 14 jours (127), on retrouve de manière systématique un syndrome pseudo-grippal avec fièvre élevée (> 40°C), frissons, céphalées intenses, myalgies, associé à des douleurs abdominales, nausées, vomissements, et une fatigue intense (126), (127), (128). Un rash maculo-papuleux ou pétéchial et une hépatosplénomégalie sont parfois présents.

S'en suit alors une période d'apyrexie pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines, suivie de plusieurs récurrences d'épisodes fébriles en l'absence de traitement.

Non traitées, les fièvres récurrentes entraînent de nombreuses complications (126), (127) :

- **Hémorragiques** : pétéchies, épistaxis, hémorragie méningée, hémorragie rétinienne.
- **Hépatiques** : élévation des transaminases, ictère, insuffisance hépatique parfois mortelle.
- **Neurologiques** : méningite lymphocytaire, méningo-encéphalite, encéphalite, myélite, hémiparésie, paralysie des nerfs crâniens.
- **Psychiatriques** : agitation, hallucinations, dépression.
- **Pulmonaires** : toux, pneumonie, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- **Rénaux** : insuffisance rénale.
- **Cardiovasculaires** : troubles de la conduction, myocardite, collapsus cardiovasculaire (principale cause de décès).
- **Oculaires** : uvéite, iridocyclite, hémorragie rétinienne, choroïdite, névrite rétrobulbaire.
- **Obstétricales** : chez la femme enceinte : avortement, accouchement prématuré, infection congénitale du nouveau-né, complications maternelles.

Le taux de mortalité des fièvres récurrentes varie entre 2 et 5 %, essentiellement chez les femmes enceintes (126).

7.3. Diagnostic

Devant ces symptômes non spécifiques, le diagnostic de fièvre récurrente doit être évoqué en cas de fièvre en zone d'endémie ou en retour de zone d'endémie. Elles sont facilement confondues avec le paludisme dans les zones d'endémie palustre.

Le prélèvement de sang lors des épisodes fébriles permet l'observation des borrelies au microscope à fond noir, ou sur frottis sanguin après coloration au MGG. Cet examen reste toutefois peu sensible à cause de la faible charge en bactéries (126), (127). La PCR est plus sensible et permet l'identification des espèces (126). La sérologie est peu spécifique et la culture très longue (126).

L'hémogramme révèle une anémie, une thrombopénie fréquente, et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (lors des récurrences fiévreuses) ou à monocytes (en phase d'apyrexie) (127).

7.4. Traitement

Les antibiotiques sont administrés en dose unique. Une prise unique de doxycycline 200 mg suffit en général à traiter l'infection (126), (127). En cas de récurrence, le traitement est conduit pendant 5 à 10 jours (127).

Chez la femme enceinte et les enfants de moins de 8 ans, pour qui la doxycycline est contre-indiquée, on préfère l'utilisation de l'érythromycine (500 mg ou 12.5 mg/kg chez l'enfant quatre fois par jour) pendant 7 à 10 jours (127), (128).

Seules les formes neurologiques requièrent un traitement prolongé, le traitement minime étant souvent associé à des rechutes. La ceftriaxone IV (2g une fois par jour) est dans ce cas administrée pendant 14 jours (127), (128).

8. Arboviroses

Le groupe des arbovirus (de l'anglais « arthropode borne virus ») regroupe plus de 500 virus, transmis par un arthropode, essentiellement un moustique, parfois une tique. 110 virus environ sont pathogènes pour l'Homme, et sont responsables de zoonoses essentiellement tropicales (129).

Les arbovirus appartiennent à cinq familles de virus différentes, dont voici les infections les plus connues (129), (130) :

- **Flaviviridae** :
 - Genre *Flavivirus* :
 - Transmission par les moustiques : fièvre jaune, dengue, Zika, West-Nile, encéphalite japonaise, encéphalite de Saint-Louis...
 - Transmission par les tiques : encéphalite européenne à tiques, encéphalomyélite de Powassan (aux Etats-Unis et au Canada), fièvre de Kyasanur (Inde), fièvre hémorragique d'Omsk (Sibérie), louping-ill (Royaume-Uni)...
- **Togaviridae** :
 - Genre *Alphavirus* :
 - Transmission par les moustiques : Chikungunya, encéphalites équine américaines, virus O'nyong-nyong, virus Sindbis, fièvre de Mayaro, virus de la Ross River...
- **Bunyaviridae** :
 - Genre *Bunyavirus* :
 - Transmission par les moustiques : virus Bunyamwera, virus Oropouche...
 - Genre *Phlebovirus* :
 - Transmission par les moustiques : fièvre de la vallée du Rift...
 - Genre *Nairovirus* :
 - Transmission par les tiques : fièvre de Crimée-Congo, virus Erve...
- **Reoviridae** :
 - Genre Coltivirus :
 - Transmission par les tiques : fièvre à tiques du Colorado, virus Eyach...
- **Rhabdoviridae**

Il existe une dizaine d'arboviroses transmises par les tiques, la plus connue dans nos régions étant l'encéphalite à tique européenne.

Les arbovirus ont un tropisme particulier qui explique les symptômes qu'ils entraînent. Ils sont responsables de trois grands tableaux cliniques :

- **Les formes aiguës fébriles (dengue-like)** : dengue, Chikungunya, Zika, O'nyong-nyong, West Nile, Ross River, Sindbis, vallée du Rift, Bunyamwera ...
Les principaux symptômes sont un syndrome pseudo-grippal (avec myalgies et arthralgies, céphalées), associé à des signes digestifs et une éruption cutanée maculopapuleuse (130).
- **Les formes encéphalitiques** : encéphalite à tique européenne, encéphalite japonaise, encéphalites américaines équines, West-Nile, encéphalomyélite de Powassan ...
L'infection va d'un syndrome méningé léger à une méningo-encéphalo-myélite (130).
- **Les formes hémorragiques** : fièvre jaune, dengue, fièvre de Crimée-Congo, vallée du Rift...
Les symptômes vont d'une hémorragie légère (gingivorragie, épistaxis, pétéchies) à des hémorragies massives avec choc (130).

Le diagnostic des arboviroses est essentiellement réalisé par sérologie ou PCR (130).

Quelques rares laboratoires de référence spécialisés sont en capacité de réaliser un isolement du virus, par inoculation intracérébrale chez un souriceau nouveau-né ou par culture sur cellules avec recherche d'effet cyto-pathogène (130). Bien que cette technique soit la plus précise, elle n'est jamais effectuée en routine.

Les arboviroses ne disposent d'aucun traitement spécifique. Seul un traitement symptomatique avec repos et utilisation d'antipyrétiques est possible (130).

L'aspirine et les autres AINS sont contre-indiqués dans les arboviroses en raison du risque hémorragique éventuel.

8.1. TBEV – Encéphalite à tiques

Le virus de l'encéphalite à tique européenne (« Tick-borne encephalitis virus » ou TBEV) est transmis par *Ixodes ricinus* en Europe et en Asie occidentale, et par *Ixodes persulcatus* en Asie (116). Elle est à ce jour la plus importante des arboviroses européennes. La France est relativement peu touchée, hormis à l'Est et particulièrement en Alsace.



Figure 78 : L'encéphalite à tiques en Europe (131).

Un syndrome grippal est suivi dans les cas non spontanément résolutifs d'une atteinte du système nerveux central (méningite, encéphalite, paralysie des nerfs crâniens) avec un risque de séquelles permanentes. Le traitement est uniquement symptomatique.

Un vaccin inactivé est disponible en France pour les résidents ou les voyageurs séjournant en plein air en zones d'endémies (campeurs, randonneurs...) et les professionnels des zones rurales de ces zones d'endémie (garde-chasses, bûcherons, forestiers, agriculteurs...) (27). Ce vaccin (ENCEPUR chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, et TICOVAC chez l'enfant à partir de 1 an) confère une immunité pendant 3 ans chez 98% des sujets après 3 injections (27). Un rappel est à effectuer au bout de 3 ans (27).

8.2. VFHCC – Fièvre de Crimée-Congo

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo est une zoonose transmise par des tiques du genre *Hyalomma* en Europe du Sud-Est, en Afrique, et au Moyen-Orient en Asie (116), (129).

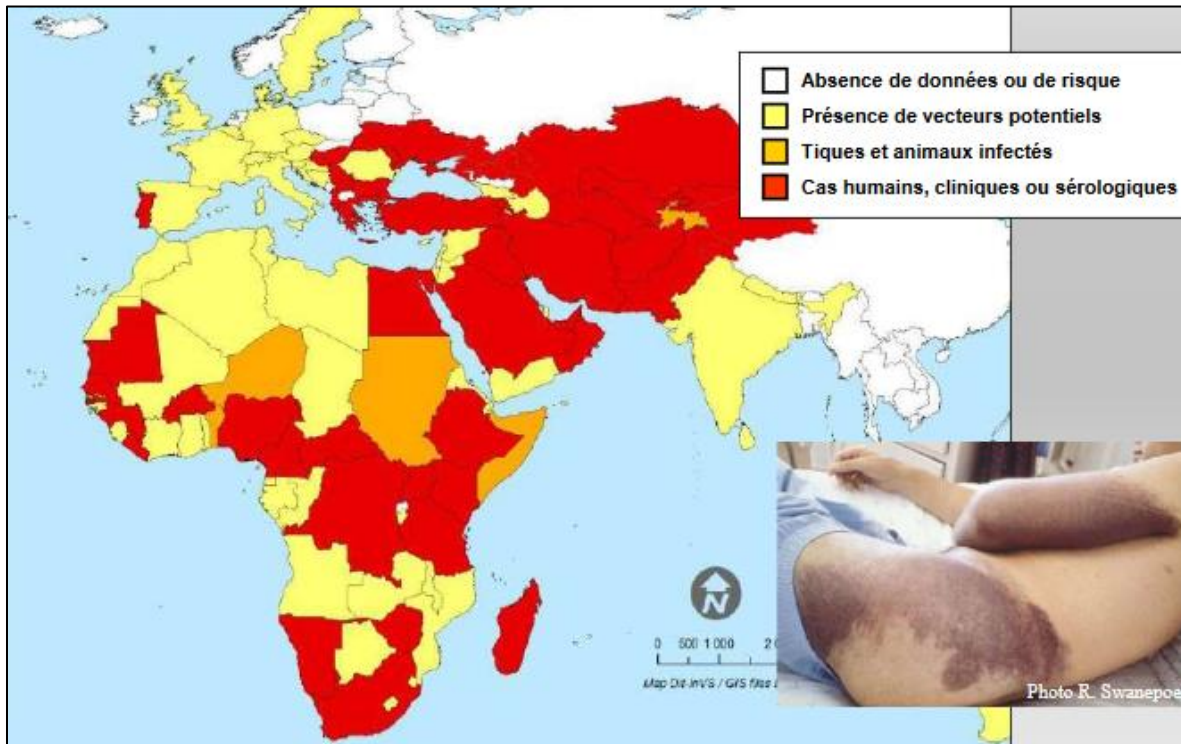


Figure 79 : Distribution de la fièvre de Crimée-Congo (131).

Le VFHCC (virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo) est responsable d'une infection souvent grave, et est classé par le CDC dans la catégorie C des agents du bioterrorisme (129).

Quelques jours après la survenue d'un syndrome pseudo-grippal apparaissent des hémorragies (éruption pétéchiale, ecchymoses, hémorragie digestive...), une insuffisance pulmonaire, hépatique, et/ou rénale, voire un coma. La mortalité est d'environ 30% (129).

Il n'existe aucun traitement spécifique, ni de vaccin.

Partie III : Elaboration d'un site internet sur les maladies vectorielles à tiques

1. Objectif du projet

Le travail réalisé dans la partie précédente a permis de présenter les principales maladies transmises par les tiques, avec leurs données épidémiologiques, les symptômes cliniques qu'elles engendrent, les modalités de diagnostic, ainsi que leurs traitements. Ces données scientifiques vont ainsi permettre d'alimenter un site internet d'information sur les maladies vectorielles à tiques à destination du grand public et des professionnels de santé.

Le développement de ce site internet est réalisé en collaboration avec les étudiants en Licence Professionnelle « Communication Publique et Outils Numériques » de l'IUT Charlemagne à Nancy.

L'objectif de ce projet est de tutorer la réalisation du site internet par ces étudiants, qui s'occuperont de l'aspect numérique et de la communication autour du site, tandis que les données scientifiques transcrites sur le site proviendront de cette thèse ainsi que d'autres thèses en cours ou à venir sur les maladies vectorielles à tiques.

Grâce à l'aide des étudiants de l'IUT, nous pourrons ainsi mettre en place un site internet validé par l'Université de Lorraine, constitué de données scientifiques vérifiées (SPILF, Ministère de la santé, ECDC, CNR...), pour permettre l'amélioration de la connaissance du grand public et des professionnels de santé sur ces nombreuses zoonoses émergentes.

Ce site internet, alimenté et actualisé pendant les années à suivre de manière régulière au fil des recommandations en vigueur par des étudiants en pharmacie, professionnels de la santé et du médicament, fera ainsi partie des éléments clés de communication sur les maladies transmises par les tiques.

2. Modalités de la réalisation du projet

Ce projet tutoré va s'étendre sur toute l'année scolaire 2017-2018 pour les étudiants en Licence Professionnelle « Communication Publique et Outils Numériques » (CPON) de l'IUT Charlemagne. Les étudiants seront encadrés par Monsieur Thierry JEANDEL, informaticien de formation, enseignant à l'IUT Charlemagne, et responsable de la licence CPON, Monsieur Julien MARCHAL, travaillant à l'Université de Lorraine au sein de la direction du numérique en tant qu'adjoint au sous-directeur en charge de l'infrastructure, et Madame BANAS, maître de conférence en parasitologie à la faculté de pharmacie de Nancy.

Nous avons effectué une première réunion le 18 septembre 2017 avec les étudiants de l'IUT, afin de leur expliquer le projet ainsi que les modalités de sa réalisation.

Les étudiants sont répartis en 5 groupes de 4 à 5 personnes, chaque groupe devant réaliser une maquette graphique du site internet. De septembre à décembre 2017, plusieurs réunions seront programmées afin d'évaluer les maquettes graphiques proposées par chaque groupe, et de pouvoir y effectuer des corrections. En parallèle de la réalisation de la maquette, les étudiants devront également prévoir au plan de communication autour du futur site internet, afin de le faire connaître du public (via les réseaux sociaux, des flyers...).

En février 2018, chaque groupe de travail présentera un rapport de leur maquette graphique et de leur plan de communication. La maquette graphique la plus aboutie sera alors sélectionnée, et un étudiant retenu afin d'élaborer le site définitif. Le projet final comprenant le site internet et le plan de communication devra être achevé pour fin juin 2018.

3. Données scientifiques du site internet

Les étudiants de l'IUT publieront sur le site internet des données scientifiques extraites de sources contrôlées. Toutes les informations scientifiques seront fournies aux étudiants par Mme BANAS, moi-même, et les étudiants travaillant avec Madame BANAS sur une thèse concernant la maladie de Lyme ou ses co-infections.

Le site internet n'a pas vocation à être source de débat ou de controverse concernant le diagnostic ou le traitement de la maladie de Lyme. Les informations qui y seront relayées proviendront des dernières recommandations communiquées par le HCSP, la SPILF, le CNR, ou encore l'ECDC, etc. Ce site internet sera donc un outil clé d'information du grand public et des professionnels de santé, puisqu'il pourra être mis à jour dès la parution de nouvelles informations primordiales relatives aux maladies vectorielles à tiques.

CONCLUSION

La maladie de Lyme continue de sévir de manière grandissante dans tous les pays à travers le monde, et représente un réel fléau en matière de santé publique. La connaissance précise de la borréliose de Lyme et de ses co-infections doit permettre d'aider les praticiens à diagnostiquer et traiter leurs patients, qui se trouvent souvent dans un état d'errance thérapeutique pouvant les conduire à une souffrance psychologique et un isolement social sévère.

Les recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des maladies vectorielles à tiques étant en pleine évolution, la mise en place d'un site internet alimenté de sources vérifiées (SPILF, Ministère de la santé, ECDC, CNR...) et validé par l'Université de Lorraine va permettre d'améliorer la connaissance du grand public et des professionnels de santé vis-à-vis de ces nombreuses zoonoses émergentes. Ce site internet, alimenté et actualisé dans les années à suivre de manière régulière selon les recommandations en vigueur par des étudiants en pharmacie, professionnels de la santé et du médicament, fera partie des éléments clés de communication sur les maladies transmises par les tiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. **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.
2. **SPILF.** 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques, et préventives. 2006. 60 p.
3. **GUETARD, M.** Ixodes ricinus : morphologie, biologie, élevage, donnée bibliographiques. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2001. 188 p.
4. **PEREZ-EID, C.** *Les tiques : identification, biologie, importance médicale et vétérinaire.* s.l. : Lavoisier, 2007. pp 25-42.
5. **PAROLA, P et RAOULT, D.** Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clinical Infectious Diseases.* 2001, Vol. 32, pp 897-928.
6. **Science Junior.** Les acariens. [En ligne] [Citation : 7 mai 2017.] <http://sciencejunior.fr/animaux/les-acariens>.
7. **Institut National de la Recherche Agronomique.** Le vecteur, la tique Ixodes ricinus. [En ligne] [Citation : 7 mai 2017.] <https://www6.ara.inra.fr/lyme-combrailles/Maladie-de-Lyme/Le-vecteur-la-tique-Ixodes-ricinus>.
8. **Collie-online.** Insectes et acariens : les tiques. [En ligne] [Citation : 7 mai 2017.] https://www.collie-online.com/colley/insectes/tiques_familles.php.
9. **GUYARD, A.** Les tiques et la maladie de Lyme. [En ligne] [Citation : 7 mai 2017.] <http://baladesnaturalistes.hautefort.com/archive/2010/08/15/les-tiques-et-la-maladie-de-lyme.html>.
10. **Pharmacie Saint-Michel - Bourgoin Jallieu.** La maladie de Lyme. [En ligne] [Citation : 7 mai 2017.] <http://pharmaciesaintmichel.pharmavie.fr/content/message/message/idcontent/1662/>.

11. **Haut Conseil de la santé publique.** La borréliose de Lyme. 2014. 86 p.
12. **Santé publique France.** Borréliose de Lyme. [En ligne] [Citation : 15 octobre 2017.] <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme>.
13. **REBAUD, A.** Eléments d'épidémiologie de la Babésiose bovine à *Babesia divergens* dans une clientèle des monts du Lyonnais. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 2006. 95 p.
14. **Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.** Ixodes sp. [En ligne] [Citation : 23 mai 2017.] <http://www2.vetagro-sup.fr/etu/DPN/parasites/ixodes.html>.
15. **France Lyme.** Cycle évolutif des tiques dures. [En ligne] [Citation : 15 mai 2017.] <https://francelyme.fr/mediatiques/les-tiques/cycle-evolutif-des-tiques-dures/>.
16. **InVS (Institut de Veille Sanitaire).** Zoonoses : pour une approche intégrée de la santé à l'interface Homme-Animal. *BEH*. 14 Septembre 2010, p. 6.
17. **Wikipedia.** *Tamias sibiricus*. [En ligne] [Citation : 25 mai 2017.] https://fr.wikipedia.org/wiki/Tamias_sibiricus.
18. **VILLENEUVE, A.** Les tiques, mieux les connaître, mieux s'en protéger. Montréal : Université de Montréal, 2012. 42 p.
19. **BROSSARD, M et WIKEL, S.K.** Tick immunobiology. *Parasitology*. 2004, Vol. 129, pp 161-176.
20. **FONTENILLE, D, et al.** Note relative à la distribution d'*Ixodes ricinus* en France ainsi qu'aux principaux facteurs susceptibles d'impacter la distribution et l'abondance de l'espèce en France métropolitaine. Montpellier : Centre National d'Expertise sur les Vecteurs, 2013. 13 p.
21. **European Center for Disease Prevention and Control.** *Ixodes ricinus* - current known distribution in Europe, April 2017. [En ligne] [Citation : 1 octobre 2017.] <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-europe-april-2017>.

22. **BOULANGER, N et LIPSKER, D.** Protection contre les piqûres de tiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. s.l. : Elsevier Masson, 2015. Vol. 142, 4.
23. **Ministère des Solidarités et de la Santé.** Les conseils de prudence, la tactique anti-tiques. [En ligne] [Citation : 11 juin 2017.] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/tiques_poster.pdf.
24. **Insect Ecran.** Traitements et prévention individuelle de la Borréliose de Lyme. *Insectecran*. [En ligne] [Citation : 12 juin 2017.] <http://www.insectecran.com/maladie/borreliose-de-lyme/traitement>.
25. **WORMSER, Gary P. et al.** The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious Diseases*. 2006, Vol. 43, 9, pp. 1089–1134.
26. **Le Moniteur des Pharmacies Formation.** La maladie de Lyme. *Le Moniteur des Pharmacies*. 2011, Vol. 129, 14 p.
27. **VITAL DURAND, D et LE JEUNE, C.** *Dorosz 2017 - guide pratique des médicaments*. s.l. : MALOINE, 2017. 1965 p.
28. **Pharmacie Ghedin.** Espace vétérinaire. [En ligne] [Citation : 3 juin 2017.] <http://www.pharmacie-ghedin.fr/espace-veterinaire-9>.
29. **Mieux comprendre la maladie de Lyme.** L'essentiel sur la maladie de lyme. [En ligne] [Citation : 3 juin 2017.] <http://www.maladie-lyme-traitements.com/en-bref.html>.
30. **CDC.** Lyme disease data and statistics. [En ligne] [Citation : 3 juin 2017.] <https://www.cdc.gov/lyme/stats/>.
31. **CLAVE, D.** *Borrelia burgdorferi* . *Faculté de médecine de Toulouse*. [En ligne] 2008. [Citation : 1 juin 2017.] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/bacterio/Borrelia%20burgdorferi.pdf>.
32. **CDC.** Public Health Image Library. [En ligne] [Citation : 4 juin 2017.] <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=6631>.

33. **Hematology Outlines.** Infectious Borrelia. [En ligne] [Citation : 4 juin 2017.] http://www.hematologyoutlines.com/atlas_topics/168.html.
34. **BOYE, T.** Sur quels éléments cliniques, épidémiologiques et biologiques faut-il évoquer la maladie de Lyme ? Aspects dermatologiques et ophtalmologiques au cours de la maladie de Lyme. *Médecine et maladies infectieuses*. Elsevier Masson, 2007, Vol. 37, pp. 175-188.
35. **BRICAIRE, F.** Maladie de Lyme. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. 2015, Vol. 29, 934, pp. 55-57.
36. **BURRASCANO, Joseph J.** Nouvelle approche sur la maladie de Lyme - Conseils pour le diagnostic et protocole de traitement de la maladie de Lyme et des autres maladies transmises par les tiques. 2005. 33 p.
37. **DE SEZE, J et BLANC, F.** Neuroborréliose de Lyme : épidémiologie, diagnostic et traitements. *La lettre de l'infectiologue*. 2011, Vol. XXVI, 3, pp. 88-94.
38. **Le Quotidien du Pharmacien.** Un plan d'action national contre la maladie de Lyme. [En ligne] 2016. [Citation : 5 juin 2017.] https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/07/04/un-plan-daction-national-contre-la-maladie-de-lyme_247126.
39. **VALMALLE, R.** Maladie de Lyme. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. 2006, Vol. 20, 738/739, pp. 805-806.
40. **ALLO, J.C, et al.** Morsure de tique. *Campus numérique de médecine d'urgence*. [En ligne] 2006. [Citation : 6 juin 2017.] <http://www.urgences-serveur.fr/morsure-de-tique,1167.html>.
41. **Dermatology Information System.** Acrodermatite chronique atrophiante de Herxheimer. *DermIS*. [En ligne] 2017. [Citation : 9 septembre 2017.] <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/35143/image.htm>.
42. **PERRONE, C.** Les méthodes diagnostiques lors de la maladie de Lyme. *Association Lyme Sans Frontières*. [En ligne] [Citation : 9 septembre 2017.] http://www.associationlymesansfrontieres.com/wp-content/uploads/2014_Pr-Christian-PERRONNE-Les-m%C3%A9thodes-diagnostiques-dans-la-maladie-de-Lyme1.pdf.

43. **Ontario County.** Lyme Disease. *Ontario County*. [En ligne] 2016. [Citation : 4 septembre 2017.] <http://www.co.ontario.ny.us/863/Lyme-Disease>.
44. **CREANGE, A.** Sur quels éléments cliniques et épidémiologiques faut-il évoquer le diagnostic de la borréliose de Lyme ? Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Médecine et maladies infectieuses*. Elsevier Masson, 2007, Vol. 37, pp. 532-539.
45. **BLANC, F et GEBLY.** Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Médecine et maladies infectieuses*. Elsevier Masson, 2007, Vol. 37, pp. 435-445.
46. **BLANC, F et TRANCHANT, C.** Neuroborréliose : quand y penser. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*. 2007, Vol. 21, 782/783, pp.843-846.
47. **O'CONNELL, S.** Action Concertée Européenne sur la Borréliose de Lyme (EUCALB). *Eurosurveillance*. [En ligne] [Citation : 25 juillet 2017.] <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=172&LanguageId=1>.
48. **Dutscher, Dominique.** Microplaque pour Elisa. *Dominique Dutscher - Consommables et matériels de laboratoire*. [En ligne] [Citation : 24 juin 2017.] <https://www.dutscher.com/frontoffice/product?produitId=0C-04-08>.
49. **Université de Genève.** Le test ELISA. *BiOutils*. [En ligne] [Citation : 10 juin 2017.] http://bioutils.unige.ch/experiences/exp_elisa.php.
50. **123RF.** Enzyme-linked immunosorbent assay ELISA, Immunology testing method in laboratory. *123RF*. [En ligne] [Citation : 10 juin 2017.] https://www.123rf.com/photo_46738582_enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa-immunology-testing-method-in-laboratory.html.
51. **Labmed.** Diagnostic des maladies dues aux tiques. *Association professionnelle suisse des techniciennes et techniciens en analyses biomédicales*. [En ligne] 2009. [Citation : 11 juin 2017.] http://romande.labmed.ch/fileadmin/redaktion/zz_testbild/Romandie/pdf/Kursunterlagen/2009_3_Lienhard.pdf.

52. **Guidelines of the German Borreliosis Society.** *Diagnosis and Treatment of Lyme Borreliosis.* 2010. 37 p.
53. **Laboratoire d'analyses médicales - Dr M. COHEN.** Le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme : ELISA et Western Blot. *Laboratoire Cohen.* [En ligne] [Citation : 24 juin 2017.] <http://www.labocohen.fr/western-blot.php>.
54. **BERGOGNE-BEREZIN, E.** Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. *Pathologie Biologie.* Elsevier Masson, 2002, Vol. 50, 10, p. 620.
55. **FLANDROIS, J.P.** *Borrelia burgdorferi.* *Faculté de Médecine de Lyon.* [En ligne] 2008. [Citation : 24 juin 2017.] <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1657229&viewMode=visu&idChapter=1657229>.
56. **Centre National de Référence des Borrelia.** Référentiel des analyses du Centre National de Référence des Borrelia. *Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.* [En ligne] [Citation : 25 juin 2017.] <http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/referentielanalysescnr.pdf>.
57. **Atlas d'imagerie médicale.** Présentation du cas Encéphalite sur maladie de Lyme. *Atlas d'imagerie médicale.* [En ligne] 2008. [Citation : 29 juin 2017.] <http://www.atlas-imagerie.fr/cas/encephalite-maladie-lyme.html>.
58. **CRAVEN, D.E, et al.** Lyme Neuroborreliosis: Manifestations of a Rapidly Emerging Zoonosis. *American Journal of Neuroradiology.* 2009, Vol. 30, pp. 1079-1087.
59. **MAKHANI, N, et al.** A Twist on Lyme: the Challenge of Diagnosing European Lyme Neuroborreliosis. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011, Vol. 49, 1, pp. 455-457.
60. **Infectiologie.com.** Qu'est ce que la SPILF ? *Infectiologie.com.* [En ligne] 2014. [Citation : 1 juillet 2017.] <http://www.infectiologie.com/fr/spilf-presentation.html>.
61. **Nature Review Microbiology.** [En ligne] [Citation : 2 juillet 2017.] <https://www.nature.com/article-assets/npg/nrmicro/journal/v3/n2/images/nrmicro1086-f1.gif>.

62. **Lyme disease science and society.** Memo: Borrelia Are NOT Gram-Negative Bacteria, And Might Become Resistant. *Lyme disease science and society*. [En ligne] 2012. [Citation : 2 juillet 2017.] <http://campother.blogspot.fr/2012/02/memo-borrelia-are-not-gram-negative.html>.
63. **VIDAL.** VIDAL 2017 - Le Dictionnaire. 2017.
64. **Antibiocllic.** Borréliose de Lyme. *Antibiocllic*. [En ligne] [Citation : 28 juin 2017.] <http://antibiocllic.com/questionnaire/16>.
65. **BECKER, C.** Etude des stades de transmission de Babesia divergens. Rennes : Université de Rennes, 2009. 216 p.
66. **LECOINTRE, G et LE GUYADER, H.** Apicomplexa. *Médecine vétérinaire*. [En ligne] [Citation : 8 juillet 2017.] <http://www.medecine-veterinaire.wikibis.com/apicomplexa.php>.
67. **EPOPI.** Babesia. *E-POPI - Maladies Infectieuses et Tropicales - Guide de traitement - Référence pour une bonne pratique médicale*. [En ligne] 2017. [Citation : 23 juillet 2017.] https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=531&cat_id=885.
68. **CAMERON, D.** Canada may see new tick-borne threat: Babesia. *Daniel Cameron MD*. [En ligne] 2017. [Citation : 7 juillet 2017.] <http://danielcameronmd.com/canada-may-see-new-tick-borne-threat-babesia/>.
69. **MicrobeWiki.** Babesia. *MicrobeWiki*. [En ligne] [Citation : 7 juillet 2017.] <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Babesia>.
70. **Stanford University.** Babesia. *Stanford University*. [En ligne] [Citation : 7 juillet 2017.] https://web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2009/NaikhobaManobi_Babesia/NaikhobaManobi_Babesia.htm.
71. **VANNIER, E, GEWURZ, B.E et KRAUSE, P.J.** Human Babesiosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2008, 22 p.
72. **MARTINOT, M, et al.** Babesiosis in immunocompetant patients, Europe. *Emerging infectious diseases*. 2011, Vol. 17, 1, pp. 114-116.

73. **Wikimedia**. Babesia Life Cycle French. *Wikimedia*. [En ligne] 2014. [Citation : 1 juillet 2017.] [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Babesia_LifeCycle\(French_version\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Babesia_LifeCycle(French_version).png).
74. **Medscape**. Babesia divergens-like infection, Whashington State. *Medscape*. [En ligne] 2002. [Citation : 2 juillet 2017.] http://www.medscape.org/content/2004/00/47/31/473163/473163_fig.html.
75. **CDC**. Babesiosis biology. *CDC*. [En ligne] 2015. [Citation : 11 juillet 2017.] <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/biology.html>.
76. **MARATHE, A, et al.** Human Babesiosis - A case report. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2005, Vol. 23, 4, pp. 267-269.
77. **VANNIER, E et KRAUSE, PJ.** Human Babesiosis. *New England Journal of Medicine*. 2012, Vol. 366, 25, pp. 2397-2407.
78. **DUH, D, PETROVEC, M et AVSIC-ZUPANC, T.** Diversity of Babesia infecting European Sheep Ticks (*Ixodes ricinus*). *Journal of Clinical Microbiology*. 2001, Vol. 39, 9, pp. 3395-3397.
79. **CDC**. Babesiosis Epidemiology and risk factors. *CDC*. [En ligne] 2014. [Citation : 5 juillet 2017.] <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/epi.html>.
80. **CDC**. Babesiosis data and statistics. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 5 juillet 2017.] <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/data-statistics/index.html>.
81. **CDC**. Babesiosis Disease. *CDC*. [En ligne] 2014. [Citation : 6 juillet 2017.] <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis/disease.html>.
82. **KJEMTRUP, A.M et CONRAD, P.A.** Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *International Journal of Parasitology*. 2000, Vol. 30, 12-13, pp. 1323-1337.
83. **TAEGER, A.** Tick related infections. *Cleveland Clinic - Center for Continuing Education*. [En ligne] 2010. [Citation : 15 juillet 2017.] <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/tick-related-infections/>.

84. **VIRJI, A.** Babesiosis final prep - Human Babesiosis: The development of a new line of drugs. *Slideshare*. [En ligne] 2015. [Citation : 15 juillet 2017.] <https://www.slideshare.net/AzanVirji1/babesiosis-final-prep>.
85. **Institut national de la transfusion sanguine.** Sécurité transfusionnelle. *Institut national de la transfusion sanguine*. [En ligne] [Citation : 25 juillet 2017.] <https://www.ints.fr/SangTransfSecurite.aspx>.
86. **BITAN, E.** Les bactéries hémotrophes : aspects bactériologique, épidémiologique, clinique chez le chien et pathologie comparée chez l'Homme. Thèse de doctorat vétérinaire. Maisons-Alfort : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2002. 130 p.
87. **CHRISTMANN, D.** Borréliose de Lyme et co-infections. Place d'Anaplasma phagocytophilum et de Bartonella henselae. *Bulletin de l'académie nationale de médecine*. 2015, Vol. 199, 4-5, pp. 617-628.
88. **VAYSSIER-TAUSSAT, M, MOUTAILLER, S et FEMENIA, F.** Identification of Novel Zoonotic Activity of Bartonella spp., France. *Emerging Infectious Diseases*. 2016, Vol. 22, 3, pp. 457-462.
89. **Paul M. Lantos, Gary P. Wormser.** Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic Lyme disease: a systematic literature review. *American Journal of Medicine*. 2014, Vol. 127, 11, pp. 1105-1110.
90. **CASCIO, A, et al.** Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. *Emerging Infectious Diseases*. 2013, Vol. 19, 5, pp. 836-837.
91. **ANGELAKIS, E, et al.** Potential for Tick-borne Bartonelloses. *Emerging Infectious Diseases*. 2010, Vol. 16, 3, pp. 385-391.
92. **CMIT.** Zoonoses. *ECN PILLY Maladies Infectieuses et Tropicales*. Alinea Plus, 2016, Vol. pp. 233-242.
93. **CDC.** Bartonella Infection (Cat Scratch Disease, Trench Fever, and Carrión's Disease). *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 29 septembre 2017.] <https://www.cdc.gov/bartonella/index.html>.

94. **STAHL, J.P.** Bartonelloses. *Université Médicale Virtuelle Francophone*. [En ligne] [Citation : 2 octobre 2017.] <http://umvf.omskosma.ru/infectiologie/www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/du-grenoble/Bartonellose-DUatbGrenoble07-stahl.pdf>.
95. **What-When-How.** Infections due to Rickettsia, Ehrlichia, and Ccxiella part 1. *what-when-how - In Depth Tutorials and Information*. [En ligne] [Citation : 6 août 2017.] <http://what-when-how.com/acp-medicine/infections-due-to-rickettsia-ehrlichia-and-coxiella-part-1/>.
96. **AABB.** Ehrlichia species. *AABB - Advancing Transfusion and Cellular Therapy Worldwide*. [En ligne] [Citation : 6 août 2017.] <https://www.aabb.org/tm/eid/Documents/ehrlichia-species.pdf>.
97. **BLANCO, J.R et OTEO, J.A.** Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier, 2002, Vol. 8, 2, pp. 763-772.
98. **CDC.** Ehrlichiosis Statistics and Epidemiology. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 7 août 2017.] <https://www.cdc.gov/ehrlichiosis/stats/index.html>.
99. **CHASTAGNER, A.P.** Etude des cycles épidémiologiques d'*Anaplasma phagocytophilum* en France : apport des approches de caractérisation génétique. Sciences agricoles. Clermont-Ferrand : Université Blaise Pascal, 2014. 168 p.
100. **HOUSEMAN, R.M.** Guide to ticks and tick-borne diseases. *University of Missouri*. [En ligne] 2013. [Citation : 8 septembre 2017.] <http://extension.missouri.edu/p/ipm1032>.
101. **CDC.** Ehrlichiosis Symptoms, Diagnosis, and Treatment. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 8 août 2017.] <https://www.cdc.gov/ehrlichiosis/symptoms/index.html>.
102. **CDC.** Geographic distribution of ticks that bite humans. *CDC*. [En ligne] 2017. [Citation : 28 août 2017.] https://www.cdc.gov/ticks/geographic_distribution.html.
103. **AABB.** *Anaplasma phagocytophilum*. *AABB - Advancing Transfusion and Cellular Therapy Worldwide*. [En ligne] [Citation : 10 août 2017.] www.aabb.org/tm/eid/Documents/anaplasma-phagocytophilum.pdf.

104. **CDC**. Anaplasmosis symptoms, diagnosis, treatment. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 8 août 2017.] www.cdc.gov/anaplasmosis/symptoms/index.html.
105. **CDC**. Anaplasmosis statistics and epidemiology. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 9 août 2017.] www.cdc.gov/anaplasmosis/stats/index.html.
106. **Agence de la santé publique du Canada**. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Rickettsia rickettsii*. *Gouvernement du Canada*. [En ligne] 2011. [Citation : 6 août 2017.] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/rickettsia-rickettsii.html>.
107. **AUBRY, P et GAUZERE, B.A.** Rickettsioses éruptives. *Médecine Tropicale*. [En ligne] 2016. [Citation : 12 août 2017.] http://medecinotropicale.free.fr/cours/rickettsiose_eruptive.pdf.
108. **DECOSTER, A.** Rickettsies. *Cours de microbiologie de la faculté libre de médecine de Lille*. [En ligne] [Citation : 21 août 2017.] <http://anne.decoster.free.fr/btelechar/bpoly/rickett01.pdf>.
109. **FENOLLAR, F et RAOULT, D.** Rickettsioses. *Laboratoire CERBA*. [En ligne] [Citation : 20 août 2017.] <http://www.lab-cerba.com/pdf/0433F.pdf>.
110. **DANTAS-TORRES, F.** Rocky Mountain spotted fever. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007, Vol. 7, 11, pp. 724-732.
111. **WALSCH, M.** Rocky Mountain Spotted Fever. *Infection Landscapes - A consideration of the epidemiology, ecology, and physical and social landscapes of infectious diseases*. [En ligne] 2011. [Citation : 25 août 2017.] <http://www.infectionlandscapes.org/2011/06/rocky-mountain-spotted-fever.html>.
112. **CDC**. Rocky Mountain Spotted Fever. *CDC*. [En ligne] 2017. [Citation : 14 août 2017.] <https://www.cdc.gov/rmsf/index.html>.
113. **COX, R.** Rocky Mountain Spotted Fever Symptoms in Pictures. *OnHealth*. [En ligne] 2016. [Citation : 15 août 2017.] http://www.onhealth.com/content/1/rocky_mountain_spotted_fever.

114. **OPENSHAW, J.J, et al.** Rocky Mountain Spotted Fever in the United States, 2000-2007: Interpreting Contemporary Increases in Incidence. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010, Vol. 83, 1, pp. 174-182.
115. **PAROLA, P.** Nouveaux aspects de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Infectiologie.com*. [En ligne] 2008. [Citation : 15 août 2017.] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI08/Com/fbm-parola-2008.pdf>.
116. **McCOY, K.D et BOULANGER, N.** *Tiques et maladies à tiques : biologie, écologie évolutive, épidémiologie*. Marseille : IRD Éditions, 2015. 344 p.
117. **BOARBI, S, FRETIN, D et MORI, M.** *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q. *Canadian Journal of Microbiology*. 2016, Vol. 62, pp. 102-122.
118. **Haut Conseil de la santé publique.** *Fièvre Q - Recommandations de prise en charge des personnes infectées par Coxiella burnetii, et des personnes exposées à Coxiella burnetii dont les acteurs des filières d'élevage*. 2013. 82 p.
119. **Agence de la santé publique du Canada.** Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Coxiella burnetii*. *Gouvernement du Canada*. [En ligne] 2010. [Citation : 26 août 2017.] <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/coxiella-burnetii.html>.
120. **CDC.** Q Fever. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 26 août 2017.] <https://www.cdc.gov/qfever/>.
121. **Collégiale des enseignants de bactériologie.** *Francisella tularensis - Tularémie*. *Université Médicale Virtuelle Francophone*. 2014, 10 p.
122. **Institut Scientifique de Santé Publique.** *Tularémie*. 2017. 17 p.
123. **MAILLES, A et VAILLANT, V.** *Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'Homme en France*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2013. 16 p.

124. **CHRISTMANN, D.** Rôle des tiques dans la transmission de la tularémie. *Infectiologie.com*. [En ligne] [Citation : 27 août 2017.] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/2004/CT/CT08-05-christmann-jni04.pdf>.
125. **CDC.** Tularemia. *CDC*. [En ligne] 2016. [Citation : 27 août 2017.] <https://www.cdc.gov/tularemia/>.
126. **AUBRY, P et GAUZERE, B.A.** Fièvres récurrentes. *Médecine Tropicale*. [En ligne] 2016. [Citation : 27 août 2017.] <http://medecinetropicale.free.fr/cours/borrelioses.pdf>.
127. **GENTILINI, M, et al.** *Médecine Tropicale 6ème édition*. Paris : Lavoisier, 2012. pp 574-581.
128. **CDC.** Tick-borne Relapsing Fever (TBRF). *CDC*. [En ligne] 2015. [Citation : 2 septembre 2017.] <https://www.cdc.gov/relapsing-fever/>.
129. **AUBRY, P et GAUZERE, B.A.** Arboviroses tropicales. *Médecine Tropicale*. [En ligne] 2017. [Citation : 2 septembre 2017.] <http://medecinetropicale.free.fr/cours/arboviroses.pdf>.
130. **RODHAIN, F.** Arbovirus. *Laboratoire CERBA*. [En ligne] 2001. [Citation : 2 septembre 2017.] <http://www.lab-cerba.com/pdf/0113F.pdf>.
131. **TOLOU, H.** Arbovirus : classification et répartition mondiale. *Infectiologie.com*. [En ligne] 2012. [Citation : 3 septembre 2017.] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/diaporamas/CEMI/2012/2012-CEMI-tolou.pdf>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 16 novembre 2017

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Sophie GUIDAT</p> <p><u>Sujet</u> : Maladies vectorielles à tiques : mise en place d'un site internet à destination du grand public et des professionnels de santé.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Joël COULON, Maître de Conférences</p> <p>Directeur : Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences</p> <p>Juges : M. Jean-Denis RATINET, Pharmacien Mme Nicole DUVAL EHRENFELD, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le 9 octobre 2017</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p> </p> <p>M. Joël Coulon M. Sandrine Capizzi-Banas</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 17.10.2017</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p> Francine PAULUS</p> <p></p>	<p>Vu, Nancy, le 30 OCT. 2017</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 10099.</p>

N° d'identification :

TITRE

Maladies vectorielles à tiques : mise en place d'un site internet à destination du grand public et des professionnels de santé.

Thèse soutenue le 16 novembre 2017

Par Sophie GUIDAT

RESUME :

La maladie de Lyme, zoonose émergente due à une bactérie du genre *Borrelia*, transmise par une piqûre de tique du genre *Ixodes*, est une infection difficile à diagnostiquer comme à traiter, pouvant entraîner de potentielles séquelles irréversibles handicapantes.

Sujet soumis à controverse quant au diagnostic et aux traitements à effectuer, de grands changements en matière de recommandations diagnostiques et thérapeutiques, ainsi que de lutte contre les maladies vectorielles à tiques, sont actuellement en cours.

D'autre part, les nombreuses co-infections de la maladie de Lyme sont souvent méconnues du grand public et des professionnels de santé, et peuvent, lorsqu'elles sont négligées, empêcher une rémission totale des patients faute de traitement adapté.

L'objectif de ce travail est de présenter les principales maladies vectorielles à tiques, dans le but d'élaborer un site internet d'information à destination du grand public et des professionnels de santé. Ce site est destiné à être actualisé de manière régulière selon les recommandations en vigueur, et fera ainsi partie des éléments clés de communication sur les maladies transmises par les tiques.

MOTS CLES :

Tiques, Lyme, Babésiose, Bartonellose, Prévention, Conseils, Traitement conventionnel.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Sandrine BANAS	Laboratoire de physico-chimie et Microbiologie pour l'Environnement	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

② – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle