



**HAL**  
open science

# Les différents traitements dans les pathologies liées à la borréliose : état des lieux de la recherche actuelle sur les traitements et controverse sur les traitements européens

Yoann Claudel

## ► To cite this version:

Yoann Claudel. Les différents traitements dans les pathologies liées à la borréliose : état des lieux de la recherche actuelle sur les traitements et controverse sur les traitements européens. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932319

**HAL Id: hal-01932319**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932319>**

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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2017**

**FACULTÉ DE  
PHARMACIE DE NANCY**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement à Nancy  
le 22 septembre 2017, sur un sujet dédié à :

**LES DIFFERENTS TRAITEMENTS DANS LES  
PATHOLOGIES LIEES A LA BORRÉLIOSE.**

**ÉTAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE ACTUELLE SUR LES  
TRAITEMENTS ET CONTROVERSE SUR LES TRAITEMENTS  
EUROPÉENS.**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par

**Yoann CLAUDEL**

né le 26 février 1989 à Gérardmer (88)

**Membres du Jury**

Président : Joel COULON

1<sup>er</sup> assesseur : Xavier BELLANGER

Directeur : Sandrine BANAS

2<sup>ème</sup> assesseur : Clémence POIROT

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2016-2017**

**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

**Responsable de la filière Officine**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

**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**

Béatrice FAIVRE

**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

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Jean-Louis MONAL  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

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

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**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
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**

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

Je tiens d'abord à remercier tous les membres de mon jury d'avoir accepté de faire partie de celui-ci et de m'avoir guidé dans la rédaction de cette thèse.

Je tiens ensuite à remercier la femme qui partage ma vie depuis plus de 3 ans, **Emeline**, sache que je t'aime et que chaque instant passé à tes côtés est un délice. Merci d'enseigner ma vie. Toutes niaiseries mises à part, merci pour ton inestimable soutien et merci par avance pour toutes nos futures aventures.

**Mes chers parents**, de tout mon cœur, un grand merci pour tout ce que vous m'avez transmis. Les valeurs que vous m'avez inculqué au quotidien ont fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci de votre soutien durant toutes ces années.

**Amélie**, ma sœur, merci de continuer de nous régaler au quotidien, venir chez toi est toujours un plaisir. Fier d'être le frère d'une infirmière comme toi, ne change pas ! (Vivement le prochain triathlon avec toi et **Alex**)

**A tout le reste de ma famille**, votre présence tout au long de ces années d'études aura été ma bouffée d'oxygène. Mon cœur de vosgien est triste quand il est loin des siens. Venez visiter la Bourgogne !

A tous mes amis, un grand merci à vous,

**Mathieu, Loïc et Pierre**, c'est les 10 ans du bac cette année ! 10 ans déjà ! Bravo à vous 3 pour ce que vous êtes devenu, je suis fier de nous les gars !

**Aurélien**, le premier d'entre tous, merci à toi de m'avoir transmis ton assurance durant ces premières années de fac. Ne change pas loulou !

**Caroline**, ma très chère voisine, merci pour toutes ces soirées bolognaise/petits pots, ces soirées entre filles et tous ces moments de confiance. Merci de m'avoir plus d'une fois montré la voie !

Mon cher **Jon**, gros-Jon pour certains, tu restes surtout mon grand Jon, partenaire de virées aux quatre coins de la France. Merci pour tous ces km passés et futurs.

Jérôme et Darley, merci à vous deux de me faire l'honneur de votre amitié, maintenant que nous sommes tous sur Dijon, nous allons avoir encore plus de temps pour refaire le monde !

Julien, mon très cher fillot, merci pour la clef usb en P1, sans elle nous ne nous serions sans doute pas adressé la parole, bon courage pour la vie en Belgique une fois...

Reda, Anne-so, Bob, Pradou, Beubeu, Magic, Helene, Chator, Morgan, Juliette, Clément, Fomp, Totum, Xavier, Wolf et tous les autres, chacune de nos rencontres présage de grands moments de rire. Merci d'avoir égayé mes études. Vive le DBN et vive le grand Est !

A mes amies les T\*\*\*\*\*, merci de me casser les oreilles à chacune de nos soirées. Pour celles qui sont encore célibataires, trouvez-vous vite quelqu'un histoire que la gente masculine soit plus représentée !

A ma belle-famille, merci de m'avoir si vite accepté, je vous "kiffe" !

Tous mes patients qui me donnent le gout du service, ainsi que les différentes équipes officinales avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler et qui m'ont transmis l'amour de leur métier. Merci à vous !

# Abréviations

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide Ribo-Nucléique

BSK : milieu de Barbour Stoenner Kelly

C1G, C2G, C3G : Céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> Génération

CDC : Centers for Diseases Control

CFHR : Complement Factor H-Related protein

CIREs : Centre Inter-Régionaux d'Epidémiologie

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Référence

CYP : Cytochrome P450

DHFR : DiHydro Folate Reductase

EROs : Espèces Réactives à l'Oxygène

EUCALB : European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis

HLA : Human Leukocyte Antigen

IDSA : Infectious Diseases Society of America)

ILADS : International Lyme and Associated Diseases Society

I.M : Intra-Musculaire

InVS : Institut de Veille Sanitaire

I.V : Intra-Veineuse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NGC : National Guideline Clearing-house

Osp : Outer Surface Protein

PABA : Acide Para-Amino-Benzoïque

PCR : Polymerase Chain Reaction

plp : protéines liants la pénicilline

P.o : Per os

sl : sensu lato

SNC : Système Nerveux Central

SOD : Super Oxyde Dismutase

sp : espèce

ss : sensu stricto

TNF : Facteur Nécrosant de Tumeurs

Vls : Vesicular membran protein-like sequence

# Table des matières

Introduction .....	3
Généralités .....	5
I) Epidémiologie .....	5
1) Echelle nationale .....	5
2) Echelle départementale et régionale .....	6
3) Echelle européenne et mondiale .....	7
4) Populations à risque .....	9
II) Le vecteur .....	10
1) Généralités .....	10
2) Taxonomie .....	10
3) Morphologie et anatomie d' <i>Ixodes ricinus</i> .....	12
4) Milieu .....	14
5) Le repas sanguin - Physiologie du gorgement .....	19
6) La salive .....	21
III) Agent infectieux .....	22
1) Taxonomie .....	22
2) Morphologie .....	24
3) Métabolisme .....	29
4) Mobilité .....	30
5) Protéines de surface .....	31
6) Génome .....	32
Physiopathologie .....	34
I) Incubation et latence .....	34
II) Phase précoce localisée .....	34
III) Phase précoce disséminée .....	36
1) Manifestations neurologiques .....	36
2) Manifestations rhumatologiques .....	37

4) Manifestations cardiaques .....	39
5) Manifestations ophtalmologiques .....	39
IV) Phase tardive .....	39
1) Manifestations dermatologiques.....	40
2) Manifestations neurologiques .....	41
3) Manifestations rhumatologiques .....	42
Traitements .....	43
I) Molécules utilisée.....	43
1) Antibiotiques .....	43
2) Choix de l'antibiotique.....	55
3) Autres classes thérapeutiques .....	62
II) Recommandations officielles.....	67
1) Antibioprophylaxie .....	67
2) Phase précoce localisée.....	70
3) Phase précoce disséminée et phase tardive .....	73
4) Recommandations de l'ILADS .....	80
III) Echecs thérapeutiques et échappement de la bactérie .....	84
1) Un génome flexible .....	85
2) Exploitation des protéines salivaires de la tique .....	86
3) Une mobilité unique dans le règne bactérien.....	87
4) Échappement au système du complément .....	87
5) Plésiomorphisme .....	90
6) Présence de co-infections.....	90
Conclusion.....	91
Table des figures .....	108
Table des tableaux .....	109
Table des annexes .....	110

# Introduction

Depuis les années 90, la borréliose de Lyme ou maladie de Lyme est devenue un enjeu majeur de santé publique, touchant plus de 33 000 personnes en France chaque année et étant la première zoonose de l'hémisphère nord. Les premiers cas ont été rapportés dans le comté de Lyme dans le Connecticut dès 1975. A l'époque, un nombre important d'enfants présentant des érythèmes migrants suivis d'arthrites rhumatoïde a été observé. La découverte dans les années 80 par W. Burgdorfer d'une spirochète *Borrelia burgdorferi* (du nom de l'auteur de la découverte W. Burgdorfer) dans le tube digestif d'une tique (*Ixodes scapularis*) a permis aux chercheurs de conclure que ces manifestations cliniques étaient d'origine zoonotique.

Une fois la transmission effectuée après morsure d'une tique, la bactérie est responsable d'un tableau clinique évoluant par phases en l'absence de traitement. Outre l'érythème migrant, symptôme le plus connu de la borréliose de Lyme, les symptômes sont multiples et résultent parfois d'une atteinte poly-organique. La maladie peut évoluer dans certains cas vers une forme de chronicité et devenir résistante aux traitements. L'évolution vers une phase tardive de la maladie en cas de traitement inadéquat a poussé les chercheurs au fil des années à étudier et à proposer des recommandations quant à l'antibiothérapie. Les mécanismes de virulence et d'échappement au système immunitaire de *Borrelia burgdorferi* étant complexes et les organes touchés étant multiples, il n'y a encore à ce jour aucun consensus de la communauté scientifique sur la question du diagnostic ou du traitement de la borréliose de Lyme. Il en résulte des recommandations officielles différentes en fonction des pays.

Mes racines vosgiennes ainsi que ma pratique officinale m'ont donné envie d'approfondir le sujet des borrélioses. Lors de mes remplacements et emplois étudiant dans des pharmacies vosgiennes, j'ai pu constater la présence récurrente de morsures de tiques et d'érythèmes migrants au comptoir. Plus tard, lors d'une formation professionnelle organisée le GPSGOD (Groupement des Professionnels de Santé du Grand Ouest Dijonnais) et dont je fus l'un des intervenants dans le cadre de cette thèse ; j'ai pu mesurer la relative méconnaissance de certains médecins vis-à-vis de cette pathologie ainsi que leur soif de formation sur le sujet (voir annexe I).



Cette thèse ne cherche pas à régler les divergences de recommandations des groupes d'experts mais cherche à comprendre pourquoi ces différences existent et quelles stratégies la bactérie à développer pour assurer sa survie. Pour ce faire, nous étudierons dans une première partie le vecteur et l'agent infectieux de cette zoonose puis nous nous attarderons dans un second temps sur les aspects cliniques de la pathologie afin de comprendre la variété de schémas thérapeutiques proposés. Enfin, nous étudierons sur les différents traitements proposés, ainsi que sur les causes possibles des échecs thérapeutiques.

# Généralités

## I) EPIDEMIOLOGIE

La borréliose de Lyme est, depuis les années 90, devenue un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit en effet de la pathologie à transmission vectorielle la plus répandue dans l'hémisphère nord, n'étant cependant pas une maladie à déclaration obligatoire et ayant un diagnostic complexe, il est difficile d'établir une incidence exacte. Cependant plusieurs études ont été menées à différentes échelles afin d'affiner ces chiffres.

Les données françaises ont été fournies par différentes études ainsi que grâce à une surveillance continue. Les différents acteurs de cette dernière étant :

- ♣ Les réseaux sentinelles ;
- ♣ L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) via les CIREs. (Centres Inter-Régionaux d'Epidémiologie) ;
- ♣ Le CNR Borrelia (Centre National de Référence).

Les enquêtes épidémiologiques menées sont de deux types, la plupart étant des enquêtes par recensement prospectif et quelques études de séroprévalence menées principalement auprès des populations exposées.

### 1) ECHELLE NATIONALE

Selon l'InVS, le nombre de cas de borréliose en France est estimé à 33209 nouveaux cas pour l'année 2015, ce qui correspond à une incidence annuelle de 51 cas / 100 000 habitants (1).

Le tableau ci-dessus nous présente l'évolution de l'incidence depuis l'année 2009 selon le réseau sentinelles (2), date de mise en place de la surveillance continue de la borréliose de Lyme. On remarque une relative stabilité dans le temps, mais si l'on compare ces chiffres avec ceux obtenus par les deux études françaises menées en 1988-1989 et 1998-1999 (à savoir respectivement 16,5 et 9,4 cas/100000 (3)), on peut voir une évolution à la hausse.

Cependant, ces chiffres sont à prendre avec précaution et sont difficilement comparables du fait de la différence de méthodologie statistique

employée. Cette augmentation peut également s'expliquer en partie par un meilleur diagnostic et une meilleure connaissance de la pathologie depuis ces années.

**Tableau I : Incidences de la borréliose de Lyme depuis 2009 selon le réseau sentinelles**

Année	Nombre de cas estimés	Taux pour 100 000
2010	26227	42
2011	26166	41
2012	27817	44
2013	35322	55
2014	26146	41
2015	33202	51

## 2) ECHELLE DEPARTEMENTALE ET REGIONALE

Quand on s'intéresse aux données disponibles aux échelles départementales et régionales, on observe une grande disparité géographique. En effet, selon les différentes études prospectives menées dans différentes régions, on peut noter une incidence allant de 6 à 516 cas pour 100 000 habitants (1). L'ensemble des résultats de la dernière étude sentinelles est reporté sur la figure 1 ci-dessous.

Il existe également des études menées au niveau départemental et régional autres que celles du réseau sentinelles, donnant des taux d'incidence légèrement différents, mais celles-ci sont difficilement comparables entre elles de par leur différence de méthodologie ainsi que par des périodes d'études différentes.

On peut déduire de ces chiffres que les zones où l'incidence est la plus élevée se situent dans l'Est et le Centre de la France, zones logiquement envahies par les tiques.

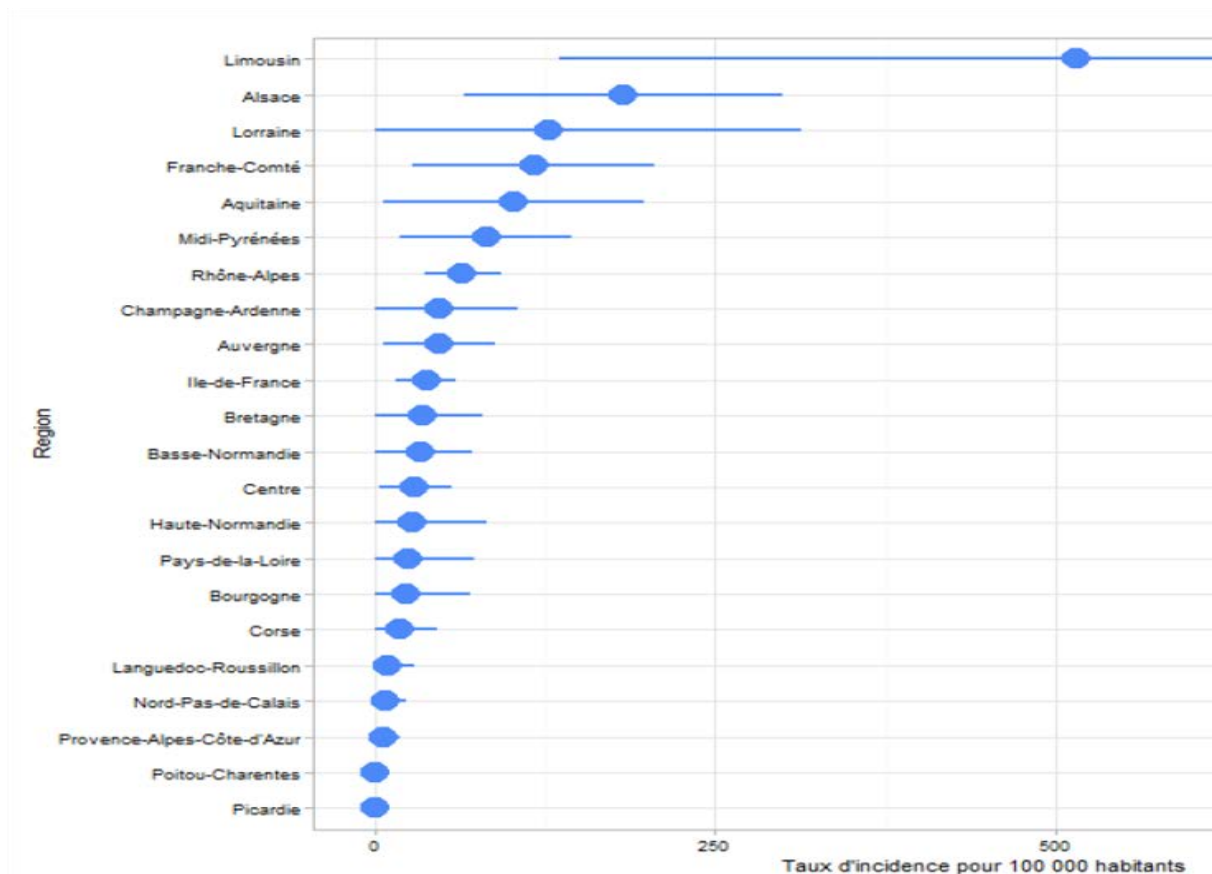


Figure 1 : Incidences de la borréliose de Lyme depuis 2009 selon le réseau sentinelles

### 3) ECHELLE EUROPEENNE ET MONDIALE

Au niveau mondial et européen, contrairement à la France, il n'existe pas d'organisme permettant une surveillance continue de la maladie et celle-ci n'étant pas à déclaration obligatoire dans la majorité des cas, les statistiques obtenues ne sont que des estimations. En plus d'être non coordonnée, cette surveillance statistique repose sur des critères non normalisés ce qui ne rend la comparaison entre les différents pays difficile. Cependant, grâce à une étude de 2006 de Lindgren et Jaenson (4), et une autre de 2009 par Hubàlek (5), l'EUCALB a pu estimer l'incidence de la maladie dans différents pays européens (voir tableau II ci-dessous).

On estime en Europe que le nombre moyen de cas annuel est de plus de 65000, chiffre sans doute sous-évalué puisque provenant de la collecte de différentes études des années 2000, hors certains de ces pays ont une évolution à la hausse ces dernières années. Comme pour le cas de la France, on observe de fortes disparités en fonction du pays, de même qu'au sein de ceux-ci il existe des différences notables en fonction de la région étudiée.

Dans la majorité des cas, les incidences restent stables d'année en année bien que pour certains pays tels que l'Allemagne ou les Pays-Bas, celle-ci soit en hausse depuis ces dernières années.

**Tableau II : Estimations de l'incidence de la borréliose de Lyme dans différents pays européens selon l'EUCALB**

Pays	Incidence annuelle estimée pour 100000 habitants	Nombre de cas estimés par an
Allemagne	25.0	18000
Autriche	130.0	4500
Bulgarie	55.0	3500
Estonie	35.0	500
Finlande	12.7	700
Irlande	0.6	30
Lettonie	16.0	3680
Lituanie	25.0	8500
Norvège	2.8	128
Pays bas	43.0	4890
Pologne	4.8	1832
République tchèque	29.0	2962
Royaume uni	0.7	423
Slovaquie	18.4	1000
Slovénie	155.0	3096
Suède	80.0	7223
Suisse	30.4	2264

Le tableau II permet de conclure à la présence d'un gradient d'incidence de l'Ouest à l'Est avec les plus fortes incidences en Europe Centrale et Orientale. De la même façon, un gradient d'augmentation de l'incidence se dessine sur l'axe Nord/Sud dans les pays du Nord et un gradient Sud/Nord dans les pays du Sud, limitant une zone entre 35°N et 60°N.

Concernant la séroprévalence, elle est plus importante auprès des populations exposées (allant de 0,2% au Royaume-Uni à 48% pour la Pologne) que dans la population générale (de 1% en Grèce à 33% en Pologne).

#### 4) POPULATIONS A RISQUE

Le réseau sentinelles a, au cours de l'année 2015, recensé le nombre de cas de borréliose de Lyme en fonction de la tranche d'âge du patient (données regroupées dans le graphique ci-dessous (figure 2)). Il apparaît deux pics d'incidences situés aux âges de 5-14 ans et 50-70 ans. Les jeunes enfants sont d'autant plus exposés à la maladie car ils se situent à hauteur du territoire de chasse d'*Ixodes ricinus*, ainsi il n'est pas rare de voir à cet âge des formes de neuroborrelioses sans notion de pique de tique, celle-ci s'étant installée dans le cuir chevelu et passant ainsi souvent inaperçue.

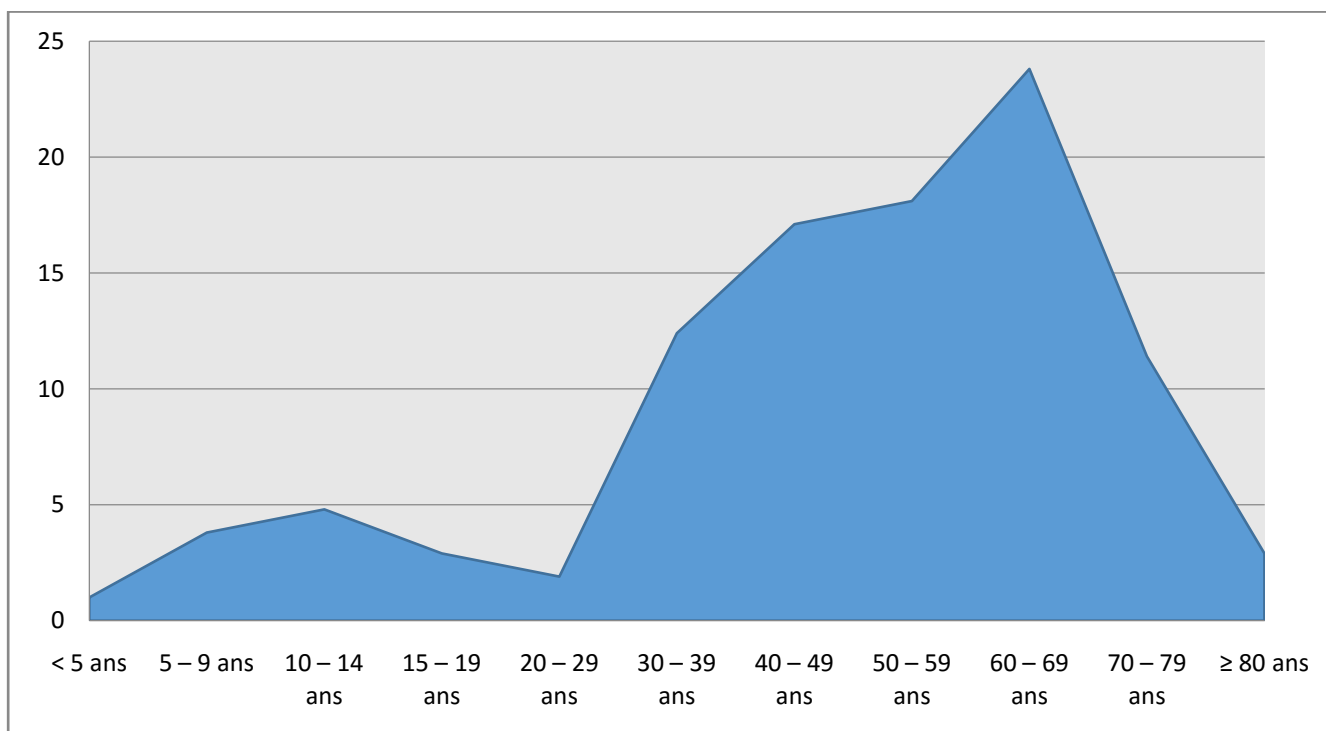


Figure 2 : distribution des cas par tranche d'âge en 2015 (1)

Au niveau des populations en contact avec les tiques (agriculteurs, personnels forestier, chasseurs), leur taux de séroprévalence est compris entre 14 et 22% selon des études menées par la mutuelle agricole (MSA) entre 1989 et 2009. Un taux dix fois plus conséquent que celui de la population générale chez qui les antigènes de *Borrelia* ne se retrouvent que

dans environ 3,5% des cas (données recueillies chez des donneurs de sang) (6).

## II) LE VECTEUR

### 1) GENERALITES

Il est connu que la borréliose de Lyme est transmise lors d'une morsure provoquée par une tique. C'est un acarien hématophage qui peut potentiellement infecter son hôte par l'intermédiaire d'une salive contaminée par *Borrelia*. Toutes les tiques ne transmettent pas de borréliose mais en revanche, elles peuvent présenter un contenu salivaire contaminé par d'autres pathogènes. *Ixodes ricinus* étant l'espèce la plus implantée en Europe de l'Ouest, elle servira, sauf mention contraire, de référence dans la suite de ce travail.

### 2) TAXONOMIE

Les tiques font partie de l'embranchement des arthropodes, de la classe des arachnides, et de l'ordre des acariens. Comme les autres acariens, leur corps est globuleux. Les 3 parties composant le corps des arachnides ont fusionné pour ne former que deux parties : l'idiosome (ou gnathosoma correspondant à l'abdomen) et le capitulum (la tête).

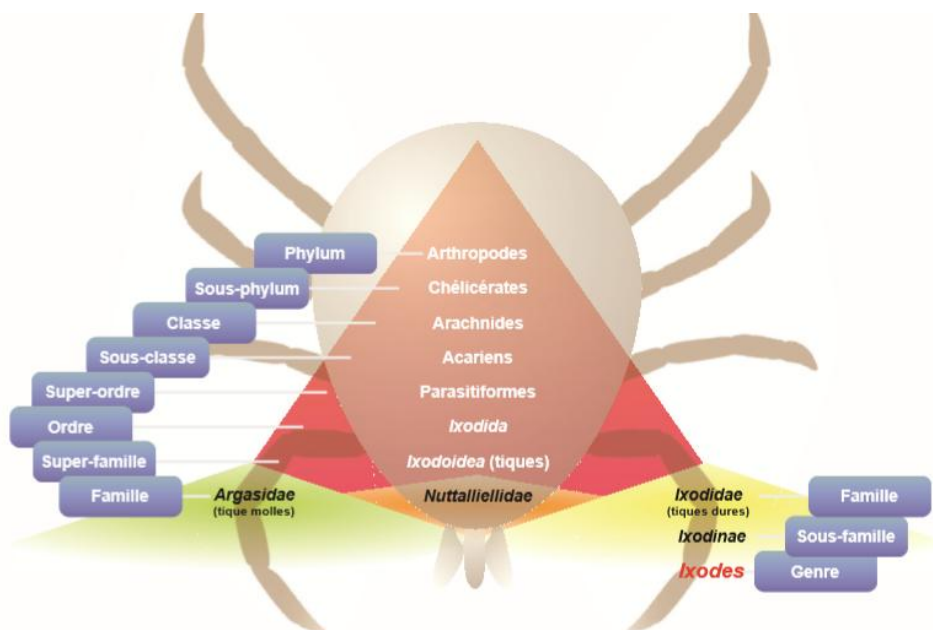
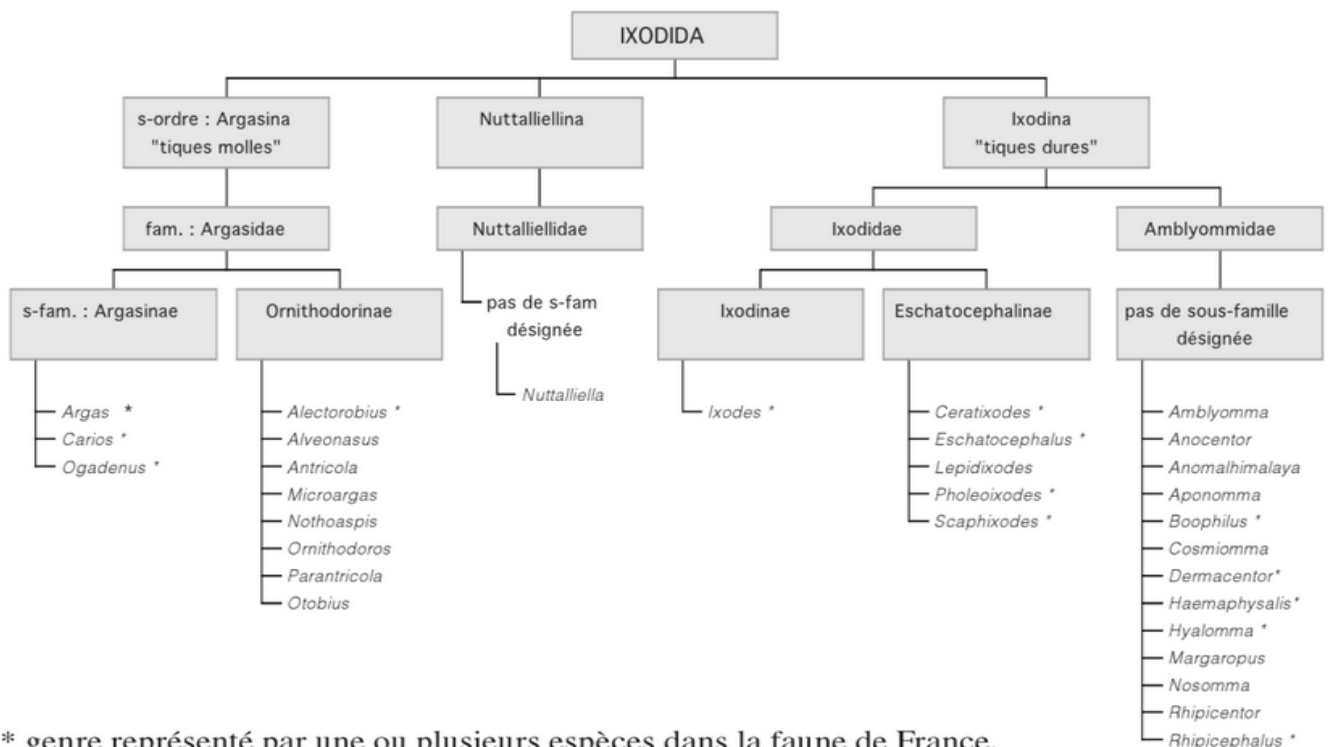


Figure 3 : Taxonomie des tiques

On peut distinguer 3 sous-ordres (7,8) :

- ⤴ Les *Arganisa*, ou « tiques molles » : qui comprennent les argasidae et les ornithodorinae. Dans cette famille, et contrairement aux ixodinae il n'y a pas de différence morphologique notable entre les mâles et les femelles et leur rostre est ventral. Leur nom de tiques molles vient du fait que leurs téguments n'ont pas de sclérisation. Ils se distinguent également par le temps relativement court qu'ils passent sur l'hôte (quelques heures). Ils sont particulièrement présents dans les régions du globe les plus chaudes.
- ⤴ Les *Nuttalliellina*
- ⤴ Les *Ixodina*, ou « tiques dures », sous-ordre qui comprend les ixodes. La morphologie du mâle et de la femelle est différente. A l'inverse des *arganisa*, le rostre est terminal quelque soit le stade de développement et les téguments (parfois colorés et brillants) sont pourvus d'un éperon clarifié (plus développé chez les mâles). Le reste du tégument est plus lâche, afin de permettre une plus grande dilatation et donc un repas sanguin plus important. Cela se traduit par un temps sur l'hôte plus important (de l'ordre de quelques jours).



\* genre représenté par une ou plusieurs espèces dans la faune de France.

Figure 4 : classification des tiques (selon Camicas et al.)



### 3) MORPHOLOGIE ET ANATOMIE D'*IXODES RICINUS*

« *Ixodes* » est un terme grec signifiant gluant. Durant l'antiquité, la glu était une colle issue des baies de gui (« ixos »). Cette association au gui vient sans nuls doutes de la ressemblance entre cette baie et une tique gorgée.

La morphologie varie en fonction du stade de développement de la tique, il y en a trois, séparés chacun par un repas sanguin :

- ♣ Le stade larvaire ;
- ♣ La Nymphe ;
- ♣ Le stade adulte.

#### a) ADULTES

La taille de cette espèce varie entre de 2,4 à 2,8 mm de longueur pour le mâle et entre 3 à 3,6 mm pour la femelle. La taille post-prandiale peut être multipliée par plus de 30 fois. Leur morphologie est de type ovoïdale aplatie. Ils sont dépourvus d'yeux.

Chez le mâle, les téguments sont lisses et durs avec un bouclier dorsal chitinisé. Ce dernier est absent chez la femelle. Leur coloration varie du brun-ocre au gris.

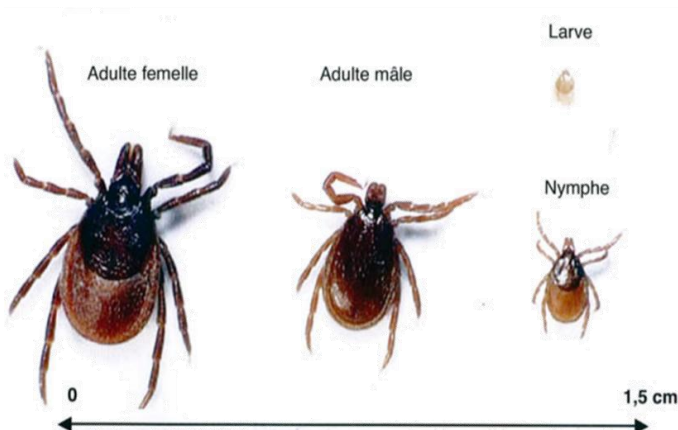


Figure 5 : Les trois stades de développement d'*ixodes ricinus*

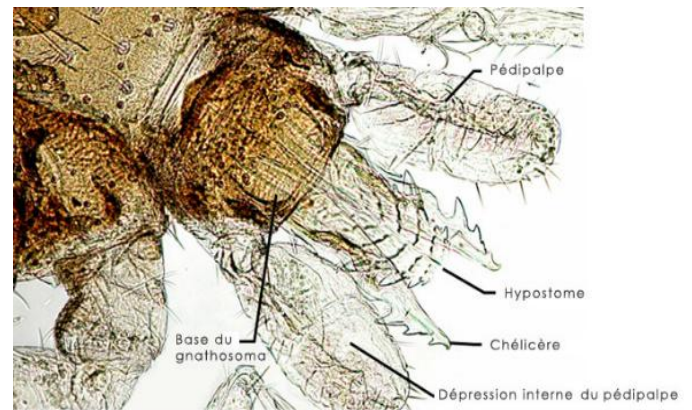


Figure 6 : Pièces buccales d'*ixodes ricinus*.

L'espèce est dotée d'un rostre terminal plus long que large (longirostre) ce qui lui permet une meilleure adhérence à l'hôte. Ce rostre est protégé par des pédipalpes creuses ayant une fonction tactile. Le repas sanguin s'effectue à l'aide d'un hypostome ventral doté de dents disposées dans le sens inverse

de la pénétration. La stabilité à l'hôte est assurée grâce à une paire de chélicères crochetées pouvant entailler la peau pour laisser passer l'hypostome durant le repas sanguin. La respiration se fait via des stigmates respiratoires en arrière des coxas de la quatrième paire de pattes (9).

On notera sur la première paire de pattes, la présence d'un organe sensoriel (l'organe de Haller) lui permettant, à l'aide d'une ventouse (ambulacre) et de griffes, la détection et la préhension d'un hôte. L'organe de Haller permet à *Ixodes ricinus* de détecter les variations de CO<sub>2</sub> dans l'air ambiant mais également le taux d'hygrométrie ainsi que différentes phéromones ainsi que de nombreux autres paramètres (9).

Des glandes salivaires aux multiples fonctions (voir ci-après figure 8) se ramifient pour déboucher sur le pharynx. Ces dernières dégénèrent après le repas pour ne garder qu'une fonction de régulation hydrique.

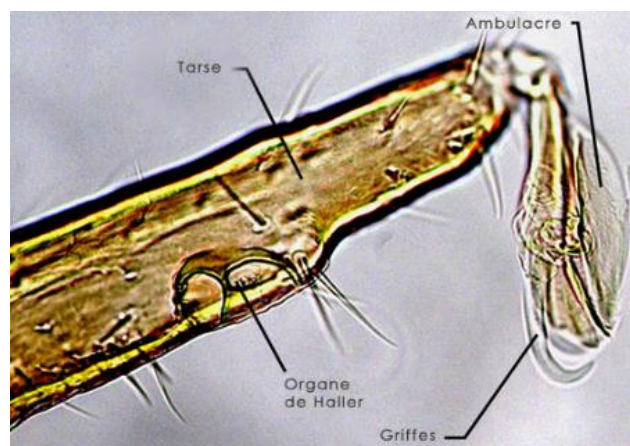


Figure 7 : Vue microscopique de l'extrémité d'une patte d'*ixodes ricinus*

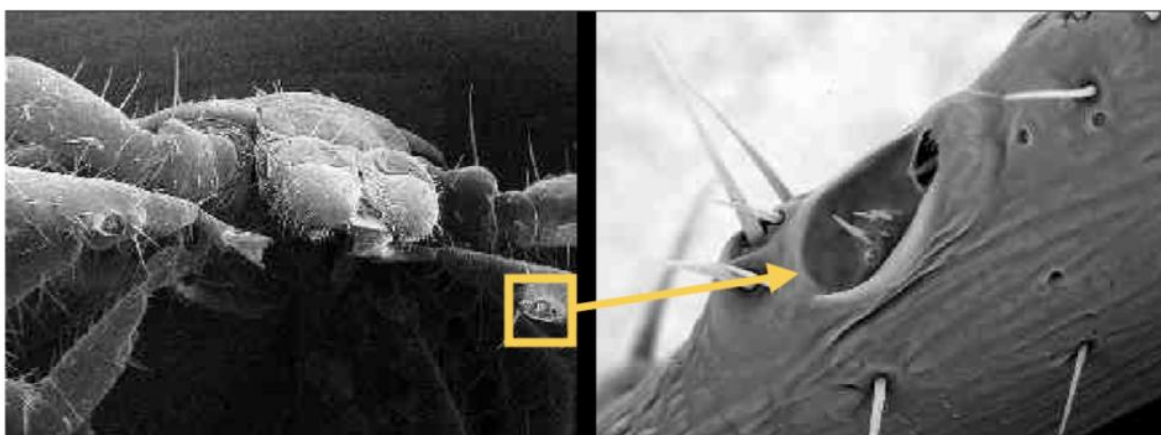


Figure 8 : Vue au microscope électronique de l'organe de Haller

## b) NYMPHES ET LARVES

D'une taille ne dépassant pas 1,3 à 1,5 mm de longueur à jeun, leur écusson dorsal est plus petit et plus arrondi que celui des adultes. La nymphe ne possède pas encore de pore génital.

Morphologiquement assez proche d'une nymphe, les larves sont toutefois plus petites (environ 1mm) et ne possèdent que trois paires de pattes.

## 4) MILIEU

### a) HABITAT - MODE DE VIE

Après un hiver passé à quelques centimètres de profondeur, *Ixodes ricinus* remonte à la surface au printemps, quand les conditions climatiques le permettent, c'est à dire :

- ⤴ une température dépassant les 23°C ;
- ⤴ une hygrométrie supérieure à 60-75%.

Ces conditions étant la plupart du temps réunies au printemps et en automne, ces deux saisons correspondent au pic d'activité des tiques, et par là même, de l'augmentation saisonnière des infections vectorielles. Le maintien d'une bonne balance hydrique est essentiel pour une tique. Pour ce faire, elle doit évacuer de l'eau lors d'un repas pour éviter une hyperhydratation et à l'inverse en économiser lors des périodes de jeunes pour lutter contre la déshydratation (10,11).

Dans la première situation, des pompes ioniques situées au niveau de l'épithélium intestinal vont permettre l'évacuation des ions, et par effet osmotique, de l'eau en excès. Cette eau et ces ions en excès sont alors retransmis à l'hôte via les glandes salivaires (mécanisme propre aux ixodes, d'autres espèces évacuent l'excès par l'intermédiaire des glandes coxales) (10,11).

Dans la seconde situation, la tique doit vivre sur ses réserves et lutter contre la dessiccation. Pour ce faire, les glandes salivaires vont sécréter une substance hygroscopique qui va permettre de retenir l'eau présente dans l'air. La tique va également faire des économies en diminuant la transpiration grâce à son tégument et en limitant l'ouverture des stigmates

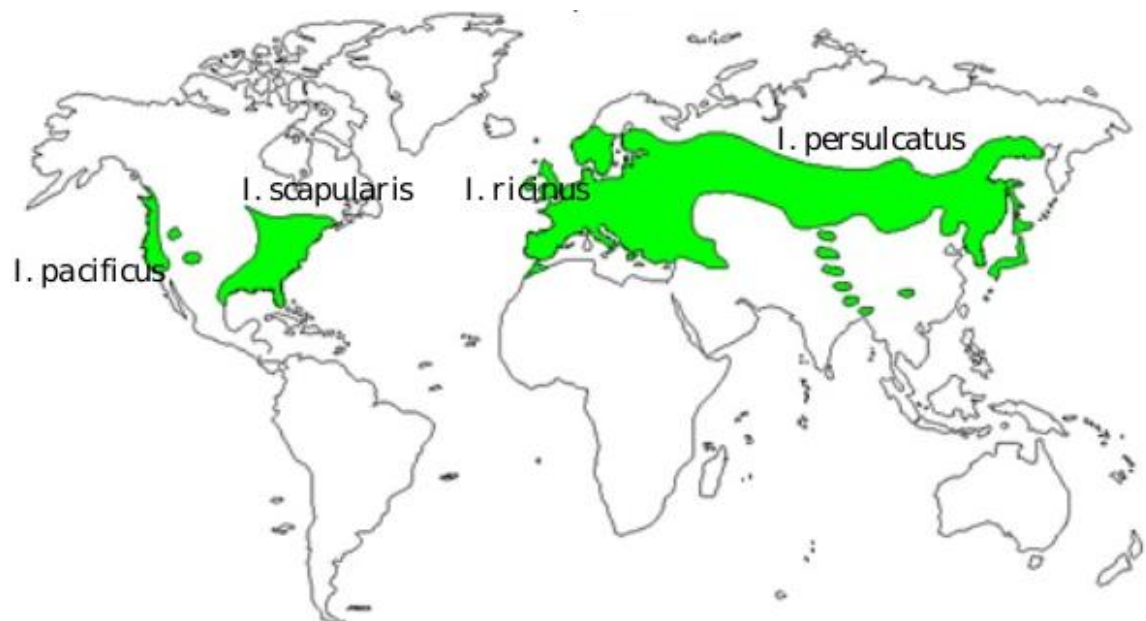
par laquelle l'eau pourrait s'échapper. Et enfin, la tique pourra simplement se déplacer dans un milieu où l'hygrométrie est plus favorable (10,11).

De plus, *Ixodes ricinus* ne supporte pas le climat d'altitude et n'est pas présent au delà de 1300m, même si cette limite peut varier selon le biotope. En effet, cette limite se situe aux alentours de 600m dans les pays anglo-saxons alors qu'elle se trouve vers les 1700m dans les Pyrénées (12).

Un autre critère dont dépend la l'existence ou non d'*I. ricinus* est la présence dans le biotope d'hôtes tolérés par celle-ci. Elle vit sa période d'activité à la recherche d'un hôte et passe naturellement sa vie à sa hauteur. Elle vit donc au niveau du sol, entre les herbes et les basses branches d'arbres, particulièrement présents en lisère de forêt et à proximité des chemins forestiers (12).

Elle passe son temps à attendre sur les herbes hautes, dressées sur leurs pattes arrières avec la première paire de pattes tendues et écartées vers le ciel. En cas de disette ou de conditions défavorables, la tique peut également se mettre à la recherche d'une proie potentielle.

#### b) REPARTITION GEOGRAPHIQUE MONDIALE



**Figure 9 : Répartition mondiale des grandes espèces du genre ixodes d'importance médicale et vétérinaire.**

Bien que de très nombreuses espèces puissent transporter *B. burgdorferi*, la présence dans le vecteur du spirochète n'est pas une condition suffisante

pour la transmission à l'hôte. En effet, d'après J.S Gray, seules 8 espèces (toutes *Ixodes* sp.) peuvent transmettre la borréliose de Lyme (13).

### c) LES TIQUES EN FRANCE METROPOLITAINE

On constate que parmi les 800 espèces recensées dans le monde en 2001, 41 ont été signalées en France (34 *Ixodidae* et 7 *Argasidae*, voir tableau 1) et parmi celles-ci, seules 11 espèces interviennent dans un parasitisme humain (14).

Trois grands genres se partagent le territoire français. Le premier genre de tiques est le genre *Ixodes*, présent sur presque tout le territoire hormis les tiers Sud du pays, qui sera colonisé par les deux autres genres de tiques : à l'Est *Rhipicephalus*, responsable de cas de piroplasmose, et à l'Ouest par *Dermacentor*.

#### Données régionales: morsures de tiques et zones d'abondance



Figure 10 : Données régionales : morsures de tiques et zones d'abondance



Tableau III : Tiques rencontrés en France métropolitaine (14)

<i>Ixodidae</i>	
<i>Prostriata</i>	<i>Metastriata</i>
<i>Ixodes (ixodes) acuminatus</i>	<i>Dermacentor marginatus</i>
<i>Ixodes (ixodes) apronophorus</i>	<i>Dermacentor reticulatus</i>
<i>Ixodes (ixodes) festai</i>	<i>Ripicephalus bursa</i>
<i>Ixodes (ixodes) ricinus</i>	<i>Ripicephalus pusillus</i>
<i>Ixodes (ixodes) ventralloi</i>	<i>Ripicephalus sanguineus</i>
<i>I. (Pholeoixodes) arboricola</i>	<i>Ripicephalus turanicus</i>
<i>I. (Pholeoixodes) canisuga</i>	<i>Haemaphysalis concinna</i>
<i>I. (Pholeoixodes) hexagonus</i>	<i>Haemaphysalis hispanica</i>
<i>I. (Pholeoixodes) lividus</i>	<i>Haemaphysalis inermis</i>
<i>I. (Pholeoixodes) rugicollis</i>	<i>Haemaphysalis punctata</i>
<i>I. (Trichotoixodes) frontalis</i>	<i>Haemaphysalis sulcata</i>
<i>I. (Scaphixodes) caledonicus</i>	<i>Hyalomma gypcium</i>
<i>I. (Scaphixodes) unicavatus</i>	<i>Hyalomma detritum</i>
<i>I. (Multidentatus) rothschildi</i>	<i>Hyalomma lusitanicum</i>
<i>I. (Ceratixodes) uriae</i>	<i>Hyalomma marginatum</i>
<i>I. (Pomerantzevella) simplex</i>	<i>Boophilus annulatus</i>
<i>I. (Exchatocephalus) vespertilionis</i>	
<i>I. (Exopalpiger) trianguliceps</i>	
<i>Aragasidae</i>	
<i>Argas</i>	<i>Ornithodoros</i>
<i>Argas macrostigmatus</i>	<i>Ornithodoros coniceps</i>
<i>Argas persicus</i>	<i>Ornithodoros maritimus</i>
<i>Argas reflexus</i>	
<i>Argas transgaripepinus</i>	
<i>Argas vespertilionis</i>	

d) PROLIFERATION D'I. RICINUS, CAS DE LA LORRAINE

Depuis les années 80, l'écosystème lorrain (comme bien d'autres) est en pleine mutation. Ces modifications, bien que légères, peuvent en les accumulant, expliquer l'augmentation de l'incidence des maladies vectorielles à tiques telles que la borréliose de Lyme. Deux grands types de changement peuvent être évoqués :

i. DES CHANGEMENTS DUS A LA NATURE :

Ce sont les facteurs que l'homme ne peut pas maîtriser. Le vent étant un de ces facteurs, il a une action directe sur les forêts de par sa force destructrice, comme par exemple lors de la tempête Lothar du 26 décembre 1999 qui rase 26 millions de m<sup>3</sup> de forêts dans la région en quelques jours, laissant place à un habitat plus favorable fait de petits végétaux. Les différentes espèces de tiques profitent également de certains oiseaux comme d'hôtes, favorisant la dissémination de l'espèce via les migrations ; or, la région Lorraine a vu éclore trois parcs régionaux ainsi que deux réserves ornithologiques dans les années 70 (15).

ii. DES CHANGEMENTS INDUITS PAR L'HOMME.

De ces deux types de facteurs, il est celui qui a le plus d'impacts sur l'augmentation de la population de tiques. Notre mode de vie est passé en un siècle d'un mode de vie rural à un mode de vie citadin, bouleversant au passage l'ensemble du paysage lorrain (et français). Ainsi notre agriculture est devenue plus industrielle : la population de bovins (cible de choix pour les tiques) tend à s'accroître, de même que le nombre et la taille des cultures mono-céréalières ; alors que dans le même temps, le nombre d'éleveurs, d'agriculteurs ou plus globalement de personnes employées dans le secteur primaire, chute. Il résulte de cela des parcelles de terrain mal entretenues et vite repeuplées par de petits rongeurs et par là même par les tiques (16). Le problème est que ces friches se mêlent aux zones urbaines, mal délimitées et qui s'intriquent avec les zones rurales en un méli-mélo de lotissements, augmentant l'incidence des maladies vectorielles à tiques.

Pour ce qui est du paysage forestier, il faut rappeler que la France est couverte au ¼ par des forêts soit environ 15 millions d'hectares. Ses 882000 Ha de forêt font de la une des régions les plus boisées de France avec un taux de boisement de 37% (ce taux atteint 50% dans les Vosges). A la fin XVIII<sup>ème</sup> siècle, le taux de boisement en Lorraine n'était que de 14%, mais il est ensuite remonté suite aux politiques de reboisement menées au XX<sup>ème</sup> siècle. Depuis les 30 dernières années, l'Office National des Forêts (ONF) mène une politique de rajeunissement de la forêt.

Tableau IV : Types de végétation en Lorraine

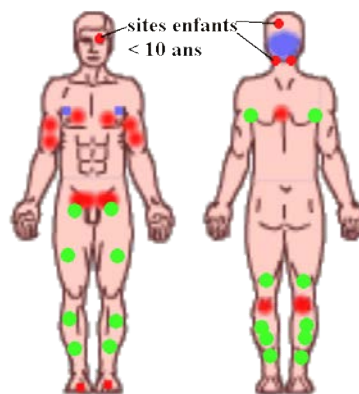
	Forêt	Taux de boisement	Bosquet	Lande	Autre végétation	Sans Végétation	Eau continentale	Occulté	Total
	1000 ha	%	1000 ha	1000 ha	1000 ha	1000 ha	1000 ha	1000 ha	1000 ha
Meurthe-et-Moselle	165 ± 8	31	n.s	n.s	310 ± 8	42 ± 6	n.s	n.s	529
Meuse	231 ± 8	37	n.s	-	363 ± 9	23 ± 4	n.s	-	624
Moselle	189 ± 9	30	n.s	n.s	369 ± 10	52 ± 7	n.s	n.s	626
Vosges	298 ± 9	50	n.s	n.s	246 ± 9	39 ± 6	n.s	-	590
Lorraine	882 ± 17	37	n.s	n.s	1289 ± 18	157 ± 12	24 ± 5	n.s	2369

### 5) LE REPAS SANGUIN - PHYSIOLOGIE DU GORGEMENT

Durant toutes les phases de son développement, la tique aura besoin d'un repas sanguin. Celui-ci lui permettra de survivre, de changer de stade de développement ainsi que de se reproduire (pour la femelle). Selon Anderson et Magnarelli, le repas d'une tique comprend 9 étapes successives (10) :

- ♣ L'appétence : il s'agit de la recherche active ou passive d'un hôte potentiel. La tique reste attentive à différents stimuli (odeur, chaleur, dégagement de CO<sub>2</sub>, vibrations...);
- ♣ L'engagement : la tique adhère à la peau ou la fourrure de l'hôte ;
- ♣ L'exploration : une fois sur l'hôte, la tique va chercher un site de fixation, toujours grâce à différents capteurs ; elle sera attirée par les zones fortement vascularisées, de préférence hors d'atteinte de l'hôte ou d'un prédateur. Chez l'homme, les zones où la peau est fine et humide telles que l'aîne, le creux poplité et la nuque sont particulièrement prisées par les tiques. Chez les enfants, plus petits donc plus à hauteur de tiques, il est fréquent de rencontrer un site de fixation sur la tête (10) ;
- ♣ La pénétration : la tique va créer une lésion sur l'hôte de manière à pouvoir insérer ses pièces buccales. Les chélicères vont découper le derme et l'épiderme. Dans le même temps, on observe une sécrétion salivaire qui va permettre aux protéases qu'elle contient de digérer les tissus. Pendant ce temps, l'hypostome vient s'insérer dans la plaie au rythme de l'ouverture de celle-ci. Grâce à la composition de la salive qui comporte des molécules antalgiques et anti-inflammatoires (17) ;





Sites préférentiels de morsure de tiques

- Ixodes ricinus
- Dermacentor sp
- Rhipicephalus sanguineus

**Figure 11 : Sites préférentiels de morsures de tiques**

- ⤴ L'attachement : lorsque les crochets ventraux assurent la fixation de la tique, celle-ci scelle son ancrage à l'aide d'un ciment qu'elle secrète et qui va très rapidement de solidifier : le site d'alimentation est établi ;
- ⤴ L'ingestion : sous l'effet de la salive, un micro-hématome va se former, contenant sang et exsudat tissulaire dont la tique va se nourrir (10,18)
- ⤴ L'engorgement : cette étape consiste en un cycle entre aspiration et réinjection des fluides dans l'hôte (pour réguler sa consommation hydrique, comme vu plus haut ; mais aussi dans le but de concentrer son ingesta et d'élargir la poche microtraumatique pour toucher d'autres micro-capillaires(17) ;
- ⤴ Le détachement : une fois à satiété, la tique retire ses pièces buccales de l'hôte et réinjecte de la salive dans le but de lyser le ciment qui la retient. Concernant la femelle, elle peut commencer un repas sanguin sans être fécondée mais ne pourra engager cette étape tant qu'elle ne l'aura pas été ;
- ⤴ Le désengagement : la tique se laisse tomber au sol.

Les repas sanguins sont nécessaires pour la survie, la croissance à l'étape suivante du développement, et pour la reproduction (les besoins d'une femelle fécondée sont augmentés). L'alimentation implique un ensemble complexe d'événements comportementaux qui commencent par la faim jusqu'au rassasiement et est une succession de phases chimiques et mécaniques.

La durée totale du gorgement est beaucoup plus longue que chez les autres arthropodes. En effet, la durée du repas est en moyenne de 11 à 12 jours, laps de temps durant lequel la tique multipliera son poids à jeun de 50 à 200 fois. On observera que le rythme du repas suit 2 phases (10) :

- ♣ une phase lente : la tique gonfle peu, cette phase dure plusieurs jours ;
- ♣ une phase rapide : La vitesse de gorgement s'accélère lors du dernier jour.

## 6) LA SALIVE

Comme vu précédemment, la salive joue un rôle crucial dans le repas sanguin en assurant une concentration du repas, une régulation hydrique ainsi que la sécrétion d'un ciment assurant la fixation du parasite.

Les glandes salivaires possèdent 4 types d'acini (ou 3 selon l'espèce) avec chacun des fonctions propres. Notés du type I au type IV, ils sont dits granulaires ou agranulaires. Les acini de type I (ou agranulaires) secrètent un fluide hygroscopique utilisé par la tique dans son homéostasie hydrique. Les autres, plus nombreux sont dit granulaires et sont capable de sécréter un ensemble complexe de molécules qui vont permettre à la tique d'échapper à la réaction immunitaire de l'hôte et participent ainsi à la dissémination du spirochète. Il est à noter que bien qu'infectée, la tique ne transmet pas systématiquement *b. burgdorferi*. En effet, comme vu précédemment, les glandes salivaires s'atrophient une fois à satiété, c'est au cours de cette dégénérescence (qui va favoriser l'excrétion de la salive et le retrait de la tique) que le risque de transmission de *b. burgdorferi* (ou tout autre pathogène) est maximum (12).

Lors d'une effraction tissulaire par un corps étranger, une série de molécules interviennent dans le but de commencer la réparation tissulaire mais également de mobiliser le système immunitaire afin de neutraliser un éventuel pathogène. Dans le cas d'une morsure de tique, ces mécanismes sont contrés par les molécules produites par les acini granulaires qui ont des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, anti-hémostatique et immunomodulateur.

De la vasoconstriction à l'agrégation plaquettaire en passant par la coagulation, les tiques disposent d'un panel de molécules pharmacologiquement actives au niveau de l'hémostase.

La plupart sont des enzymes qui catalysent l'inhibition des protéases de la cascade de la coagulation, notamment la thrombine ou le facteur Xa mais aussi par la voie extrinsèque grâce à des enzymes inhibant la formation du complexe entre le facteur tissulaire et le facteur VIIa (18).

On retrouve également dans la salive des composés lipidiques aux effets vasodilatateurs comme la prostaglandine E2. L'ensemble des sécrétions salivaires aux activités anti-hémostatiques sont présentés dans le tableau suivant

**Tableau V : Composés hémostatiques présents dans la salive de différents tiques.**

Composé	Espèces	Cibles
IRIS	<i>Ixodes ricinus</i>	Facteur Xa, thrombine
IRS-2	<i>Ixodes ricinus</i>	Cathepsine G, thrombine
Ixolaris	<i>Ixodes scapularis</i>	Facteur tissulaire / Facteur VIIa
Penthalaris	<i>Ixodes scapularis</i>	Facteur tissulaire / Facteur VIIa
Salp 14	<i>Ixodes scapularis</i>	Facteur Xa
Prostaglandine E2	<i>Ixodes scapularis</i>	Vasodilatateur

Le détail des molécules immunosuppressives présentes dans la salive des tiques est résumé dans le tableau XXI.

### III) AGENT INFECTIEUX

#### 1) TAXONOMIE

Les bactéries responsables de borréliose de Lyme appartiennent au complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Elles sont toutes issues de l'ordre des spirochetales, qui contient d'autres pathogènes notamment le genre *Treponema*, dont la spirochète de la syphilis (*Treponema pallidum*), ou encore les *Leptospira* responsables de leptospiroses. Elles ont pour famille les spirochaetaceae et font partie du genre *Borrelia*.

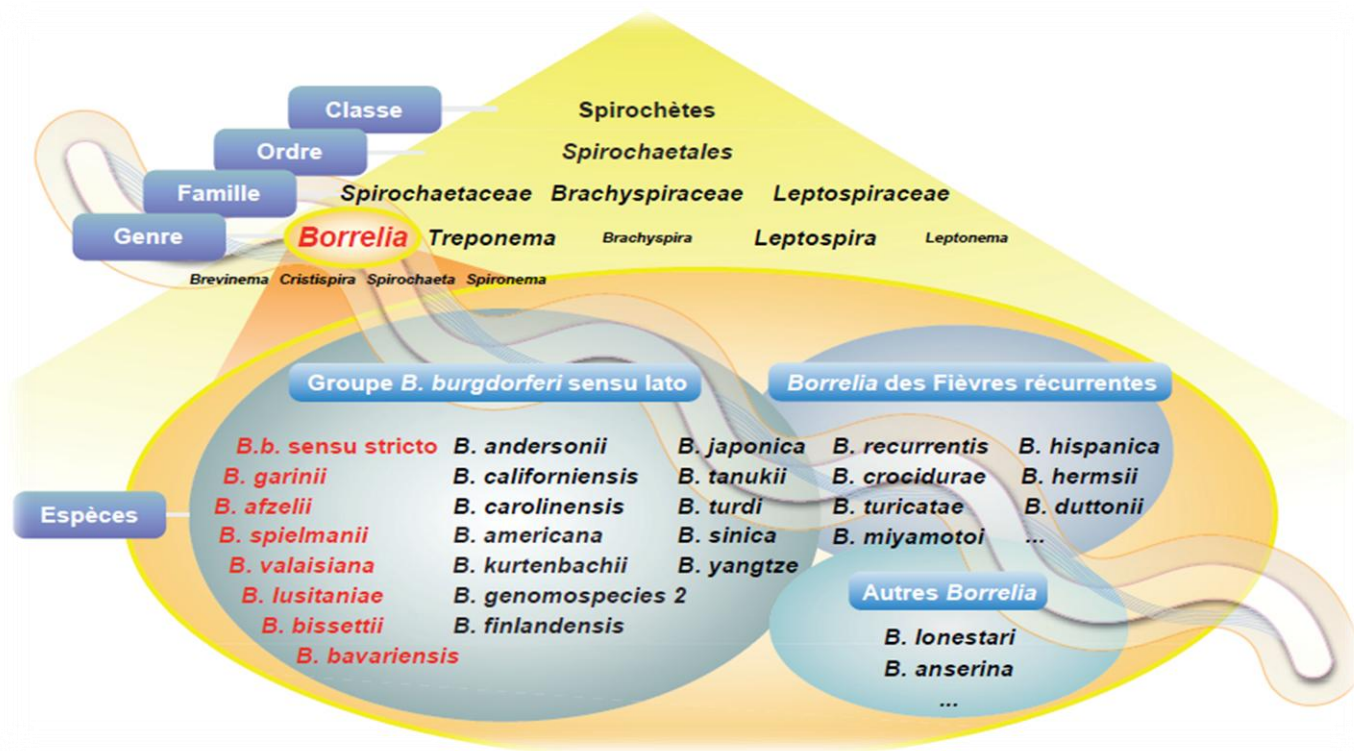


Figure 12 : Taxonomie des espèces de tiques les plus fréquemment rencontrés.

ESPÈCES	ZONES	VECTEURS	POUVOIR PATHOGÈNE
<i>B. afzelii</i>	Europe, Asie.	<i>Ixodes persulcatus</i> (Asie), <i>Ixodes ricinus</i> (Europe).	Borréliose de Lyme. Avec préférentiellement des manifestations cutanées
" <i>B. andersonii</i> "	Amérique du Nord.	<i>Ixodes dentatus</i> .	Non pathogène.
" <i>B. bissettii</i> "	Amérique du Nord.	<i>Ixodes pacificus</i> , <i>Ixodes scapularis</i> *, <i>Ixodes spinipalpis</i> **.	Non pathogène.
<i>B. burgdorferi</i> ss	Europe, U.S.A.	<i>Ixodes pacificus</i> (U.S.A.), <i>Ixodes ricinus</i> (Europe), <i>Ixodes scapularis</i> (U.S.A.), <i>Ixodes uriae</i> (Suède).	Maladie de Lyme. Principalement, mais non exclusivement, responsable d'arthrites.
<i>B. garinii</i>	Europe, Asie.	<i>Ixodes persulcatus</i> (Asie), <i>Ixodes ricinus</i> (Europe).	Borreliose de Lyme. Avec préférentiellement des manifest. neurologiques. Espèce est la plus fréquente en Europe, où la borreliose de Lyme a surtout une traduction neurologique.
<i>B. japonica</i>	Japon.	<i>Ixodes ovatus</i> .	Non pathogène.
<i>B. lusitaniae</i>	Europe, Afrique du Nord.	<i>Ixodes ricinus</i> .	Pouvoir pathogène non prouvé (une souche a cependant été isolée d'un patient atteint d'une infection chronique de la peau).
<i>B. sinica</i>	Chine.	<i>Ixodes ovatus</i> .	Non pathogène.
<i>B. spielmanii</i>	Europe	<i>Ixodes ricinus</i>	Borreliose de Lyme (infections cutanées).
<i>B. tanukii</i>	Japon.	<i>Ixodes tanuki</i> .	Non pathogène.
<i>B. turdi</i>	Japon.	<i>Ixodes turdi</i> .	Non pathogène.
<i>B. valaisiana</i>	Europe, Chine, Corée, Taiwan, Japon.	<i>Ixodes columnnae</i> (Asie), <i>Ixodes nipponensis</i> (Asie), <i>Ixodes ricinus</i> (Europe).	Pouvoir pathogène non prouvé.

Figure 13 : Position taxonomiques des bactéries du genre *Borrelia*

De très nombreuses espèces existent (voir figures 12 et 13) mais on peut distinguer trois principales espèces : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii*. Les répartitions de ces espèces sont assez hétérogènes : *B. burgdorferi* ss est très majoritairement présent en Amérique du nord où elle constitue la principale espèce pathogène. Sur le vieux continent, ce sont les deux autres espèces, *B. garinii* et *B. afzelii* qui ont la plus forte prévalence devant *B. burgdorferi* ss. Hormis ces 3 espèces, 5 autres *Borrelia* du complexe *B. burgdorferi* sl sont également impliqués dans la borréliose de Lyme ou ses co-infections mais n'ont pas toutes le même pouvoir pathogène : *B. spielmanii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. bavariensis* et *B. bissettii*.

## 2) MORPHOLOGIE

Au microscope optique à fond noir ou à contraste de phase, on peut observer la morphologie particulière des *Borrelia*. Comme les autres spirochètes, elles présentent une structure spiralée. D'une longueur allant de 4 à 30  $\mu\text{m}$  de longueur pour un diamètre moyen entre 0,2 et 0,5  $\mu\text{m}$ . Ces dimensions sont susceptibles de varier en fonction de différents facteurs liés à la bactérie comme l'espèce ou la durée de vie, ou à l'environnement. On compte en moyenne une dizaine de spires dont la forme est déterminée par un réseau d'endoflagelles, qui s'enroulent dans l'espace périplasmique autour du peptidoglycane. Ce peptidoglycane délimitant la partie interne de la *Borrelia* est assez fin, cependant la bactérie ne prend pas la coloration de Gram, ce qui fait des *Borrelia* des bactéries à Gram négatif. Elles sont beaucoup plus observables avec une coloration Giemsa (19). En pratique, ces colorations sont peu effectuées, la culture de la bactérie étant longue et difficile.

Autre différence avec les bactéries à Gram négatif, les *Borrelia* ne sont pas pourvues de lipopolysaccharides, leur membrane externe étant constituée par un assemblage de polypeptides et de lipoprotéines qui participent à son pouvoir pathogène et dont la détection par des moyens immunologiques permet l'identification indirecte.

Au niveau interne, son cytoplasme contient différents mésosomes, des granulations, un chromosome linéaire et quelques plasmides mais pas de mitochondries.

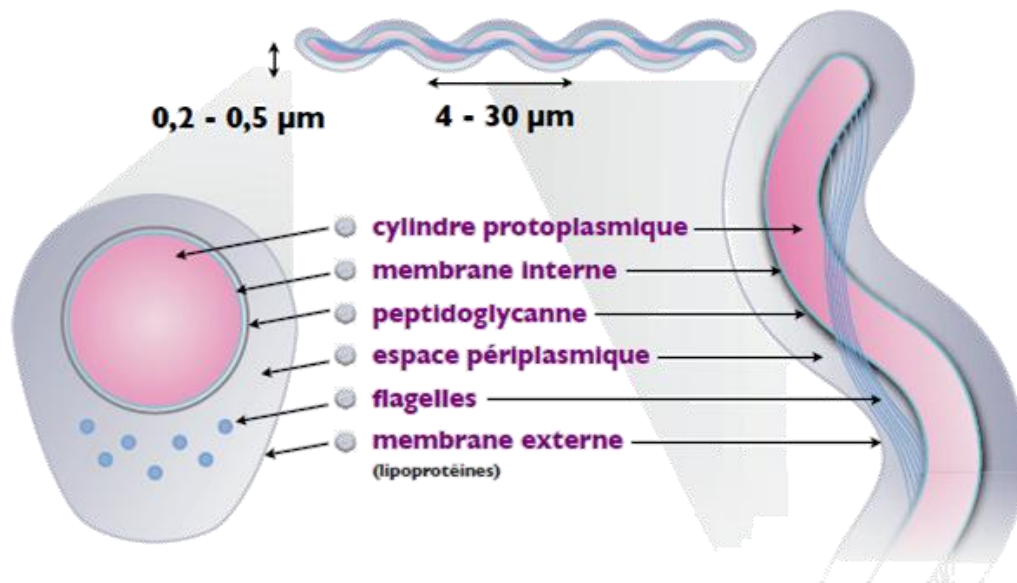


Figure 14 : Structure des bactéries du genre *Borrelia* (17).

Il est connu depuis quelques années que dans des conditions hostiles à sa survie, la *Borrelia* est dotée de mécanismes de pléomorphisme lui permettant de prendre des formes atypiques autres que sa forme spiralée de base. *Borrelia* partagerait ces facultés avec au moins 6 des 12 autres genres de la famille des *Spirochaetaceae* et notamment avec sa cousine *Treponema pallidum* dont on sait qu'elle s'adapte en formant des formes kystiques dans certains stades de syphilis. Malgré les études récentes sur le sujet, ce mécanisme d'adaptation est encore souvent remis en cause par certains spécialistes et les recommandations actuelles ne tiennent nullement compte de ces formes atypiques de *Borrelia*.

Ces changements de structure peuvent intervenir lorsque les conditions de survie de *Borrelia* sont difficiles :

- ⤴ en présence d'antibiotiques, tels que la pénicilline G (20), le metronidazole (21), l'amoxicilline, la ceftriaxone, ou encore la doxycycline (22) ;
- ⤴ lors d'un excès ou un défaut de métabolites dans le milieu (23) ;
- ⤴ en cas de variation du pH (23) ;
- ⤴ lors du vieillissement de la cellule (23) ;
- ⤴ ou encore en cas de présence d'anticorps (24), notamment anti-OspA et anti-OspB.



Ces formes étaient, il y a quelques années encore, classées parmi des formes L de bactéries ou encore comme des bactéries CWD (Cell Wall Deficient), pour signifier qu'il s'agissait de bactéries dépourvues de paroi cellulaire. On sait depuis 2015 qu'en réalité, ces formes atypiques possèdent une paroi cellulaire (le peptidoglycane reste présent) mais celle-ci présente des caractéristiques atypiques, en particulier dans sa composition (25). Selon cette même étude, de nombreux termes utilisés auparavant engloberaient en fait une seule forme atypique : les corps ronds (Round Bodies). Ainsi on ne parlera pas de terme que l'on pourrait retrouver dans une littérature plus ancienne comme ceux de forme L, sphéroblastes, protoplastes, kystes ou cystes...

**Tableau VI : Nouvelle description des différentes formes de *Borrelia burgdorferi* selon L. Meriläinen et al. (25)**

Forme	Morphologie	Taille
Spirochète	Allongée, spiralée	Longueur moyenne de 20 $\mu\text{m}$
Bleb	Forme du spirochète avec protubérances	Diamètre des blebs : $1.3 \pm 0.43 \mu\text{m}$
Corps rond	Sphérique	Diamètre : $2.8 \pm 0.46 \mu\text{m}$
Forme Biofilm-like	Colonie de spirochètes, cependant blebs et corps ronds sont généralement présents.	Se compose de plus de 10 spirochètes / blebs / corps ronds

Les formes blebs seraient en réalité des formes intermédiaires entre la forme spirochète et les corps ronds.

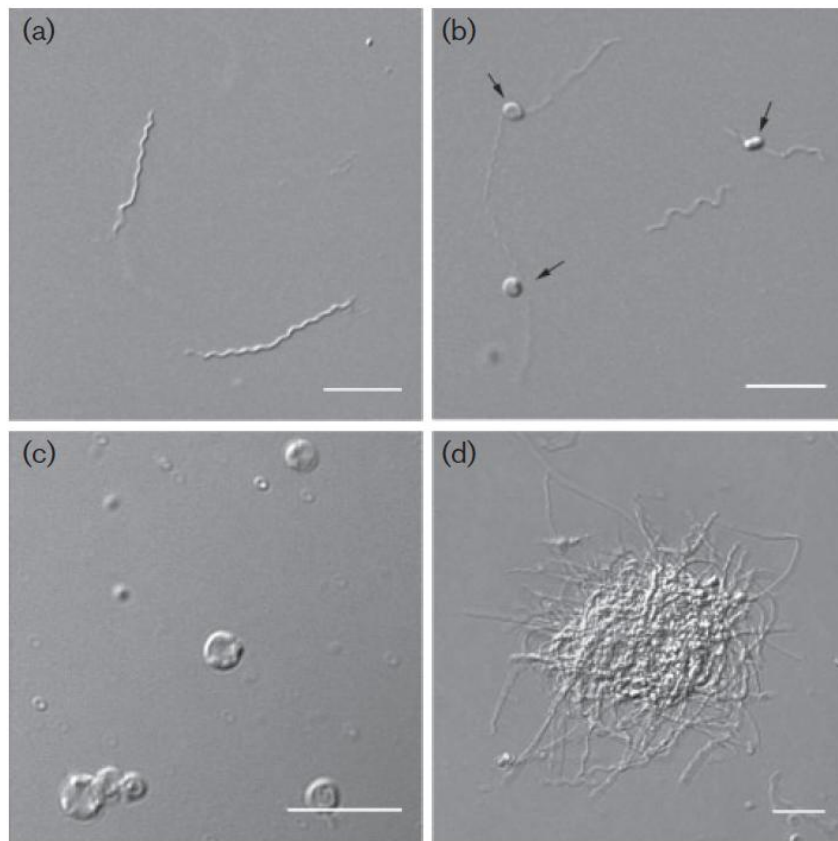


Figure 15 : Différentes formes atypiques de *Borrelia burgdorferi* observées par Meriläinen (25). (a) forme spirochète. (b) forme blebs. (c) corps ronds. (d) forme biofilm-like

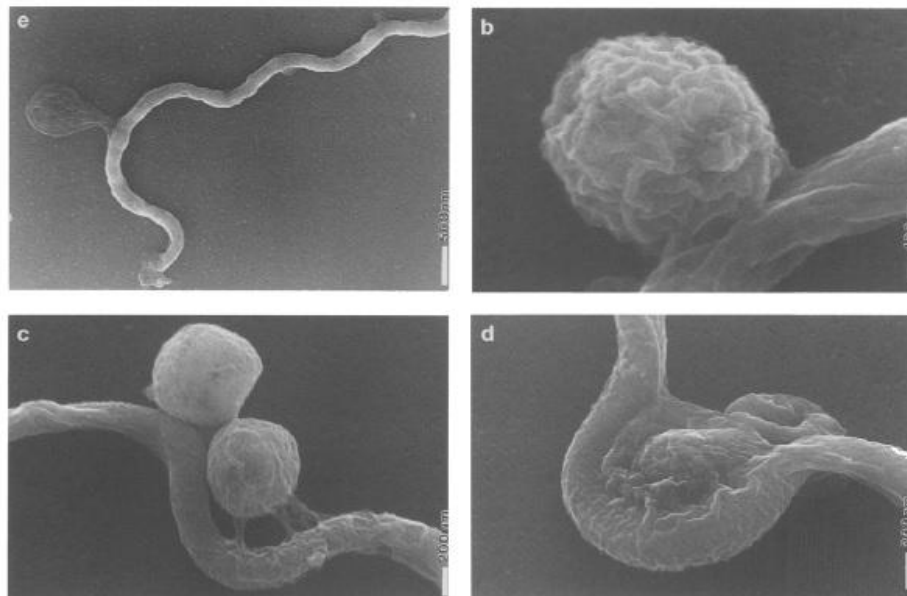
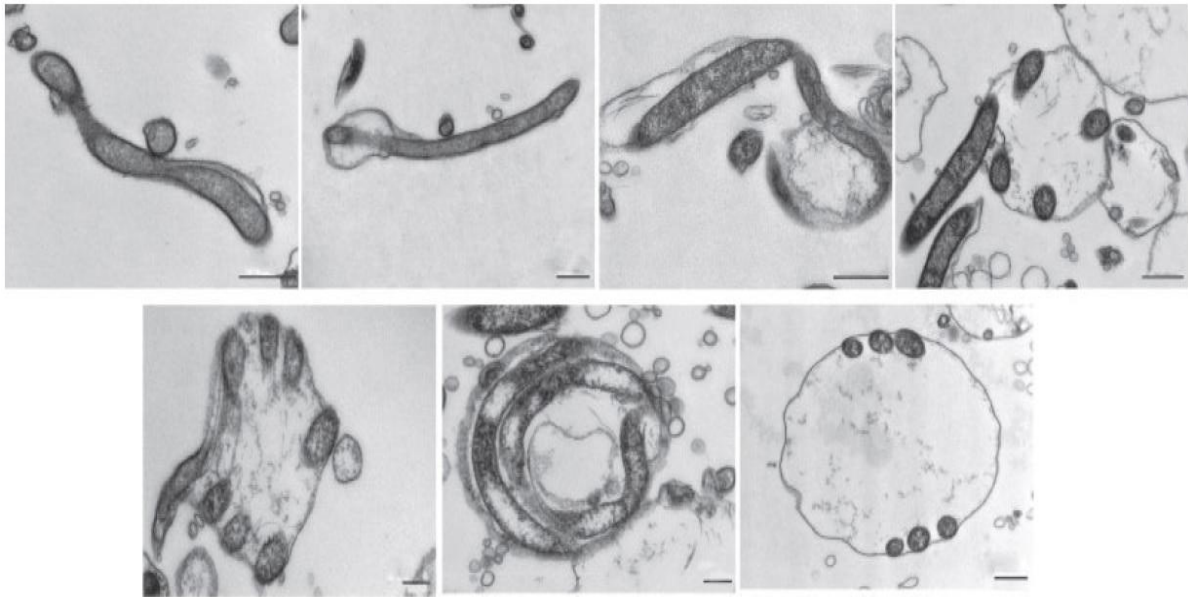


Figure 16 : Vue au microscope électronique de blebs selon Mursic et al. (26)





**Figure 17 : Formation d'un corps rond à partir d'une forme spiralée en passant par la forme de blebs. (25)**

La bactérie sous sa forme de corps rond représente la forme dormante et immobile de la *Borrelia*. Cette conversion d'une forme à une autre peut se faire entre 1 à 24h quand les conditions du milieu sont défavorables (21). Cette transformation est réversible et lorsque ces corps ronds sont réensemencés dans un milieu BSK enrichi, on observe un retour à la forme spiralée en 9 à 17 jours d'incubation (26,27). Ce changement de structure se fait par modification de la synthèse protéique (20), la bactérie se met à ce moment en pause métabolique (21).

Ces changements de formes sont également visibles en culture cellulaire. En effet, des formes annulaires intra et extra-cellulaires ont été décrites en 2006 par Miklossy et al (28). Après avoir infecté des neurones de rat et de poulet, les chercheurs ont retrouvé ces formes atypiques dans et hors des neurones (les structures intracellulaires réagissant à l'anticorps anti-OspA). Ces formes atypiques ont également repris leur forme de spirochètes lorsqu'elles ont été transférées dans un milieu enrichi. Dans cette étude, les membranes ont réagi avec l'anticorps anti-OspA, suggérant que ces formes atypiques sont, soit plus immunoresistantes que les formes mobiles, soit qu'elles échappaient au système immunitaire en ayant un passage intracellulaire. Cette hypothèse longtemps suspectée a été confirmée la même année par Livengood et Gilmore qui ont confirmé la capacité qu'a

*Borrelia* de passer dans le milieu intracellulaire des neurones et des cellules gliales (29).

Deux ans plus tard, la présence de ces formes atypiques a été confirmée *in vivo* d'après une analyse post mortem du cerveau de trois patients atteints de neuroborreliose (30).

De nombreuses études ont montré ces dernières années une forme atypique nommée biofilm-like. Il s'agit d'une structure composée d'un agrégat de *Borrelia* (voir figure 15d). Ces mini colonies ont été observées à la base *in vitro* et dans les intestins des tiques. Cette forme a été étudiée par Srivasta et De Silva en 2009, les chercheurs ont déterminé que leur formation était dépendante de la température, du pH ou de la phase de croissance de *Borrelia*. Il en est de même avec la densité cellulaire.

Cette structure est le plus souvent retrouvée en suspension mais peut aussi se retrouver en surface. Leur architecture globale est similaire aux biofilms de surface (31). Il existe un manque de littérature qui met en corrélation les biofilms de *Borrelia* avec des conséquences cliniques. Cependant, il est spéculé que l'agrégation bactérienne peut améliorer la liaison des bactéries au tissu hôte avec l'évitement de la phagocytose (32). La présence de collagène dans la substance matricielle polymérique (matrice EPS) peut en effet favoriser la liaison au biofilm par suspension de *Borrelia* au tissu hôte (33).

### 3) METABOLISME

La bactérie se développe de manière optimale pour des températures comprises entre 34 et 37°C (19). Elle a la particularité de ne pas utiliser de fer pour son métabolisme mais à la place, le manganèse sert de substrat pour la superoxyde dismutase SODa, métaloenzyme prenant en charge la dégradation des EROs (Espèces Réactifs à l'Oxygène) (34). Cette particularité permet à la *Borrelia* de survivre même dans des milieux pauvres en fer, ce qui est notamment le cas dans les tissus en cours d'inflammation.

*Borrelia burgdorferi* *sl* a des besoins en nutriments spécifiques, ainsi le milieu de culture doit être entre autre supplémenté en ornithine (composant du peptidoglycane) et en acide pyruvique. En ce qui concerne leur tolérance à l'oxygène, elle varie selon la souche observée. Selon une étude de 2006, par De Martino et al. (21) mettant différents phénotypes des 3 principales

espèces dans 2 milieux de culture différents, on remarque que seule *B. burgdorferi* ss est capable de croître en milieu aérobie (3% CO<sub>2</sub>). Les deux autres souches (*B. garinii* et *B. afzelii*) sont la plupart du temps anaérobies strictes et rarement aérotoles. Cette caractéristique leur vient de l'absence de matériel enzymatique adéquat (catalase et peroxydase). L'énergie de ces espèces leur provient donc en grande majorité de la fermentation des sucres.

#### 4) MOBILITE

En terme de matériel génétique, environ 6% du chromosome de *Borrelia* est dédié à la motilité, ce qui est bien supérieur à la plupart des bactéries (35).

De par sa morphologie hélicoïdale particulière, dont sont responsable de 7 à 30 endoflagelles enroulés autour du peptidoglycane, la *Borrelia* est capable de prouesses étonnantes en termes de mobilité.

Il existe trois types de mouvements possibles qui peuvent être imprimés par des contractions complexes des endoflagelles : des mouvements de rotation, de flexion et de translation. Leur mobilité et leur finesse leur permet alors de traverser et de coloniser tous types de tissus.

En effet, la bactérie peut se mouvoir dans un système tri-directionnel grâce aux battements de ces endoflagelles. Ceux-ci sont constitués d'une polymérisation d'un polypeptide de 41kDa : la flagelline qui rend la bactérie capable de se contracter ou se relâcher afin de déformer son squelette et ainsi de se propulser dans son milieu. Cette protéine est d'ailleurs utilisée dans le diagnostic de la maladie car elle est commune à toutes les espèces de *Borrelia burgdorferi* sl. (36). Elle déclenche une réaction immunitaire avec les anticorps monoclonaux H9724 et H604 (37), cependant les flagellines possèdent des épitopes proches d'autres polypeptides notamment ceux de tréponèmes, ce qui induit des sérologies faussement positives, notamment avec la syphilis, la mononucléose infectieuse ou encore avec la polyarthrite rhumatoïde. Les anticorps anti-p41 (ou anti-flagelline) sont cependant présents dans tous les cas de borréliose de Lyme. On distingue deux polypeptides constituant les filaments des endoflagelles : la flagelline FlaB, majoritaire, qui constitue le cœur du flagelle et la flagelline FlaA qui enveloppe et stabilise FlaB (38).

La structure unique de ces endoflagelles est actionnée par une machinerie enzymatique située à l'avant et à l'arrière du cylindre protoplasmique. Ces deux moteurs jumelés contrôlent le fléchissement et la rotation des endoflagelles. On distinguera 4 schémas de rotation (voir figure 18). Encore une fois, ces caractéristiques ne sont présentes que chez les bactéries du genre des *spirochaetaceae*.

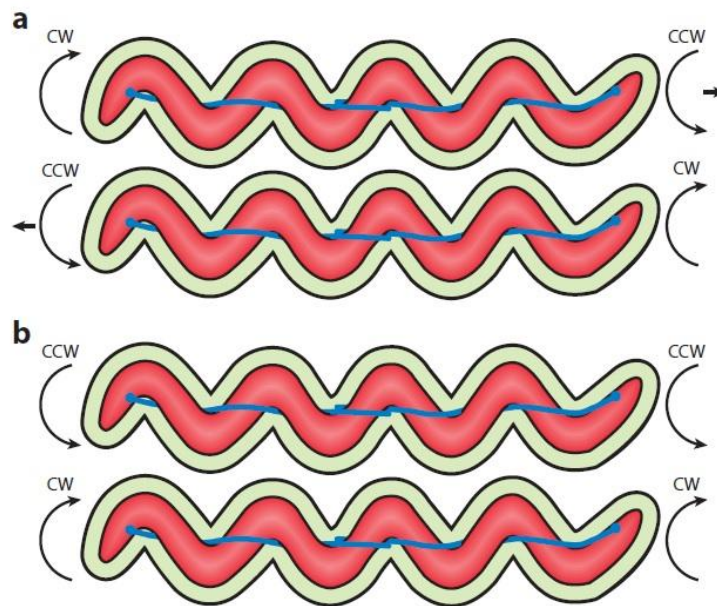


Figure 18 : configurations de nage selon le sens de rotation de l'endoflagelle (39)

## 5) PROTEINES DE SURFACE

Il existe une grande variété de protéines de surface pour *Borrelia burgdorferi* *sl*, de plus leur composition tant qualitative que quantitative varie dans le temps, ce qui traduit une capacité d'adaptation de la bactérie.

Au premier rang de celles-ci se trouvent les protéines de surface de type Osp (Outer Surface Proteins) qui participent à la pathogénicité de *Borrelia*. On peut en distinguer de plusieurs types (40).

- △ Osp A et Osp B: si l'on infecte des souris par une souche mutante de *Borrelia*, dépourvue d'Osp A et B, on constate que ces souches sont capables d'engendrer une arthrite chez les souris infectées mais que par la suite, ces bactéries mutantes ne sont pas capables de coloniser l'intestin d'une tique (40). Il apparaît donc que ces deux protéines jouent un rôle crucial dans la transmission du spirochète en lui

permettant d'adhérer aux cellules intestinales des tiques. Ils produisent chez l'hôte une réaction immunitaire tardive.

- ⤴ Osp C : si Osp A et B sont responsables du maintien du spirochète dans l'intestin de la tique, la protéine de surface Osp C possède quant à elle un rôle important dans la migration vers les glandes salivaires de la tique. Lors du repas sanguin, cette protéine va venir se lier aux protéines salivaires salp 15 et amplifier l'expression de leur gène. La protéine codée ayant des propriétés immunosuppressives (18), l'augmentation de l'expression de celui-ci va permettre au spirochète d'échapper aux cellules cytotoxiques du système immunitaire (41). Il y a donc ici un double bénéfice pour la tique et la bactérie, en évitant le rejet de la tique, ainsi qu'en augmentant la dissémination de *Borrelia*.
- ⤴ D'autres protéines de surface existent, telles que Osp D, E ou F respectivement de 29, 19 et 26 kDa dont la fonction est encore peu connue mais qui déclenchent une réponse sérologique précoce.

On retrouve d'autres protéines ancrées dans la membrane telles que les protéines VlsE (Vesicular membrane protein-like sequence) qui sont des lipoprotéines de 35kDa qui peuvent subir de nombreuses variations antigéniques. Le locus du gène codant pour ces lipoprotéines de surface est situé sur un petit plasmide linéaire (lp28-1) et est composé d'un site exprimant la protéine VlsE et de 15 cassettes d'expression génétique (42). Ces cassettes génétiques sont autant de variations génétiques qui vont engendrer un changement de protéines de surface permettant à la *Borrelia* d'échapper aux réponses anticorps anti-VlsE. Le gène vls qui code la protéine VlsE est situé sur un plasmide linéaire (le plasmide lp28) ; vls est constitué d'un site d'expression (vlsE) et de 15 cassettes silencieuses (non transcrites) situées en amont de celui-ci. Des phénomènes aléatoires de recombinaison génétique entre le site d'expression et les différentes cassettes surviennent dès les premiers jours qui suivent l'infection de l'hôte vertébré et conduisent à l'expression d'un grand nombre de variants VlsE.

## 6) GENOME

Le génome des *Borrelia* est relativement petit, composé de 1,5 millions de paires de bases en moyenne. 40% de son ADN est contenu dans un petit chromosome linéaire, long de 900 kb environ ou 853 gènes, assurant à la bactérie ses fonctions de réplication, de traduction, de transcription, de métabolisme ou encore de transport. Le reste du génome étant répartis dans

de très nombreux plasmides de 5 à 56 kb (43). Ce génome diffère de celui d'espèces proches telles que *leptospira* et *treponema* dans le sens où le taux de bases guanine et cytosine est plus faible, aux alentours de 30% (35).

Ces très nombreux plasmides, jusqu'à 20 en fonction de l'espèce, différencient encore plus *Borrelia* des autres bactéries car il s'agit à ce jour du plus grand nombre de plasmides pour une bactérie. La présence de plasmides linéaires et circulaires fait également de ce spirochète une bactérie atypique. Ce génome, particulier sur le plan structural, l'est également sur le plan de la génomique fonctionnelle. En effet, parmi les 535 gènes identifiés pour la souche *Borrelia burgdorferi* B31, seul 10% de ces gènes présentent des similitudes avec ceux de bactéries d'un genre autre que *Borrelia* (44). Autrement dit, 90% de ces gènes exercent des fonctions spécifiques aux *Borrelia*.

Sur le plan des voies de synthèse, l'exigence de la bactérie en matière de milieu de culture (à savoir la nécessité d'un milieu très enrichi) s'explique par le fait que ce génome est dépourvu de gènes codant pour la synthèse de certains acides aminés, acides gras ou cofacteurs enzymatiques. Cette faible capacité métabolique est compensée par ses plasmides et sa capacité à exploiter les voies métaboliques de l'hôte.

# Physiopathologie

D'abord décrites pour les formes américaines, les manifestations cliniques de borrélioses ont par la suite été complétées par les chercheurs européens. Il n'existe pas de tableau clinique type, mais on peut observer des symptômes statistiquement plus importants que les autres. A ces symptômes viennent ensuite s'ajouter une multitude d'autres statistiquement moins fréquents mais d'une grande diversité dans l'organe touché (variations des symptômes, des périodes d'incubation et de latence, de la réaction immunitaire). C'est cette diversité des symptômes qui a valu à la maladie le surnom de « grande imitatrice ». Cependant on observe tout de même un tableau clinique type décomposé en plusieurs phases se succédant :

- ⤴ phase précoce localisée (anciennement nommée phase primaire) ;
- ⤴ phase précoce disséminée (anciennement nommée phase secondaire) ;
- ⤴ phase tardive (anciennement nommée phase tertiaire)

## I) INCUBATION ET LATENCE

Ici encore, on observe une grande diversité quant à la période d'incubation ; cette période peut aller de 1 à 180 jours dans les cas les plus extrêmes avec une moyenne de 7 à 14 jours (45). De même, les périodes de latence entre les différentes phases sont variables et certaines phases peuvent être atténuées ou même absentes dans certains cas.

Ces différences peuvent être expliquées de par la charge bactérienne inoculée, de la nature des souches impliquées ainsi que par le terrain du patient.

## II) PHASE PRECOCE LOCALISEE

Cette phase, anciennement appelée phase primaire, est caractérisée par l'apparition d'un érythème migrant. Elle consiste en l'apparition au niveau de la zone de piqûre de la tique d'une lésion maculopapuleuse érythémateuse qui doit son nom de « migrant » au fait qu'elle s'étend en cercle de façon centrifuge. En s'étendant, la partie centrale de l'érythème migrant va s'éclaircir de manière partielle ou totale en son centre et la bordure de l'érythème, lieu de rencontre entre le système immunitaire et la



spirochète, va rester inflammatoire et rouge. Ce type de lésion n'est pas ou que très peu prurigineuse. Sans traitement, un érythème migrant peut atteindre une taille allant jusqu'à plus de 30 cm mais elle est résolutive en quelques mois. Globalement, les érythèmes migrants ont un aspect typique en forme de cible mais il existe des variations sur leur forme en fonction des localisations, des pigmentations, de leur aspect central... De même, d'autres types de lésions peuvent apparaître, allant de la vésicule à la nécrose en passant par la desquamation.

D'autres symptômes peuvent être concomitants, ainsi, il n'est pas rare que cet érythème soit accompagné d'un syndrome pseudo-grippal associant fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies et adénopathies.



**Figure 19 : Photographie d'un érythème migrant**

L'érythème migrant est un signe pathognomonique de la phase primaire localisée et vaut à la valeur d'un diagnostic, cependant, il n'est pas présent dans tous les cas. En effet, les chercheurs estiment qu'il n'est présent que dans 70 à 85% des cas de borréliose confirmée.

Sur un plan histologique, seul le derme est touché (pas d'atteinte de l'épiderme) et on observe dans celui-ci un infiltrat interstitiel de lymphocytes T et d'histiocytes, ainsi que plasmocyte, polynucléaires neutrophiles (46). Ces observations sont à mettre en relation avec le fait que l'on retrouve sur ce site une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (47) stimulant le recrutement des histiocytes (comme l'INF- $\gamma$ ) ou des lymphocytes T (comme les cytokines CXCL9 et CXCL10).



Toutes les espèces de *Borrelia* pathogènes peuvent être impliquées dans le déclenchement d'un érythème migrant, avec toutefois quelques variations en fonction de l'espèce. Une rougeur apparaissant précocement (moins de 24h après la pique de la tique) est en faveur d'une réaction inflammatoire à la salive de la tique et non à un érythème migrant.

### III) PHASE PRECOCE DISSEMINEE

Cette phase commence par des signes généraux suivant un syndrome pseudo-grippal. Ce signe est en faveur d'une dissémination hémotogènes de la bactérie (48). Il s'en suit alors une dissémination du pathogène vers des organes cibles. On remarque un tropisme préférentiel vers tel ou tel organe en fonction de l'espèce de *Borrelia* (17), ainsi, *Borrelia afzelii* restera plus volontiers dans le derme, *Borrelia garinii* provoquera majoritairement des atteintes neurologiques ainsi que des lymphocytomes borréliens et enfin *Borrelia burgdorferi* ss aura un tropisme préférentiel pour le milieu osseux (49)

#### 1) MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

De 5 jours à 3 mois après la pique de tique, peuvent apparaître des douleurs sévères résistant souvent aux antidouleurs et se localisant sur un dermatome bien particulier. Ces symptômes peuvent être le signe d'une méningoradiculite (inflammation des méninges et des racines nerveuses). Dans certains cas, ce type de est accompagné d'un déficit moteur ou sensitif pouvant aller jusqu'à la paralysie, ce qui suggère dans ce cas une localisation crânienne de l'infection (50). Ce type de douleurs est à prédominance nocturne parfois exacerbées par le froid ou le chaud.

Toutes les paires de nerfs crâniens peuvent être touchées (de manière unie et bilatérale) mais la paire la plus fréquemment atteinte est le nerf facial (surtout chez l'enfant), se traduisant par des paralysies faciales unies ou bilatérales. Elle peut atteindre aussi d'autres nerfs et être responsable d'une diplopie, d'une névrite optique rétrobulbaire ou encore d'une surdité brusque avec syndrome vestibulaire (45) Ce type d'atteinte se retrouve principalement dans les formes européennes de borréliose et représente de 67 à 85% des neuroborrelioses du vieux continent (51).

Les atteintes purement méningées sont plus rares et sont à l'origine d'une méningite lymphocytaire. On rapporte également des cas de myélites aiguës,

avec troubles sensitifs, moteurs et urinaires et dans les cas les plus extrêmes (mais plus rares) ; l'encéphale peut être touché ce qui se traduira par des céphalées, des troubles cognitifs et dans certains cas par des crises épileptiques (45).



**Figure 20 : Paralyse faciale isolée chez l'enfant et chez l'adulte**

## 2) MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Avec les neuroborrelioses, les manifestations rhumatologiques sont les symptômes les plus fréquents de la phase précoce disséminée. Elles sont plus fréquentes en Amérique du nord qu'en Europe. Cette atteinte articulaire s'observe dans environ 10% des cas. Elle touche plus volontiers les grosses articulations comme le genou. Il s'agit la plupart du temps de monoarthrite bien qu'elle puisse parfois toucher plus d'une articulation (49). D'apparition brutale, elle se traduit par une inflammation de l'articulation. Ces phases inflammatoires aiguës évoluant par poussées (45), rythmées de manière cyclique par des périodes d'amélioration des symptômes avec parfois une migration de l'articulation touchée.



**Figure 21 : Arthrite de Lyme touchant le genou droit.**

### 3) MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Aux USA plus qu'en Europe, l'atteinte cutanée peut prendre la forme d'un érythème migrant multiple dès lors qu'il y a présence d'au moins deux érythèmes migrants évocateurs. Ceux-ci sont habituellement d'une taille similaire mais souvent moins petits qu'une lésion observée dans la phase précoce localisée (52).

Les formes européennes sont caractérisées dans 15% des cas par l'apparition d'un lymphocytome borrélien. Les enfants sont plus touchés par cette lésion que les adultes et la localisation habituelle est située sur le lobe de l'oreille (68) ou encore sur l'aréole chez l'adulte. Il s'agit d'un nodule ou d'une plaque ferme d'une couleur variable allant du violacé au rouge et d'une taille entre 1 et 5cm (45).



**Figure 22 : localisation auriculaire et aréolaire d'un lymphocytome borrélien**

Il se traduit histologiquement par un infiltrat dermique (le derme est épargné), il est dense et principalement constitué de lymphocytes B, mais aussi des plasmocytes ainsi que des polynucléaires éosinophiles (52). Comme dans le cas de l'érythème migrant, on observe l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires comme CXCL9 et 10 mais aussi de CXCL13 responsables du recrutement des lymphocytes B.

#### 4) MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Ce type de manifestations est plus rare que les précédentes. Elles se déclenchent entre 4 et 8 semaines après la phase précoce localisée (45).

Il s'agit la plupart du temps de myocardites pouvant entraîner des troubles du rythme. Ces troubles de la conduction sont le plus souvent bénins et intermittents mais ils peuvent aller jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire de gravité plus ou moins importante (53). Ces signes sont spontanément résolutifs en une quinzaine de jours.

#### 5) MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Elles sont une part marginale des manifestations de la phase précoce disséminée. Elles représentent en effet seulement environ 1% de celles-ci (45). Elles peuvent toucher toutes les couches de l'œil et sont responsables de conjonctivites, de kératites, d'épisclérites tardives, d'uvéites, de névrites ophtalmiques, de cécité, et de paralysie des muscles oculaires.

### IV) PHASE TARDIVE

Elle survient plusieurs années après la pique et apparaît après une période relativement longue de rémission. Ces manifestations tardives de la maladie sont de type inflammatoire. Il semblerait qu'un mécanisme d'abaissement des réactions immunitaires soit mis en cause, bien que celui-ci soit encore mal compris. Dans certains cas, ces symptômes tardifs apparaissent à la suite d'un affaiblissement du système immunitaire ou parfois des suites d'un fort choc émotionnel. Comme dans le cas de la phase précoce disséminée, les symptômes sont la plupart du temps dermatologiques, neurologiques et rhumatologiques. Il est à noter que ces symptômes évoluent sur un mode chronique (17).

## 1) MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

On peut retrouver lors de cette phase des lymphocytomes borréliens mais le symptôme principal est l'apparition d'une acrodermatite chronique atrophiante. Encore appelée maladie de Pick-Herxheimer, cette atteinte cutanée n'est rencontrée presque exclusivement que dans les formes européennes de la phase tardive de la maladie ; sa fréquence est estimée aux alentours de 3% des cas de borréliose confirmés. Elle toucherait plus volontiers les femmes que les hommes (ratio femme/homme de 1,7) et se rencontrerait que très rarement chez l'enfant (73,74).

L'évolution de cette manifestation se fait en deux phases : une phase inflammatoire dans un premier temps puis dans un second temps, une phase atrophique va s'installer pour devenir irréversible. La phase inflammatoire se caractérise par l'apparition de plaques érythémateuses infiltrées pouvant être cyanotiques, localisées sur la face d'extension des membres, en regard des surfaces articulaires. Sans traitement, l'acrodermatite va évoluer en quelques mois et on observera alors un aspect caractéristique de la peau lors de la phase atrophique. Celle-ci va devenir plus fine pour prendre un aspect typique dit en « papier cigarette » pouvant laisser apparaître le réseau veineux, voire des télangiectasies. La peau aura perdu son élasticité mais restera lisse au toucher (56). Il est fréquent de retrouver dans ce type de lésion une allodynie, c'est-à-dire une douleur liée à des stimuli non nociceptifs.



**Figure 23 : Différentes localisations d'acrodermatites chroniques atrophiantes. (dermis.net)**



A cela peuvent également s'ajouter des manifestations ostéo-articulaires dans les articulations situés dans la zone atteinte par l'acrodermatite chronique atrophiante (57). On peut, dans certains cas, retrouver la présence d'autres lésions cutanées telles qu'une hypo ou une hyperpigmentation, l'apparition de nodules fibrotiques, la présence de lignes scléreuses sur les membres,...

Sur le plan histologique, la phase inflammatoire se caractérise par un infiltrat lymphoplasmocytaire dermique périvasculaire respectant le derme. Au stade atrophique, le derme s'amincit fortement le derme commence à se fibroser et la ligne basale séparant le derme de l'épiderme s'aplatit pour perdre son aspect habituel. On observe alors une diminution de la densité de l'infiltrat ainsi qu'une perte en collagène et en fibres élastiques (52). L'infiltrat est majoritairement composé de lymphocytes T. Encore une fois, on retrouve l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ainsi que les chimiokines CXCL9 et 10, à des taux cependant beaucoup plus élevés que dans le cas d'un érythème migrant (47).

La ressemblance avec d'autres pathologies (notamment des pathologies vasculaires telles que l'acrocyanose, l'insuffisance veineuse ou la thrombophlébite) rend parfois le diagnostic difficile.

## 2) MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Elles ne se retrouvent que dans moins de 10% des neuroborréliose (45). Elles surviennent en moyenne 5 ans après la phase précoce localisée. On distingue principalement deux types de lésion, des polyneuropathies sensitives axonales ainsi que des encéphalomyélites chroniques.

A ce stade, les polyneuropathies sensitives axonales se retrouvent dans 2% des cas de neuroborréliosés européenne. Les symptômes associeront des douleurs la plupart aux extrémités des membres ainsi qu'une absence totale ou partielle de la sensibilité profonde, des hypoesthésies thermo-algiques (50). Ce type de lésion est fréquemment rencontré de pair avec des acrodermatites chroniques atrophiantes (58).

Les encéphalomyélites chroniques sont des lésions démyélinisantes donnant des IRM se rapprochant de la sclérose en plaque. A ce stade, le tableau clinique est souvent polymorphe et peut associer des signes d'une atteinte médullaire (avec paralysie légère des membres inférieurs, une ataxie

proprioceptive, et dans certains cas des troubles urinaires), d'une atteinte de l'encéphale (troubles cognitifs touchant en particulier la mémoire ou l'humeur, un syndrome cérébelleux, ou encore un déficit pyramidal) et dans certains cas, une atteinte des paires de nerfs crâniens (45).

### 3) MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Elles concernent principalement les cas de borréliose américaine où elles s'observent dans 10% des cas des formes articulaires (45). Le tableau clinique mime celui d'une polyarthrite rhumatoïde avec cependant des différences, l'atteinte souvent mono-articulaire respectant les os du carpe, et la discrétion du bilan sanguin permettent de la différencier d'une polyarthrite rhumatoïde.

# Traitements

La borréliose de Lyme est habituellement traitée par le biais d'antibiotiques. Les plus actifs et les plus utilisés font partie de la famille des  $\beta$ -lactamines, des cyclines et celle des macrolides. On peut voir intervenir d'autres classes de molécules anti-infectieuses dans certains protocoles (utilisant ces molécules hors de leur AMM la plupart du temps) comme c'est le cas notamment avec le metronidazole ou l'hydrochloroquine.

Au cours de ces dernières années, peu d'études randomisées ont été menées sur le sujet. On dénombre moins d'une vingtaine de ces études, qui comparent chacune deux ou trois classes thérapeutiques entre elles, ou encore évaluent certaines posologies ou durées de traitements. Mais c'est sur ces études que les industriels et les autorités françaises, européennes et américaines se basent pour l'élaboration de leurs recommandations officielles.

Sur le terrain, ces recommandations ne sont pas toujours idéalement appliquées, soit pour des raisons de retard diagnostique, soit par méconnaissance de la profession médicale vis-à-vis de la maladie. Cependant, le nombre conséquent d'échecs thérapeutiques, pousse les médecins à entreprendre l'élaboration de protocoles expérimentaux, élargissant leur arsenal thérapeutique. On observe également l'utilisation de plus en plus importante (sous contrôle médical ou par automédication) d'autres domaines de la pharmacopée comme la phytothérapie mais surtout l'aromathérapie.

## I) MOLECULES UTILISEE

### 1) ANTIBIOTIQUES

#### a) LES B-LACTAMINES : PENICILLINES

##### i. GENERALITES - MECANISME D'ACTION

Les pénicillines sont très largement utilisées dans le traitement des borrélioses. Cette classe thérapeutique agit par lyse de la cellule, en effet, en se fixant sur les plp (protéines liants les pénicillines), les pénicillines



vont permettent l'inhibition des enzymes responsables de la synthèse du peptidoglycane (transpeptidases, carboxypeptidases ou endopeptidases).

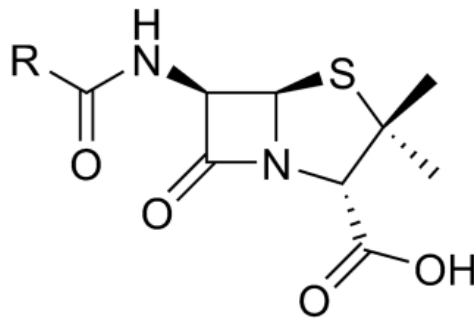


Figure 24 : Structure chimique des  $\beta$ -lactamines

Parmi le large choix de molécules, trois d'entre elles se sont révélées particulièrement actives sur *borrelia burgdorferi sl.*:

- ▲ l'amoxicilline, pénicilline du groupe des aminopénicillines, commercialisée sous les noms de Clamoxyl® ou d'Amodex®.
- ▲ la benzylpénicilline sodique, du groupe des pénicillines G, commercialisée sous le nom de Pénicilline G®.
- ▲ la phénoxybenzylpénicilline, qui est une pénicilline V du groupe des pénicillines G, commercialisée sous le nom d'Oracilline®.

## ii. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

De par l'action des pénicillinases intestinales et sa destruction en milieu acide, la benzylpénicilline sodique ne peut être administrée en *p.o.*, contrairement aux deux autres molécules. Elle est donc administrée par voie IV, avec un pic plasmatique rapide, atteint entre 15 et 30 minutes. La phénoxybenzylpénicilline est administrable par voie orale mais n'est résorbée qu'à 50%, ce qui en fait un de ses principaux défauts, malgré un pic plasmatique plus rapide que l'amoxicilline (1 heure contre 2 pour l'amoxicilline). Il est à noter que sa biodisponibilité modifiée par la prise concomitante d'aliments. C'est donc l'amoxicilline qui reste le mieux absorbée, car résorbée à plus de 80%, avec la présence ou non d'aliments.

Ces pénicillines ont une bonne diffusion dans les liquides extracellulaires (liquide pleural, synovial, lymphatique, ou encore péricardique) mais celle-ci est moindre dans le liquide céphalorachidien, les os, les yeux ou les tissus nerveux. Une inflammation des méninges et des doses élevées permettent aux pénicillines de passer la barrière

hémato-encéphalique et d'atteindre les concentrations thérapeutiques dans le LCR.

La cinétique d'élimination est similaire pour ces trois pénicillines. En effet, leur demi-vie est relativement courte, allant de 30 minutes pour la pénicilline G à 2 heures pour la pénicilline V. Notons que les formes retard, comme la benzylpénicilline associée à du benzathine, sont peut actives sur *Borrelia burgdorferi*, alors qu'elle est utilisée dans l'éradication d'autres spirochètes (comme la syphilis). L'élimination de ces molécules se fait essentiellement par la voie rénale. La métabolisation étant faible (moins de 30%), elle se fait principalement sous forme inchangée.

### iii. PRECAUTIONS D'EMPLOIS ET EFFETS INDESIRABLES.

Le choix de l'antibiotique se fera également sur la base du profil de tolérance de la molécule. Sur ce plan, les pénicillines bénéficient d'une relative sécurité d'emploi, même si elles sont administrées à fortes doses. Cette sécurité est toutefois à nuancer par la possible survenue d'effets indésirables graves.

En premier lieu, on retiendra les possibles réactions allergiques immédiates, déclenchant rash, prurit, jusqu'à l'œdème de Quincke ou retardées, se déclenchant 8 à 10 jours après le début de la prise de l'antibiotique. Leur utilisation dans la thérapeutique de la borréliose de Lyme repose donc sur un interrogatoire préalable sur les antécédents d'allergie (sachant qu'environ 5 à 10% des allergies aux pénicillines sont croisées avec les céphalosporines). De plus, en cas d'administration chez l'insuffisant rénal, les posologies doivent être adaptées. En premier lieu par la présence d'une forte teneur en sodium dans certaines préparations comme la pénicilline G, mais aussi car l'administration de pénicillines à fortes doses expose à un risque d'encéphalopathie (surtout pour la forme IV).

Notons également qu'une utilisation prolongée de pénicillines nécessite un suivi de la numération sanguine, mais aussi cutané ou rénal. Les pénicillines passent dans le lait maternel et à travers la barrière placentaire mais son utilisation reste possible pendant la grossesse ; cependant il est recommandé de suspendre l'allaitement durant l'antibiothérapie.

#### iv. CAS DE LA REACTION DE JARISCH-HERXHEIMER

Parmi les effets indésirables notoires de ces molécules, on retiendra également la possible survenue de réactions de Jarisch-Herxheimer. Il s'agit d'une réaction de l'organisme suite à un traitement visant à éradiquer des spirochètes.

Les premiers cas décrits par les dermatologues autrichiens et allemands Jarisch et Herxheimer quelques heures après l'administration de mercure pour le traitement de la syphilis. Dans le cas de la borréliose de Lyme, la réaction survient quelque peu retardée (entre 24 et 72h) après l'administration de pénicillines et consiste en une exacerbation des symptômes présents ou l'apparition de nouveaux (59), notamment :

- fièvre accompagnée de sueurs
- et frissons ;
- tachycardie ;
- essoufflements ;
- céphalées ;
- prurit ;
- adénopathies périphériques ;
- convulsions dans les cas les plus graves, avec hallucinations et troubles moteurs.

La fréquence de cet événement indésirable a été estimée aux alentours de 15% (60). Le mécanisme du déclenchement de cette réaction est encore peu connu. Une des principales hypothèses est que cette réaction se rapproche d'un choc endotoxinique suite à une lyse massive de la spirochète et la libération de lipoprotéines (61). Une autre hypothèse fait intervenir des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur nécrosant des tumeurs (TNF- $\alpha$ ) ou les interleukines Il-6 et Il-8. En effet, des études ont démontré leurs augmentations successives (TNF- $\alpha$  puis Il-6 et enfin Il-8) en cas de réaction de Jarisch-Herxheimer (62).

Il semblerait que l'intensité et la fréquence de ce type de réaction soit dépendante de la charge bactérienne (63) mais également de la cinétique de la molécule utilisée. En effet, plus vite les concentrations bactéricides sont atteintes et plus les réactions de Jarisch-Herxheimer sont présentes, ce qui explique qu'elles surviennent en majorité avec les Pénicillines (64).

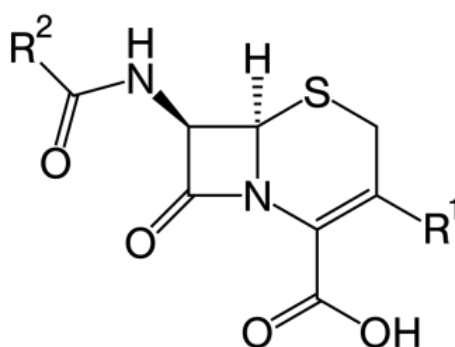
La survenue de cet effet indésirable étant difficile à prévoir et son mécanisme encore mal connu, il reste difficile à prévenir. Dans le cas de la syphilis, on recommande une augmentation progressive des doses, ce qui n'est pas le cas dans celui de la borréliose de Lyme. Cependant, en cas de

survenue de cette réaction, une adaptation temporaire de la posologie est souhaitable. L'utilisation d'anti-inflammatoires et de paracétamol est possible pour le soulagement des symptômes ; de plus des études récentes préconisent l'utilisation d'anticorps anti-TNF- $\alpha$  et de corticoïdes en prévention (59).

## b) LES B-LACTAMINES : CEPHALOSPORINES

### i. GENERALITES - MECANISME D'ACTION

Les céphalosporines dérivent de l'acide amino-7-céphalosporanique (7 ACA), elles possèdent toutes un noyau céphène de base auquel viennent se greffer des chaînes latérales. En fonction du type de chaîne latérale, on observera différentes activités antibactériennes ainsi que différentes propriétés pharmacocinétiques. On parlera de céphalosporines de différentes générations : 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération. Ce sont des antibiotiques à action bactéricide qui agissent comme les pénicillines en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi des bactéries en phase de croissance et ce en se liant aux enzymes cibles, les plp.



**Figure 25 : Structure chimique des céphalosporines.**

Parmi cette famille d'antibiotiques, les molécules suivantes ont montré une action in-vitro dans le traitement de la borréliose de Lyme :

- céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération : le céfaclor (Alfatil®), *Borrelia burgdorferi* sl étant résistante à tous les autres céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération ;
- céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération : la céfuroxime-axétil (Zinnat®)
- céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération : la céfixime (Oroken®), la céfotaxime (Claforan®) disponible uniquement en milieu hospitalier et la ceftriaxone (Rocéphine®).

## ii. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

Bien qu'actif *in vitro* sur *Borrelia burgdorferi* sl, le céfaclor (C1G) est actif à des concentrations beaucoup plus importantes que les autres céphalosporines, cette molécule n'a donc pas été retenue.

Les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération orales possèdent quant à elles de bien meilleures caractéristiques pharmacocinétiques pour le traitement de la borréliose de Lyme. Après absorption, elles jouissent d'une résorption allant de 40 à 50%. Dans le cas de la céfuroxime-axétil, celle-ci est améliorée par la prise concomitante d'aliments. Leur fixation aux protéines plasmatique varie de 30 à 60% et ces antibiotiques ont une bonne diffusion, notamment au niveau cutané, dans les tissus osseux et articulaires ainsi qu'au niveau cardiaque et dans l'humeur aqueuse. Cependant ils ne diffusent pas dans le liquide céphalorachidien et dans les tissus nerveux car ils ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, sauf en cas d'inflammation méningée. Pour ce qui est de leur élimination, elle se fera en moyenne à 80% par voie urinaire sauf pour la céfixime qui sera éliminée majoritairement par voie biliaire. La plupart sera éliminée sans biotransformation, sauf la céfuroxime-axétil qui est une prodrogue nécessitant l'intervention d'une estérase intestinale pour devenir active. Leur demi-vie d'élimination se situe aux alentours de 1,5h avec un maximum à 3,3h pour la céfixime. Certains médecins préconisent dans leurs protocoles l'utilisation de probénecide comme adjuvant aux céphalosporines pour contrer la faible demi-vie des céphalosporines orales (ainsi que des pénicillines)(83). En effet, cette molécule utilisée comme uricosurique interfère avec l'excrétion tubulaire des céphalosporines (et des pénicillines), augmentant ainsi leur demi-vies. Cependant les études s'intéressant à l'utilisant de probénecide ne semblent pas montrer d'amélioration sur la réponse clinique (66).

Pour ce qui est de la ceftriaxone, qui est une céphalosporine utilisée en administration parentérale, elle offre des caractéristiques pharmacocinétiques plus intéressantes encore, notamment grâce à sa demi-vie plus importante que celle des céphalosporines orales avoisinant les 8 heures. Sa distribution est semblable à celles des céphalosporines par voie orale mais elle peut être également utilisée dans les formes de neuroborréliose car, bien qu'elle diffuse mal à travers la barrière hémato-encéphalique, sa CMI (voir tableau VII) très faible compense sa faible

diffusion dans le système nerveux. De plus, une étude (67) menée sur la cinétique bactéricide de différents antibiotiques sur la souche b31 de *Borrelia burgdorferi* a montré que la ceftriaxone a la plus grande vitesse bactéricide, participant ainsi à son efficacité. L'excrétion de la ceftriaxone se fait en majorité (80%) par voie urinaire dont la moitié sous forme inchangée et le reste par voie biliaire.

### iii. PRECAUTIONS D'EMPLOIS ET EFFETS INDESIRABLES.

Les céphalosporines sont des antibiotiques généralement bien tolérés. Le risque majeur est celui de l'hypersensibilité pouvant aller de l'urticaire à l'œdème de Quincke et au choc anaphylactique, et pouvant se traduire au niveau sanguin par une légère hyperéosinophilie. La survenue de cet effet indésirable doit imposer l'arrêt du traitement et la contradiction à vie de la molécule. Il est judicieux de rappeler que 5 à 10% de ces phénomènes allergiques sont croisés avec les pénicillines, d'où l'intérêt de l'interrogatoire avant la prescription. Comme la plupart des antibiotiques, ils peuvent entraîner des troubles digestifs : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales et gastralgies. C'est avec la ceftriaxone que ces effets indésirables (surtout la diarrhée) sont plus importants de par son élimination biliaire beaucoup plus importante. Dans le cas rare où ces phénomènes de diarrhées sont persistantes, il est important de rechercher un cas de colite pseudomembraneuse.

Pour ce qui est des examens de laboratoires, les céphalosporines peuvent positiver un test de Coombs, modifier le taux de créatinine en fonction de la méthode de calcul et également entraîner une augmentation transitoire et modérée des transaminases.

Des précautions d'emploi particulières s'appliquent à la ceftriaxone de par son excrétion biliaire mais aussi par sa forme injectable. Il y a en effet un risque de cholécystite par cristallisation de la ceftriaxone dans les voies biliaires. Ce risque, bien que modéré, est plus important de par l'élimination biliaire et la posologie de 2g/j utilisée dans la borréliose de Lyme. L'injection en IV soit se faire en 10 à 15 minutes au vu du risque de thrombophlébite local.

## c) LES CYCLINES

### i. GENERALITES - MECANISMES D'ACTION

Les cyclines sont des antibiotiques d'hémisynthèse dérivant d'une molécule naturelle obtenue par fermentation puis extraction : la tétracycline. Elles possèdent toutes un squelette commun à 4 cycles (figure 26) : le naphène carboxamide.

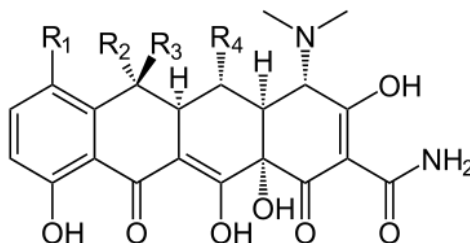


Figure 26 : Structure chimique des cyclines

Ces antibiotiques ont des propriétés bactériostatiques concentration-dépendantes. Ils agissent par inhibition de la synthèse protéique de la *Borrelia*. Après une diffusion passive à travers la membrane externe, la cycline subit un transport actif à travers la membrane cytoplasmique puis va venir se fixer sur la sous-unité 30s des ribosomes ce qui entrainera le blocage de la traduction de l'ARN.

Les cyclines agissent également dans une moindre mesure en interférant avec d'autres systèmes enzymatiques de la *Borrelia* par des phénomènes de complexation ionique.

Dans l'éradication de *Borrelia burgdorferi* sl, 3 molécules ont été étudiées :

- la Tétracycline, cycline naturelle ;
- la Doxycycline (Doxy 100<sup>®</sup>, Doxylis<sup>®</sup>, Granudoxy<sup>®</sup>, Toléxine<sup>®</sup>), cycline de 2<sup>ème</sup> génération ;
- et la Minocycline (Mynocine<sup>®</sup>, Mestacine<sup>®</sup>, Minolis<sup>®</sup>), également cycline de 2<sup>ème</sup> génération, de moins en moins utilisée.

#### ii. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES :

Ces molécules sont toutes administrées par voie orale. Après une absorption dans la partie haute du tube digestif, les cyclines utilisées dans la borréliose de Lyme bénéficient d'une bonne biodisponibilité. En effet, contrairement aux autres cyclines qui sont hydrosolubles, la Minocycline et la Doxycycline n'ont pas de groupement hydroxyle en position 6 du noyau naphène carboxamide ce qui les rend beaucoup plus

lipophiles, augmentant leur biodisponibilité jusqu'à 90 à 100% contre 30 à 40% contre les autres cyclines. De plus, contrairement aux autres cyclines, ces deux molécules ne voient pas leurs biodisponibilités changées par la prise concomitante d'un repas.

Le pic plasmatique est atteint entre 2 et 4h. Les cyclines bénéficient d'une très bonne diffusion intra et extracellulaire avec une affinité particulière pour les tissus calcifiés comme les os ou les dents ; elle diffuse cependant mal à travers la barrière hémato-encéphalique, hormis la Doxycycline. La demi-vie d'élimination de la Doxycycline se situe entre 16 et 18 heures, celle de la Minocycline aux alentours de 18h ce qui leur permet une utilisation biquotidienne, voire quotidienne.

Pour ce qui est de leur élimination, elles sont majoritairement éliminées dans les fèces et dans une moindre mesure par voie rénale. La Doxycycline est éliminée aux environs de 90% par cette voie après concentration dans la bile sous une forme conjuguée inactive. Cette élimination majoritairement fécale permet l'utilisation de la Doxycycline chez l'insuffisant rénal sans adaptation de la posologie car, en cas de diminution de la fonction rénale, on observe une augmentation de l'élimination fécale, sans modification de la demi-vie. Pour la Minocycline, cette élimination se fait à hauteur de 60-70% dont 35% sous forme inchangée.

### iii. PRECAUTIONS D'EMPLOIS ET EFFETS INDESIRABLES.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles digestifs. Ils sont assez fréquents, comme par exemple les nausées, les vomissements, les diarrhées, des épigastalgies, une glossite ou encore une entérocolite. Ces effets digestifs peuvent être dus à deux phénomènes : une modification de la flore digestive d'une part par destruction de la flore saprophyte et d'autre part par un phénomène d'irritation locale. Ce dernier phénomène peut aller jusqu'à engendrer des ulcérations digestives ce qui les contre-indique en cas d'antécédent d'ulcère digestif et impose au patient de prendre le comprimé en position non couchée, avec un grand verre d'eau et de rester debout au moins une heure après la prise afin d'éviter au comprimé d'adhérer à la muqueuse œsophagienne.

La prise de cet antibiotique devra également imposer l'application d'une crème solaire en cas d'exposition aux UV, de par la possible réaction de



photosensibilisation. Celle-ci se traduisant par l'apparition de rashes maculopapuleux et érythémateux.

De plus, de par leur grande affinité pour les tissus calcifiés et la formation dans l'émail et les phanères d'un complexe cycline/calcium, ils sont responsables de dyschromies dentaires, se traduisant par des colorations brunes des dents et des ongles ou encore par des hypoplasies de l'émail ce qui contre-indique ces cyclines dans le traitement de la borréliose de Lyme chez les enfants de moins de 8 ans ainsi que chez les femmes enceintes. Cette affinité se retrouve avec d'autres cations di et trivalents, ce qui impose une prise à distance des sels de fer et des pansements gastriques (contenant des sels de magnésium, d'aluminium ou de calcium).

La Minocycline possède un effet indésirable qui lui est propre : elle peut entraîner une toxicité vestibulaire à l'origine de vertiges, de sensations ébrieuses ou encore d'ataxie.

#### d) LES MACROLIDES

##### i. GENERALITES - MECANISMES D'ACTION

Les macrolides sont des antibiotiques naturels et hémisynthétiques obtenus par fermentation de *streptomyces* et dont l'Erythromycine est le chef de file. Ils ont une nature hétérosidique, ils possèdent une structure constituée d'un cycle lactonique, réuni à des oses substitués par hydroxyles, des groupements alkyles et une fonction basique.

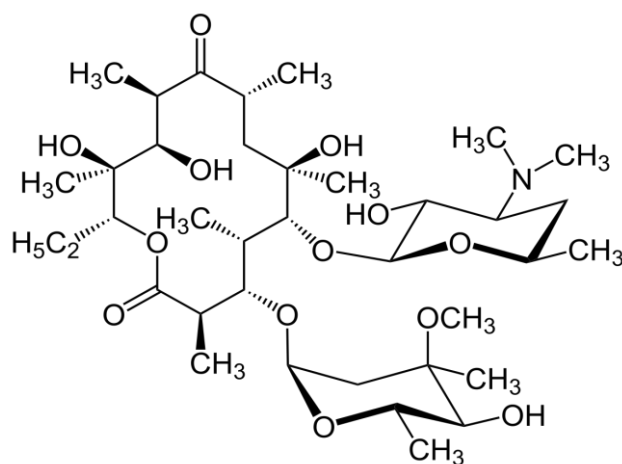


Figure 27 : Structure chimique de l'érythromycine

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques, certains peuvent avoir une action bactéricide à fortes doses. Ils sont temps-dépendants et possèdent un effet post-antibiotique. Ils agissent par inhibition de la synthèse protéique bactérienne. En se fixant sur le site P de la fraction 50S des ribosomes, ils inhibent l'action de la peptidyl transférase empêchant ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt du site P vers le site A. Ils possèdent également une activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire mais ce mécanisme est encore méconnu.

Un ketolide a également été testé pour le traitement de la borréliose de Lyme. Les ketolides appartiennent à la famille des macrolides, dérivant de l'Erythromycine. Ils ont la capacité de se lier à deux sites de fixation du ribosome bactérien.

On distingue 5 macrolides testés sur *Borrelia burgdorferi* sl. :

- l'Erythromycine (Ery<sup>®</sup>, Erythromycine<sup>®</sup>, Egery<sup>®</sup>) macrolide avec un cycle à 14 atomes.
- la Roxithromycine (Claramid<sup>®</sup>, Rulid<sup>®</sup>), d'une structure proche de l'érythromycine ;
- la Clarithromycine (Zeclar<sup>®</sup>, Naxy<sup>®</sup>), également proche de l'Erythromycine au niveau de sa structure ;
- l'Azithromycine (Zithromax<sup>®</sup>, Azadose<sup>®</sup>) qui compte 14 atomes dans son cycle ;
- la Télithromycine (Ketek<sup>®</sup>), seul ketolide testé.

## ii. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

Les macrolides sont des molécules faiblement basiques, solubles dans l'eau mais assez lipophiles. Certaines, dont l'érythromycine, sont instables en milieu acide. On utilisera pour se faire la forme IV, d'autres sels, des esters ou encore des comprimés gastroresistants. Cette destruction dans le milieu acide devient problématique si l'on part du principe qu'il existe des formes intracellulaires de *Borrelia* et que dans ces formes, la bactérie survit au sein de vacuoles dont le contenu est acide ce qui inactiverait ces macrolides malgré leur bonne diffusion en intracellulaire.

Ces macrolides jouissent d'une bonne biodisponibilité bien que celle-ci soit modifiée par la prise concomitante d'un repas. Cependant la prise prandiale de ces antibiotiques augmente leur tolérance digestive, sans cependant bouleverser leur CMI. Seules l'azithromycine et la roxithromycine doivent être prises en dehors des repas (soit une heure avant, soit deux heures après).

Les macrolides sont des molécules lipophiles, ce qui se traduit par un volume de diffusion très élevé et une bonne et large diffusion tant tissulaire qu'intracellulaire. On retrouve ces macrolides dans le lait maternel et dans le placenta mais elles ne se diffusent cependant pas dans le LCR. On notera que l'érythromycine et de la roxithromycine se lient fortement aux protéines plasmatiques (entre 80 et 95%), les autres molécules n'étant liées que de 10 à 30%.

Leurs demi-vies sont variables mais globalement assez longues pour les dernières générations de macrolides. Elles vont de 2 à 3 heures pour la télithromycine, à 11 à 57 heures pour l'azithromycine en passant par 5 heures pour la clarithromycine et 12 heures pour la roxithromycine. De telles demi-vies offrent la possibilité d'une administration quotidienne (pour l'azithromycine) ou biquotidienne pour les autres.

Pour ce qui est de leur métabolisation, elle est majoritairement (de 30 à 50%) faite au niveau hépatique par les cytochromes P450 3A4. L'élimination est donc majoritairement fécale (entre 80 et 95%) ; la voie urinaire étant très faible sauf dans le cas de l'azithromycine ou celle-ci se porte à près de 40%.

### iii. PRECAUTIONS D'EMPLOI ET EFFETS INDESIRABLES

Dans l'ensemble, les macrolides sont des molécules bien tolérées, les effets indésirables les plus fréquents étant des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales). Les molécules à 14 atomes dans leur cycle étant mieux tolérées que l'érythromycine. Les macrolides peuvent être responsables de réactions allergiques, contre indiquant à vie tous les macrolides. Une forte diarrhée lors d'un traitement par macrolide doit orienter vers un diagnostic de colite pseudomembraneuse, effets indésirables graves mais très rares.

Plus rarement, ils peuvent être à l'origine de sensations vertigineuses (érythromycine, roxithromycine, clarithromycine). Lors de traitements prolongés à fortes doses, les macrolides se révèlent ototoxiques, entraînant des troubles de l'audition, d'où une prudence lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments ototoxiques.

On notera également une toxicité cardiovasculaire potentielle dans le cas de l'érythromycine. En effet, elle peut être responsable d'un allongement de l'intervalle QT, entraînant des torsades de pointe ; il conviendra donc de ne pas l'utiliser en cas de troubles du rythme ou en association avec d'autres molécules torsadogènes.

Rappelons que les macrolides sont métabolisés par le foie, ils peuvent dans de rares cas augmenter les transaminases ce qui traduit une certaine hépatotoxicité de ces molécules, d'où une utilisation prudente avec adaptation des posologies avec surveillance des enzymes du foie chez l'insuffisant hépatique. Il faut également garder à l'esprit que ces molécules sont de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, ce qui impose un changement de molécule en cas de traitements métabolisés eux aussi par ce cytochrome.

## 2) CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE

De manière générale, le choix de l'antibiotique se fait en fonction de l'activité *in vitro* de celui-ci vis-à-vis de la bactérie, de la capacité de l'antibiotique à pénétrer jusqu'au site de l'infection, par l'absence de résistance de la bactérie à cet antibiotique et bien sûr en fonction de la sécurité d'emploi de celui-ci. En pratique, seuls 4 de ces antibiotiques disposent d'une AMM au niveau européen (45) :

- △ l'amoxicilline
- △ la ceftriaxone ;
- △ la doxycycline ;
- △ la minocycline ;

### a) SELON DES FACTEURS BACTERIOLOGIQUES.

Tableau VII : Concentrations minimales inhibitrices et bactéricide selon

Antibiotiques	CMI extrêmes ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	CMB extrêmes ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
<i><math>\beta</math>-lactamines</i>		
Pénicillines G	0.015-16	0.05->50
Oxacilline	0.25-2	
Amoxicilline	0.03-4	<0.03->4
Amox-Acide clavulanique	0.125-1	1-16
Pipéracilline	$\leq$ 0.06-0.125	1.3-2.6
Mezlocilline	< 0.06-1	0.125-2
Aztréonam	2->64	16->256
Céfaclor	4-128	64->256
Céfixime	0.25-2	0.8-1.6
Céfuroxime axétil	0.0312->4	0.25->16
Céfoxatime	0.006-1	0.013-1
Ceftriaxone	0.003-4	0.006-4
<i>Carbapénèmes</i>		
Imipénème	0.006-1	
Meropénème	0.012-0.5	0.5-32
<i>Glycopeptides</i>		
Vancomycine	0.25-2	2-32
Teicoplanine	2->8	$\geq$ 8
<i>Tétracyclines</i>		
Tétracycline	0.01-20	0.8-4.1
Minocycline	0.03-1	3-8
Doxycycline	$\leq$ 0.0125-4	0.125->16
<i>Macrolides</i>		
Erythromycine	$\leq$ 0.0019-10	0.015->500
Roxithromycine	$\leq$ 0.015-1.6	0.0125-2.5
Azithromycine	$\leq$ 0.0002-0.06	0.007-4
Clarithromycine	$\leq$ 0.03-0.06	0.06-0.25
<i>Streptogramines</i>		
Quinopristine-Dalfopristine	$\leq$ 0.015-0.25	2-8
<i>Kétolides</i>		
ABT-773/télithromycine	< 0.0002-0.0009	0.0019-0.75
<i>Aminosides</i>		
Tobramycine	8-64	
Amikacine	32->128	$\geq$ 128
<i>Quinolones</i>		
Ofloxacin	0.5-16	1->16
Ciprofloxacine	0.25-8	0.5->16
Lévofloxacine	0.5-8	4->16
<i>Autres</i>		
Acide fusidique	> 4	> 4
Chloramphénicol	1.25-3	4-8
Cotrimoxazole	> 256	> 32
Lincomycine	0.25-1	0.5
Rifampicine	> 16	

Il convient en effet de connaître la sensibilité *in vitro* de *Borrelia burgdorferi* *sl*. Les données de 23 études s'intéressant à la sensibilité de la bactérie vis-à-vis de plusieurs antibiotiques ont été compilées par M. Martinot (68) et résumées dans le tableau suivant.

On appelle CMI et CMB les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides, les concentrations antibiotiques *in vitro* capables d'inhiber la croissance de *Borrelia* pour CMI et de la tuer pour CMB. Plus elles seront basses, plus l'antibiotique sera efficace. Le but de la thérapeutique est de maintenir des concentrations *in vivo* au dessus de ces concentrations (surtout CMB). Dans le cas de la borréliose de Lyme, il est important que la concentration antibiotique au contact de la *Borrelia* se rapproche le plus possible, voire dépasse la CMB<sub>100</sub> (concentration à laquelle 100% des *Borrelia* est éradiquée) afin d'éliminer une éventuelle rechute ou une persistance bactérienne (69).

Dans le cas des  $\beta$ -lactamines, ces concentrations sont assez variables mais elles sont inférieures pour les céphalosporines par rapport aux pénicillines. Dans certains cas, les  $\beta$ -lactamines ont des CMB très hautes, ce qui exclut leur utilisation, c'est par exemple le cas pour les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération. Dans d'autres cas, une CMB haute peut être compensée par une augmentation des doses qui reste tolérable, comme pour le cas de la pénicilline G. On notera que les CMI et CMB sont bien plus basses pour les céphalosporines, notamment pour la ceftriaxone qui possède la CMB la plus basse des  $\beta$ -lactamines (0,006 à 4 $\mu$ g/mL selon les études (86)).

Les cyclines jouissent d'une bonne sensibilité sur *Borrelia burgdorferi* *sl* mais à des concentrations supérieures d'un facteur 10 aux autres antibiotiques. Leurs concentrations semblent rester inférieures aux CMB ce qui signifie que seul un effet bactériostatique est à prévoir (88).

Pour les macrolides, les CMI et CMB sont très faibles, du même ordre que pour les céphalosporines de troisième génération.

Pour ce qui est des résistances aux antibiotiques, les quelques études sur le sujet montrent une résistance acquise à l'érythromycine (70). Ces études suggèrent que la résistance augmente en fonction d'une pré-exposition à l'érythromycine, sans doute le résultat d'une sélection bactérienne.

## b) SELON DES FACTEURS PHARMACOCINETIQUES

Le modèle animal montre la nécessité de garder des concentrations antibiotiques supérieures aux CMI, voire aux CMB durant un temps prolongé (90), la bactéricidie des antibiotiques est dans la plupart des cas assez lente et temps dépendant (72). Dans d'autres cas (comme dans le cas des cyclines), l'efficacité du traitement est dépendante de la concentration en antibiotique (73).

En plus de ces phénomènes temps ou concentrations dépendants, il faut différencier ces antibiotiques par leur capacité à diffuser dans les tissus infectés. Ainsi leur utilisation en thérapeutique dépendra de ces paramètres pharmacocinétiques. Les données sur les concentrations tissulaires de différentes études ont été compilées par Martinot (86) et reportées dans le tableau VIII.

Les  $\beta$ -lactamines sont dotées d'une bonne diffusion cellulaires dans quasiment tous les tissus, ce qui lui confère une concentration bactéricide dans des organes tels que la peau, les tissus mous, les articulations et les tissus osseux (hormis la benzylpénicilline sodique qui se retrouvera dans des concentrations inférieures à la CMB dans les articulations et les os (74)). Bien que toutes les  $\beta$ -lactamines diffusent à travers la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation, seules les C3G et certaines C2g lorsqu'elles sont injectées en IV atteignent des concentrations bactéricides (75). On peut donc dire que les  $\beta$ -lactamines peuvent être utilisées dans toutes les formes de borréliose, avec une préférence pour les C3G IV pour les formes neurologiques.

Les cyclines bénéficient également d'une bonne diffusion avec une affinité particulière pour les tissus calcifiés. Cependant, elles passent très difficilement la barrière hémato-encéphalique, sauf la Doxycycline qui de par sa lipophile diffuse dans le SNC (76). Les cyclines jouissent aussi d'une bonne diffusion intracellulaire. Elles sont parfois prescrites par certains médecins pour éradiquer les formes intracellulaires de *Borrelia*. Leur usage se limitera toutefois aux formes non neurologiques de borréliose.

Enfin, les macrolides diffusent également dans de nombreux tissus comme la peau, les os ou les articulations. Ils diffusent dans le secteur intracellulaire de manière plus importante que celle des cyclines, cette

forte accumulation en intracellulaire est particulièrement vraie pour l'azithromycine (74). A l'instar des cyclines, les macrolides ne se retrouvent pas dans le LCR et ne peuvent donc être utilisées dans les formes neurologiques de borréliose.

**Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques des différents antibiotiques utilisés dans la borréliose de Lyme (26)**

Molécule/Posologie/Voie d'administration	Pic sérique (Cmax) (µg/ml)	Diffusion dans le LCR (méninges inflammées) (µg/ml)	Diffusion dans le liquide synovial
<b>β-lactamines</b>			
Pénicilline G 1 M/600 mg po 1.10 <sup>6</sup> unités IV	3,8 12	5 à 10%	Bonne
Amoxicilline 1000 mg po 1000 mg IV	8,2-13,6 77.6	0,1 à 1,5 2,9 à 40	
Pipéracilline 4000 mg IV	330,7	Bonne	
Céfuroxime axétil 500 mg po	3,6-8,6	10%	
Céfixime 400 mg po	3,7 à 4,8		
Céfotaxime 1000 mg IV 2g/8h	100	10	
Ceftriaxone 1 g IV/IM 2 g/24h	151/80	6	
Imipénème 500 mg IV	52,1 à 65		
<b>Macrolides</b>			
Erythromycine 500 mg po 1000 mg po 1000 mg IV	2,5 4,3 10	Mauvaise à nulle	Bonne
Roxithromycine 150 mg po	6.6 à 9		
Azithromycine 250 mg po 500 mg po	0,2 0,31 à 0,4	0 à 10%	
Clarithromycine 500 mg x 2 po	2,51	Mauvaise à nulle	
<b>Cyclines</b>			
Doxycycline 200 mg po 400 mg po	1,9 à 7,1 7,5	0,2 à 1 1,1	Bonne
Kétolides (télichromycine) 800 mg po	2,9 ± 1,6		



Les études comparatives des différents antibiotiques en phase primaire sont données en annexe I. Elles sont encore une fois difficilement comparables du fait de méthodologies différentes.

#### c) LIMITES DE CES ETUDES

Les différentes méthodologies sont répertoriées dans l'annexe III.

Encore une fois, l'absence de standardisation des méthodes utilisées dans les 23 études compilées par Martinot (68) est un frein à l'utilisation optimale de ces molécules. Il existe en effet un grand nombre de différences entre elles, notamment :

- △ des périodes d'incubation plus ou moins longues allant de 48h à 10 jours ;
- △ des populations bactériennes allant de  $10^4$  à  $2,5.10^7$  *borrelia*/mL sachant que la culture de *Borrelia* est dépendante de la taille de l'inoculum;
- △ 8 méthodologies différentes de détermination de la CMB et 9 concernant celles de la CMI, avec tout autant de critères différents.

Il s'est avéré également que dans certaines de ces études, notamment les plus anciennes, les milieux de cultures induisent des interactions avec certains antibiotiques testés. Comme c'est le cas entre le milieu de culture BSK (milieu de Barbour Stoenner Kelly) et qui entraîne une baisse d'activité de l'amoxicilline (67) et qui augmente celle de la doxycycline et de l'érythromycine (77).

Enfin, ces études ne concernent qu'un petit nombre de souches de *Borrelia* or, il peut exister des différences de réponse aux antibiotiques selon le génotype de *Borrelia* (78).

#### d) ÉTUDES AU LONG TERME

Malgré un traitement antibiotique désormais consensuel de la maladie de Lyme, une part significative de patients correctement traités présentent des troubles chroniques. Pour certains cliniciens, cette chronicité est liée à la persistance du spirochète et requiert ainsi une antibiothérapie prolongée. Pour d'autres, il n'y a pas de bénéfice à traiter par antibiotiques.

L'évaluation de l'efficacité des traitements est rendue difficile du fait du caractère subjectif des symptômes. On recense des études allant dans le sens d'un bénéfice pour le patient à allonger la durée de traitement, et d'autres allant dans le sens inverse. En France, la 16<sup>ème</sup> conférence de consensus de 2006 sur la maladie de Lyme conclut qu'il n'existe pas de bénéfice à prolonger l'antibiothérapie (45), tout en mettant en avant la grande disparité d'études quant à la durée optimale de traitement. Il s'agit donc de la position officielle du système de santé français, l'antibiothérapie se limitera donc à 2 à 3 semaines en phase précoce et 3 à 4 semaines en phase tardive (45).

Depuis les années 2000, on recense deux études randomisées d'utilisation d'un antibiotique contre placebo avec de longues durées de traitement pour le traitement des phases chroniques allant dans le sens du consensus de 2006 (79,80). On notera tout de même certaines faiblesses au niveau de la méthodologie de ces études, en premier lieu l'utilisation d'un score de qualité de vie (SF-36). Cet outil possède ses limites, il s'agit d'un questionnaire rempli par le patient lui-même, il sera donc relativement subjectif sur un échantillonnage de patient assez faible. Il s'agit d'un questionnaire recueillant la qualité de vie générale des patients, après un premier traitement antibiotique de 2 semaines et après un nouveau traitement de 14 semaines. Certains médecins jugent cette durée d'étude encore trop courte à la lumière des mécanismes de résistance et d'échappement de la bactérie, elle ne permettrait pas selon eux d'obtenir une amélioration significative de la qualité de vie. Ces études ont bel et bien démontré une amélioration de ce score SF-36 après 14 semaines mais cette amélioration n'a pas été jugée significative après 26 semaines. Nous noterons aussi un taux important de patients séronégatifs dans ces études. On déplorera également que seules 3 molécules aient été étudiées : la ceftriaxone en IV (79), la clarithromycine + l'hydroxychloroquine (80) et la doxycycline (79,80). Enfin, cette méthodologie ne permet pas de différencier l'impact de la maladie sur la qualité de vie de l'impact des effets indésirables liés aux traitements ainsi que les oscillations de ces symptômes.

Dans le même temps, des médecins ont effectuées des études prospectives ouvertes montrant une amélioration (81-83). Ces études ont démontré une meilleure efficacité de l'association macrolide et hydroxychloroquine sur ces syndromes poly-organiques suite à une

morsure de tique (83). Cependant, les résultats sont difficilement analysables puisque ces études sont prospectives et non en double avec contre placebo. Les autres critères d'inclusion des patients dans l'étude sont sinon comparables entre elles. Deux études ont été menées en double aveugle contre placebo avec très sensiblement la même méthodologie que celles sur lesquelles se basent la dernière conférence de consensus (et par conséquent le même système de notation selon l'amélioration de la qualité de vie). Ces études vont dans le sens d'une amélioration de la qualité de vie après 12 semaines d'antibiotiques. Cependant, il n'est pas observé de nette amélioration de la qualité de vie après 24 semaines d'antibiothérapie, sauf en ce qui concerne les douleurs (84). Cette amélioration des symptômes serait plus importante dans les cas de neuroborrélioses avec l'utilisation de ceftriaxone sur de longues durées (85). Durant les 6 mois de ces études, 26,1% des patients recevant l'antibiotique ont noté au moins événement indésirable imputable à l'antibiotique.

### 3) AUTRES CLASSES THERAPEUTIQUES

Le consensus n'étant pas fait autour du traitement des borrélioses, certains médecins ou équipe de médecins se lancent dans l'utilisation hors AMM de certaines molécules. Les quatre principales molécules ayant fait l'objet d'essais cliniques randomisés sont listées ci-dessous :

#### a) L'HYDROXYCHLOROQUINE

Cette molécule de la famille des amino-4-quinoléines, historiquement utilisée pour le traitement du paludisme, est retrouvée dans le Plaquenil® utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde. Elle possède des propriétés bactériostatiques (21). En cas de co-infections, ses propriétés antiparasitaires peuvent permettre à l'hydroxychloroquine de lutter contre les co-infections telles que *Babesia* (86).

Dans une étude de 2003, les chercheurs ont suggéré que cet antibactérien aurait une action synergique avec d'autres antibiotiques tels que les macrolides (83). Cette synergie d'action avec les macrolides tiendrait du fait que l'hydroxychloroquine augmenterait la stabilité des macrolides dans le phagolysosome des leucocytes en augmentant le pH de

ceux-ci, dans l'hypothèse d'une forme intracellulaire de *Borrelia*. Cette molécule possède également des propriétés anti-inflammatoires.

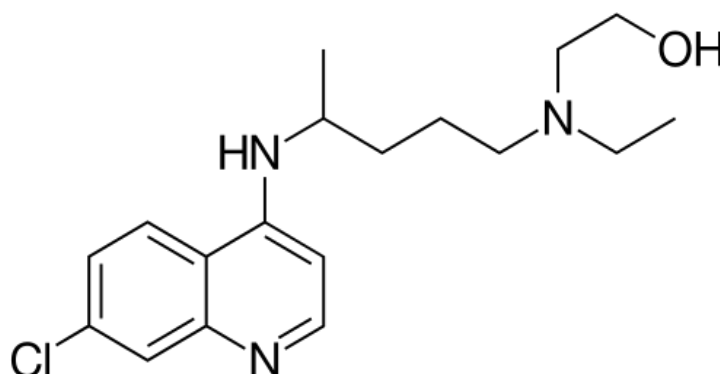


Figure 28 : structure chimique de l'hydroxychloroquine.

Un risque d'atteinte de la rétine nécessite un suivi ophtalmologique au minimum annuel lors de l'utilisation de cet antiparasitaire. Ce risque contre-indique sa prescription s'il existe une rétinopathie. Heureusement cet effet indésirable grave apparaît après plusieurs années de traitement. Aux doses curatives, les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des nausées ainsi que des vertiges, et sont réversibles à l'arrêt du traitement. Avec l'augmentation des doses, une toxicité cardiaque apparaît, entraînant des troubles du rythme cardiaque.

#### b) LA DAPSONE

La Dapsone, commercialisée sous le nom de Disulone® est un antibiotique de la famille des sulfones (diamino sulfone). Il s'agit d'un antibiotique utilisé dans le traitement de bactéries ou autre micro-organisme fortement résistants, responsables de maladies infectieuses persistantes comme la lèpre (*Mycobacterium leprae*), la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*) ou la toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*),... Elle inhibe l'activité des polynucléaires neutrophiles en diminuant des fonctions cytotoxiques ainsi que leur activité lysosomale. La Dapsone s'est révélée avoir des effets bactériostatiques sur ces bactéries et une étude en 2015 (87) a montré son utilité contre les formes persistantes de *Borrelia*. Selon Horowitz en 2016 (81), cette molécule aurait son utilité en cas de symptômes résistants à différentes classes antibiotiques, de co-infections, notamment avec *Babesia* ou encore dans le cas où la sévérité des symptômes impose le passage à l'antibiotique en intraveineuse ou que la voie parentérale n'a pas montré de résultats. Des travaux sur le même

sujet par une équipe de l'université de New Haven dans le Connecticut sont encore en cours pour démontrer son activité sur les formes biofilm-like.

Ayant une demi-vie aux alentours de 28h, une seule administration par jour est nécessaire. La Dapsone diffuse globalement bien dans tous les tissus, en particulier dans la peau. Son élimination est rénale.

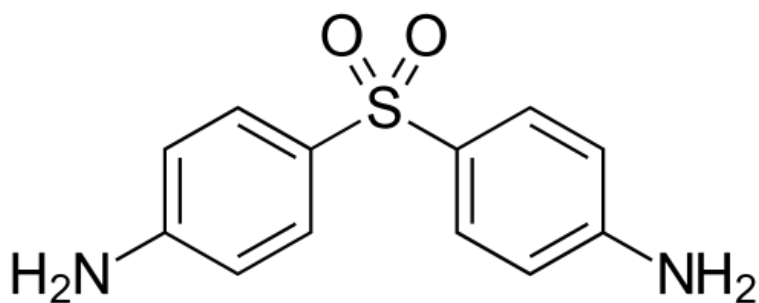


Figure 29 : Structure chimique de la Dapsone.

Son utilisation doit cependant se faire sous surveillance médicale de par ces effets indésirables possibles, notamment ses effets au niveau sanguin. En effet, quelque soit la dose utilisée, la dapsone est capable d'induire une hémolyse et à forte dose, elle est responsable d'une anémie hémolytique. Ces effets imposent donc un bilan sanguin avant l'instauration de la molécule dans le protocole thérapeutique. Ce risque d'anémie est toutefois diminué par l'adjonction dans la Disulone® d'oxalate de fer. Le risque de méthémoglobinémie engendré par la prise de dapsone nécessite un contrôle hebdomadaire des taux de méthémoglobine et nécessite une diminution de la dose si celui-ci dépasse les 5%. Des manifestations allergiques peuvent apparaître surtout s'il existe une intolérance au cotrimoxazole. Ce syndrome d'hypersensibilité intervient dans les deux premiers mois de traitement et se caractérise par l'apparition d'un rash. Il est également possible de rencontrer quelques troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, selles noires) et quelques fois neurologiques (céphalée, état maniaque,...) Enfin, un autre effet indésirable de la Dapsone a été fréquemment retrouvé lors de l'utilisation de la dapsone dans un protocole de traitement de la maladie de Lyme ; comme dans le cas des pénicillines, la dapsone serait responsable de réactions de Jarisch-Herxheimer pouvant être sévère (81).

### c) LE SULFAMETHOXAZOLE ET LE TRIMETHOPRIME

Cette association entre un sulfamide (le Sulfamethoxazole) et une diaminopyridine (le Triméthoprime) est retrouvée dans une association médicamenteuse : le Co-trimoxazole® ou le Bactrim®. Ces deux antibactériens agissent de manière synergique en inhibant la synthèse d'acide folique. Le sulfamethoxazole, par mimétisme moléculaire de l'acide para-amino-benzoïque (PABA), inhibe de façon compétitive la dihydrofolate synthétase. Le triméthoprime quant à lui inhibe de manière compétitive une autre enzyme entrant en jeu dans la synthèse de la vitamine B9, la dihydrofolate réductase (DHFR). L'association de ces deux molécules a un effet bactériostatique sur la *Borrelia*, voir bactéricide à fortes doses (88). Ces molécules ont l'avantage d'avoir une bonne disponibilité et se retrouvent dans le système nerveux de par leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

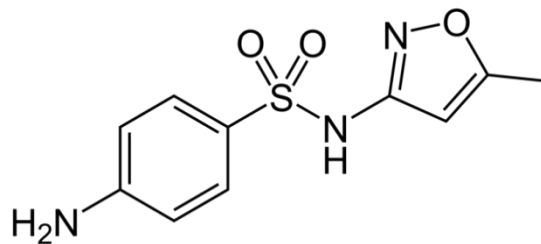


Figure 30 : structure chimique du sulfamethoxazole

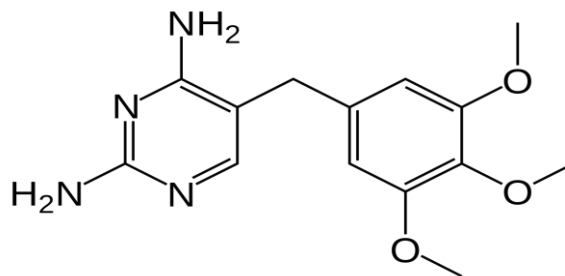


Figure 31 : structure chimique du triméthoprime

L'utilisation de ces antibactériens nécessite cependant un suivi particulier. Le patient devra assurer une bonne diurèse afin d'éviter une cristallisation des principes actifs dans les voies urinaires. De plus, ces molécules ont une toxicité hématologique importante qui nécessite un bilan sanguin avec NFS toutes les 2 semaines (risque de neutropénie, de thrombocytopenie ou d'une anémie hémolytique). Elles peuvent être également à l'origine de troubles cutanés nécessitant l'arrêt du traitement

(symptômes cutanés allant de l'urticaire jusqu'au syndrome de Lyell pour les cas les plus graves). De part leur action anti-folate, de longues durées de traitement doivent imposer la supplémentation du patient en acide folique (au moins 3 fois par semaine) afin d'éviter une carence entraînant une neutropénie, une thrombocytopénie ou une anémie mégalo-blastique.

#### d) LE METRONIDAZOLE

Il s'agit d'un anti-amibien tissulaire dérivé du 5-nitro-imidazolés présent dans le Flagyl®. Les nitroimidazoles sont actifs contre les germes anaérobies qui possèdent un équipement enzymatique (nitroréductase) capable de transformer les nitroimidazoles en dérivés réduits toxiques (groupement NO<sub>2</sub> réduit, accepteur d'électrons engendrant des radicaux libres) qui altèrent l'ADN dont les brins se dissocient. Bien que sa CMI soit élevée, et que la bactérie ne possède pas de nitroréductase, le métronidazole s'est révélé actif sur le spirochète. Particulièrement en association avec d'autres molécules pour des formes résistantes aux traitements (89,90). Une étude de 2015 a montré que le métronidazole est plus actif sur les corps ronds et sur les formes « biofilm-like » que la doxycycline et l'amoxicilline, bien que l'effet bactéricide sur la forme « biofilm-like » ne soit pas total même à de fortes concentrations d'antibiotiques (90)

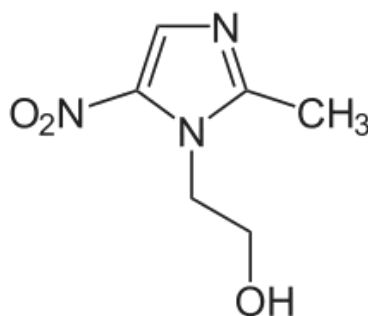


Figure 32 : structure chimique du métronidazole

Le métronidazole, jouit d'une résorption totale en *per os*. Sa diffusion tissulaire est excellente et rapide et il se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien. Il peut également être administré en IV. Sa demi-vie de 8 à 10h permet une administration bi- ou triquotidienne. Éliminé en forte majorité par voie rénale, il peut être responsable d'une coloration verdâtre ou brunâtre des urines (formation de pigments hydrosolubles lors de son métabolisme par oxydation hépatique). La molécule est relativement bien

tolérée, ses effets indésirables peuvent être d'ordre digestif (diarrhées, nausées, vomissements, goût métallique, inappétence, douleurs abdominales), cutanéomuqueux (présence d'un urticaire). Dans certains cas des troubles neurologiques peuvent apparaître (céphalées, vertiges, ataxie, somnolence, confusion mentale). Administré à forte dose ou en cas de longue durée, une leucopénie et une neutropénie peuvent apparaître et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

## II) RECOMMANDATIONS OFFICIELLES

### 1) ANTIBIOPROPHYLAXIE

#### a) SCHEMAS POSOLOGIQUES

Il existe quelques études sur l'utilisation des antibiotiques en prophylaxie de la borréliose suite à une morsure de tique, la majorité datant de la fin des années 90 et publiées aux USA. Deux schémas posologiques ont été étudiés, le premier utilisant des posologies antibiotiques similaires à celles retrouvées lors du traitement curatif de la phase précoce localisée et le second schéma étudié consiste en l'utilisation d'une cycline en dose unique.

Dans le premier cas, les études américaines n'ont pas montré de bénéfice à l'utilisation systématique d'un schéma curatif en prophylaxie suite à une morsure de tique (91,92). Ce protocole a cependant montré une efficacité en milieu endémique. En effet, dans ces zones où les taux d'infection des tiques sont supérieurs à 20%, le traitement prophylactique utilisant 200mg de doxycycline par jour durant 3 à 5 jours fait chuter le taux de transmission de près de 94% selon une étude russe de 1991 (93) (passant de 12,3 sans traitement prophylactique contre 0,7% pour les patients ayant reçu de la doxycycline).

L'utilisation de cycline en monodose a également fait l'objet d'une étude randomisée (94). Selon cette étude américaine datant de 2001, une monodose de 200 mg de doxycycline administrée dans les 72 heures suivant une morsure de tique entraîne une baisse du taux d'infection de 87,5% (passant de 3,2 à 0,4%).

On relèvera cependant le fait que ces études se basent sur un suivi de courte durée (6 semaines pour l'étude américaine (94)) et se basent sur la



présence d'un érythème migrant comme critère d'infectivité, excluant la possibilité de suivre les effets sur la survenue de problèmes articulaires ou neurologiques. Les enfants de moins de 8 ans ainsi que les femmes enceintes n'ont pas été inclus dans ces études. Peu d'études se sont intéressées à la survenue d'effets indésirables pour tenir compte du bénéfice/risque ; celui-ci ayant été estimé à 30% des cas sous doxycycline (94).

#### b) TERRAINS PARTICULIERS

Pour les enfants de moins de 8 ans, pour qui la doxycycline est contre-indiquée, seuls les protocoles de type curatifs ont été testés. Si des facteurs de risques sont présents, un traitement est possible à base d'amoxicilline à raison de 50 mg/kg/j pendant 10 jours (45).

Dans le cas de la femme enceinte, bien qu'il existe un passage trans-placentaire de *Borrelia* (45,95), une étude de 2001 sur laquelle se base l'IDSA conclut que le risque d'atteinte infectieuse ou immunitaire du fœtus est extrêmement faible (96), et c'est également derrière cet avis que se range la conférence de consensus de 2006, ainsi, l'antibioprophylaxie de la borréliose de Lyme chez la femme enceinte ne se fera pas de manière systématique. Cependant, si les facteurs de risque de transmission sont nombreux, une antibioprophylaxie peut être envisagée à l'aide de 10 à 14 jours d'amoxicilline à raison de 750mg à 3g/j (45).

Aucune étude randomisée n'a été menée sur la prophylaxie de la borréliose de Lyme chez l'immunodéprimé ; toutefois quelques cas de dissémination massive de *Borrelia* ont été rapportées chez les patients greffés et chez les séropositifs au VIH (45). Si des facteurs de risques de transmission de *Borrelia* sont présents, il est possible de débiter un traitement de 10 à 21 jours d'amoxicilline à raison de 3 g/j mais le traitement par une dose unique de 200 mg de doxycycline reste possible si il n'est pas contre-indiqué chez le patient (45).

#### c) RECOMMANDATIONS

Aux Etats-Unis, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) préconise une monodose de doxycycline si celle-ci n'est pas contre-indiquée dans les cas où les 4 conditions suivantes sont réunies (97) :

- △ la tique a été identifiée comme étant *Ixodes scapularis* ;
- △ la durée de l'attachement de la tique a été supérieure à 36h ;
- △ le délai depuis le retrait de la tique est de moins de 72h ;
- △ le taux d'infestation locale des tiques est supérieur à 20%.

En France, la conférence de consensus de 2006 (qui se base sur les recommandations de l'EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) ne préconise pas l'antibioprophylaxie systématique mais reconnaît son utilité dans certaines situations et chez certains patients au terrain particulier (enfants, femmes enceintes et immunodéprimés) et recommande l'analyse du rapport bénéfice/risque pour chaque patient. Ainsi, le traitement pourra être proposé en cas de fort risque de transmission. Les facteurs de risques augmentant la transmission sont alors analysés (45) :

- △ morsure de tique dans une zone endémique ;
- △ temps d'attachement long (présumé supérieur à 48-72h) ;
- △ morsures multiples.

Si le patient présente un terrain particulier et que ces facteurs de risques sont présents, un traitement prophylactique peut être proposé dans les 3 jours suivant le retrait de la tique.

**Tableau IX : Schémas posologiques recommandés en France en prophylaxie après une morsure de tique.**

Situation	Antibiotique	Schéma posologique
Adulte et enfant de plus de 8 ans	Doxycycline <i>per os</i>	Dose unique de 200 mg
Femme enceinte	Amoxicilline <i>per os</i>	500 mg 3x/j sur 10 jours
Enfant de moins de 8 ans		50 mg/kg/j sans dépasser 2 g/j sur 10 jours
Immunodéprimé	Doxycycline <i>per os</i>	Dose unique de 200mg
	Amoxicilline <i>per os</i>	1g 3x/j sur 10 à 21 jours

Depuis peu, aux USA, les recommandations de l'ILADS (98) (International Lyme and Associated Diseases Society) ne préconisent plus de prophylaxie à l'aide d'une monodose de doxycycline car jugée trop peu efficace mais recommandent l'utilisation de cette molécule à des doses plus élevées, estimant que bien que la demi-vie de cette cycline soit importante, sa cinétique ne lui permet pas d'atteindre une concentration bactériostatique suffisante dans certaines conditions. La dose administrée dans ce cas va de 200 à 400 mg/j pendant 20 jours (98).

## 2) PHASE PRECOCE LOCALISEE

Les recommandations éditées par les groupes nationaux et internationaux d'expert sont destinées à orienter le médecin dans sa pratique clinique. Rappelons que ces directives ne doivent pas remplacer le jugement individuel de tout médecin. Pour que la thérapeutique soit la mieux adaptée au patient, le médecin doit se baser sur des données fiables découlant de recherches rigoureuses et que les conclusions avancées par celles-ci aient un niveau de preuve satisfaisant aux yeux de la communauté médicale.

Dans ce domaine et jusqu'en 2014, les recommandations émanant de l'IDSA étaient acceptées à travers le globe. A quelques particularités près, la plupart des groupes d'experts nationaux et internationaux ont repris les recommandations américaines tant pour le diagnostic, que pour la thérapeutique et la prévention. Ainsi (voir annexe IV), sont en accord la Fédération européenne des sociétés neurologiques (2), l'EUCALB (99) , l'académie américaine de neurologie (4), le réseau canadien de santé publique (5), la société allemande d'hygiène et microbiologie (6), ainsi que des groupes d'experts d'au moins 10 autres pays européens, à savoir la République tchèque, le Danemark, la Finlande, les Pays-Bas, la Norvège, la Pologne, la Slovénie, la Suède et la Suisse . La France ne déroge pas à la règle (45).

Le choix des groupes d'experts s'est porté sur les molécules les plus anciennes, les mieux tolérées, les plus économiques mais aussi les plus documentées, ainsi l'amoxicilline, la doxycycline et le céfuroxime-axétil ont été les molécules retenues pour le traitement de l'érythème migrant.

Dans le cas de l'amoxicilline, traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'érythème migrant avec la doxycycline, les études américaines préconisent des doses de 500 mg 3 x/j sur 14 à 21 jours. Au niveau européen, l'AMM du Clamoxyl<sup>®</sup> pour le traitement de l'érythème migrant est de 4 g/j pendant 14 à 21 jours, l'EUCALB, quant à lui, recommande la même durée mais des doses de 500 mg à 1 g d'amoxicilline 3x/j. En France, la posologie recommandée par la conférence de consensus de 2007 est de 1 g 3x/j. Les études s'accordent sur le fait qu'une posologie insuffisante expose à un risque de complications tardives. Il serait donc recommandé d'utiliser une posologie adaptée au poids du patient de 50 mg/kg/j en trois prises (45).

Les études s'intéressant à la doxycycline dans le traitement de l'érythème migrant ont utilisé des doses antibiotiques allant de 200 à 300 mg/j en 2 ou 3 prises. L'IDSA et L'EUCALB estiment la demi-vie de la doxycycline (entre 16 et 18h) suffisante pour lui permettre une administration de 100mg 2x/j.

Dans le cas où la doxycycline et l'amoxicilline seraient contre-indiquées, le traitement de seconde ligne utilisera le céfuroxime-axétil à une dose de 500mg 2x/j pendant 14 à 21 jours.

En troisième intention, un macrolide (l'azithromycine) pourra être utilisée à raison de 500mg/j sur 10 jours (sans dose de charge le premier jour (99)). Il a cependant été noté que l'azithromycine avait une activité plus faible sur la *Borrelia* que les antibiotiques de première ou seconde intention.

Il est recommandé que le traitement soit débuté le plus rapidement possible après la découverte de l'érythème migrant. Le traitement de 14 jours est recommandé par l'IDSA, l'EUCALB et par la conférence de consensus de 2007 dans le cas où l'érythème migrant serait isolé. Dans le cas où celui-ci serait multiple ou accompagné de signes extra-cutanés, la durée de traitement serait allongée à 21 jours. Notons qu'il a été observé qu'une durée de traitement de moins de 14 jours expose à un risque plus important (x2) de développer des complications tardives (100).

**Tableau X : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement de la phase précoce localisée**

		Antibiotique	Posologie	Durée	
Adultes	1 <sup>ère</sup> intention	Amoxicilline	1g 3x/j	14 à 21 jours	
		Doxycycline	100 mg 2x/j		
	2 <sup>nde</sup> intention	Céfuroxime-axétil	500 mg 2x/j		
	3 <sup>ème</sup> intention	Azithromycine	500 mg 1x/j	10 jours	
Enfants	1 <sup>ère</sup> intention	< 8 ans	Amoxicilline	50 mg/kg/j en 3 prises	14 à 21 jours
		> 8 ans	Doxycycline	4 mg/kg/j en 2 prises max 200 mg/j	
	2 <sup>nde</sup> intention	Céfuroxime-axétil	30 mg/kg/j en 2 prises max 1 g/j		
	3 <sup>ème</sup> intention	Azithromycine	20 mg/kg/j en 1 prise max 500 mg/j	10 jours	
Grossesse allaitement	1 <sup>ère</sup> intention	Amoxicilline	1g 3x/j	14 à 21 jours	
	2 <sup>nde</sup> intention	Céfuroxime-axétil	500 mg 2x/j		
	3 <sup>ème</sup> intention à partir du 2 <sup>nd</sup> trimestre	Azithromycine	500 mg 1x/j	10 jours	

**Tableau XI : Comparaison entre les recommandations de l'IDSA et de l'EUCALB pour le traitement de la phase précoce localisée**

molécule	Voie	Adulte Enfant	IDSA		EUCALB	
			Dose journalière	Durée (jours)	Dose journalière	Durée
Doxycycline	P.o	Adulte	2x100mg	14 (10 à 21)	Idem	
		Enfant	4mg/kg en 2x			
Amoxicilline	P.o	Adulte	3x500mg	14 (14 à 21)	500 à 1000mg en 3x	14 (10 à 21)
		Enfant	50mg/kg en 3x		25 à 50mg/kg en 3 x	
Céfuroxime axétil	P.o	Adulte	1g en 2x		Idem	
		Enfant	30mg/kg en 2x		30 à 40mg/kg en 2x	
Pénicilline V	P.o	Adulte	-		1 à 1,5 MUI en 3x	
		Enfant			0,1 à 0,15MUI/kg	
Azithromycine	P.o	Adulte	1g en 2x	7 à 10	500mg	5 avec dose de charge à J1
		Enfant	-		10mg/kg	

### 3) PHASE PRECOCE DISSEMINEE ET PHASE TARDIVE

Aux Etats-Unis comme en Europe, il n'existe pas de schéma de traitement consensuel pour ces stades de la pathologie mais les experts concluent cependant à un net intérêt à l'usage d'antibiotiques, notamment en usage parentéral.

#### a) FORMES NEUROLOGIQUES

Pour les manifestations neurologiques de la phase précoce disséminée et de la phase tardive, l'usage d'antibiotique en IV est recommandé en Europe et aux Etats-Unis. L'antibiotique de choix sera la ceftriaxone car

les experts ont jugé que cette céphalosporine de troisième génération dispose d'une CMI (0.006-1µg/mL) et d'une CMB (0.013-1µg/mL) très faible, d'une demi-vie relativement longue (8 heures) et que cet antibiotique est capable de passer la barrière hémato-encéphalique. La ceftriaxone joui également d'une tolérance relativement bonne. Elle est préconisée en France à raison de 2g/j durant 14 à 21 jours en cas de paralysie faciale isolée et de 21 à 28 jours pour les autres cas de neuroborréliose (45). En seconde intention, la pénicilline G sera proposée en parentéral à raison de 18 à 24 MUI/j durant 21 à 28 jours (45).

Le traitement IV est surtout utile dans le traitement des méningites et radiculites, mais dans les cas de paralysie faciale isolée, un traitement oral peut être proposé. Celui-ci se fera avec de la doxycycline à 100 mg 2x/j ou de l'amoxicilline 1g 3x/j pendant 14 à 21 jours (101,102). L'utilisation de la doxycycline est recommandée dans les formes européennes mais n'a pas été étudiée pour les formes américaines de neuroborréliose (102) et peut également être utilisée à la même posologie durant 21 à 28 jours pour le traitement des autres formes de neuroborréliose (45).

**Tableau XII : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des formes neurologiques**

Situation	Traitement							
	1 <sup>ère</sup> intention				2 <sup>nde</sup> intention			
Paralysie faciale isolée	Doxycycline	Po	200mg/j	14 à 21j	-			
	Amoxicilline	Po	1g 3x/j					
	Ceftriaxone	IV/IM	2g/j					
Autres formes de neuroborréliose	Ceftriaxone	IV/IM	2g/j	21 à 28j	Pénicilline G	IV	18 à 24 MUI/j	21 à 28j
					Doxycycline	PO	200mg/j	

Après un traitement adéquat, la plupart des patients traités observent une résolution de leurs symptômes (103). Le traitement antibiotique permet également d'éviter l'apparition de manifestations plus tardives de la maladie (104). L'amélioration des symptômes neurologiques se fait généralement après quelques jours de traitement (103) mais l'amélioration peut prendre plus de temps et se faire de manière graduelle en 6 à 12 mois après le début du traitement (105), c'est surtout le cas pour les déficits moteurs et sensoriels qui sont les plus longs à s'améliorer (106).

**Tableau XIII : Comparaison entre les recommandations de l'IDSA et de l'EUCALB pour le traitement des formes neurologiques.**

molécule	Voie	Adulte Enfant	IDSA		EUCALB	
			Dose journalière	Durée (jours)	Dose journalière	Durée
Ceftriaxone	IV	Adulte	2g en 2x	14 (10 à 28)	Idem	14 (10 à 30)
		Enfant	50 à 75mg/kg en 2x		50 à 100mg/kg en 2x	
Pénicilline G	IV	Adulte	18 à 24 MUI en 4x		20 MUI en 4x	
		Enfant	0,2 à 0,4 MUI en 4x			
Céfotaxime	IV	Adulte	6g en 3x		Non précisé	
		Enfant	150 à 200mg/kg			
Doxycycline	Oral	Adulte	100 à 200mg en 2x	10 à 28	200mg en 1 ou 2x	21 (14 à 30)
		Enfant	2 à 4mg/kg en 2x		4mg/kg en 1 ou 2x	

L'évolution est le plus souvent favorable. On observe une guérison sans séquelle dans 70 à 85% des cas, voire à plus de 90% pour les cas de paralysie faciale isolée (104). Il arrive pourtant que dans quelques cas, estimés entre 5 et 28% selon une étude européenne (107), des séquelles soit encore observées un an après l'initiation du traitement. Celles-ci sont souvent modérées mais peuvent associer quelques résidus de déficits



sensitifs ou moteurs (notamment du nerf facial), des radiculopathies, des troubles de l'audition ou de la vision, une ataxie, une paresthésie,... (108). Il semblerait que les traitements aient une meilleure efficacité chez les enfants puisque l'on observe moins de séquelles chez ceux-ci après 3 ans de suivi (109).

#### b) FORMES ARTICULAIRES

Les 3 familles d'antibiotiques réunissant les caractéristiques pharmacocinétiques, ayant de bonnes concentrations bactéricides dans le milieu articulaire et de bonne tolérance et ayant fait l'objet d'études randomisées sont les cyclines (avec la Doxycycline) les  $\beta$ -lactamines (avec l'amoxicilline et enfin les céphalosporines (avec la ceftriaxone). Cette dernière sera utilisée en IV. En cas de premier épisode, les antibiotiques oraux pourront être prescrits à la même posologie que durant la phase précoce localisée mais sur une durée plus importante allant de 21 à 28 jours(45). Notons aussi que la doxycycline semblerait avoir un effet protecteur sur le cartilage de chiens (110), et ce par inhibition de la NO synthase. Les durées de traitement peuvent être allongées durant le traitement d'arthrites récidivantes ou chroniques et ce sur une durée totale d'un à trois mois (45). Dans ce dernier cas, la voie IV sera recommandée car elle offre de meilleurs résultats dans les formes résistantes (45).

Comme pour les formes neurologiques, on observe une amélioration en l'absence de traitement mais celle-ci peut prendre plusieurs années. La guérison est bien plus rapide avec un traitement antibiotique même si généralement celle-ci se fait progressivement en quelques mois (111).

Des études ont constaté que 48 à 90% des adultes américains observaient une guérison complète après une seule cure antibiotique (111). Ces chiffres sont sensiblement les mêmes en Europe (112) et sont légèrement plus élevés chez les enfants, avec un meilleur pronostique que l'adulte. Cependant, dans environ 10% des cas, les patients ne répondent pas au traitement après 3 cures antibiotiques malgré la présence d'ADN de *Borrelia* dans le liquide synovial (111). Des études plus récentes estiment que ce taux serait plus important, aux alentours de 30% (113). Il existe peu de facteurs connus comme favorisant les échecs au traitement des formes articulaires de la borréliose de Lyme, on retiendra pourtant

que l'administration de corticoïdes en intra-articulaire avant un traitement antibiotique engendre souvent une réponse plus faible (111). Au niveau immunologique, il a également été observé que les porteurs de l'antigène de surface d'histocompatibilité HLA-DR4 avait une moins bonne réponse aux traitements contre les formes articulaires (114).

**Tableau XIV : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des formes articulaires.**

Situation	Traitement							
	1 <sup>ère</sup> intention				2 <sup>nde</sup> intention			
Arthrite aiguës	Doxycycline	Po	200mg/j	21 à 28j	Amoxicilline	Po	1g 3x/j	21 à 28j
Arthrite récidivantes ou chroniques	Doxycycline	Po	200mg/j	30 à 90j	-			
	Ceftriaxone	IV/IM	2g/j	14 à 21j				

Aux USA, les recommandations préconisent une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération (le céfuroxime-axétil) alors qu'en Europe la 3<sup>ème</sup> génération lui sera préférée car cette molécule a davantage été étudiée. Alors que les experts de l'ILADS recommandent une poursuite du traitement avec adaptation posologique, une bithérapie ou encore des thérapies pulsées ; en France, l'arthrite de Lyme résistante aux antibiotiques ne doit pas être prise en charge avec une antibiothérapie. Cette arthrite résistante est définie comme étant une arthrite ayant résisté 2 mois après une cure de 21 jours de ceftriaxone par voie parentérale ou deux cures de 28 jours de traitement par voie orale.

**Tableau XV : Comparaison entre les recommandations de l'IDSA et de l'EUCALB pour le traitement des formes articulaires.**

molécule	Voie	Adulte Enfant	IDSA		EUCALB	
			Dose journalière	Durée (jours)	Dose journalière	Durée
Doxycycline	Po		200mg en 2x	28	Idem	21 (14 à 30)
Amoxicilline	Po	Adulte	1,5g/j en 3x		1,5 à 3g/j en 3x	
		Enfant	50 mg/kg en 3x		25 à 50mg/kg en 3x	
Céfuroxime-Axétil	Po	Adulte	1g en 2x			
		Enfant	30mg/kg en 2x			
Ceftriaxone	IV	Adulte	-	2g en 2x		
		Enfant		50 à 100mg/kg en 2x		

Dans « l'arthrite de Lyme réfractaire aux antibiotiques » (rare en Europe) - c'est-à-dire persistante deux mois après un traitement complet de 14 jours de ceftriaxone ou deux lignes de traitement oral de 30 jours et PCR sur le liquide articulaire négatif - les antibiotiques n'ont plus leur place. La réponse aux AINS et aux corticoïdes in loco est généralement bonne.

### c) FORMES CUTANÉES

En ce qui concerne le traitement du lymphocytome borrélien, le consensus est de traiter cette lésion comme s'il s'agissait d'un érythème migrant avec cependant une durée de traitement allongée à 3 semaines. Les antibiotiques utilisés seront les mêmes. La doxycycline Per os sera prescrite en première intention sauf s'il s'agit d'une femme enceinte ou d'un enfant de moins de 8 ans (47).

Le traitement sera porté à 28 jours en cas d'acrodermatite chronique atrophiante, et pour les formes les plus sévères, un traitement parentéral

de 14 jours de ceftriaxone pourra être proposé (45). Si plusieurs érythèmes migrants apparaissent, le traitement recommandé est le même que pour l'érythème migrant isolé à la différence que la durée sera de 21 jours minimum.

**Tableau XVI : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des formes cutanées.**

Situation	Traitement							
	1 <sup>ère</sup> intention				2 <sup>nde</sup> intention			
Lymphocytome borrélien	Doxycycline	Po	200mg/j	21j	Amoxicilline	Po	3g/j	21j
Acrodermatite chronique atrophiante	Doxycycline	Po	200mg/j	28j	Ceftriaxone	IV	2g/j	14j

Les protocoles européens et américains utilisent les mêmes molécules à des posologies sensiblement proches des recommandations françaises.

#### d) AUTRES FORMES

En cas de borréliose se manifestant par des problèmes cardiaques, la conférence de consensus de 2007 préconise en première intention de la ceftriaxone en IV plutôt qu'un traitement oral de doxycycline ou d'amoxicilline (45). La ceftriaxone sera alors administrée à raison de 2g/j durant 14 à 28 jours en fonction de la symptomatologie. Une surveillance cardiaque est recommandée durant la cure antibiotique.

En Europe l'EUCALB recommande le même traitement pour les formes cardiaques de la maladie que celui adapté à des formes articulaires aiguës (115).

En ce qui concerne les formes ophtalmiques, il existe très peu d'études sur leur traitement. Les experts français en sont venus à recommander un traitement parentéral de ceftriaxone d'au moins 21 jours (45).

Tableau XVII : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des autres formes.

Situation	Molécule
Formes cardiaques	Ceftriaxone IV/IM 2g/j 14 à 28j
Formes ophtalmiques	Ceftriaxone IV/IM 2g/j 21j

#### 4) RECOMMANDATIONS DE L'ILADS

Tableau XVIII : Comparaison des recommandations de l'IDSA et de l'ILADS en cas de morsure de tique.

ILADS	IDSA
Prophylaxie après morsure de tique	
<p>La dose unique de 200 mg de doxycycline n'est pas indiquée</p> <p>Recommandent une prophylaxie rapide avec doxycycline 100 -200 mg deux fois par jour pendant au moins 20 jours pour toutes les piqûres de tiques Ixodes dans lesquelles il existe des signes d'altération de la tique, quel que soit le degré d'engorgement des tiques ou le taux d'infection dans la population locale de tiques.</p> <p>Recommandent l'éducation des patients sur la prévention des piqûres de tiques futures, sur les manifestations de Lyme et d'autres maladies à base d'Ixodes, ainsi que sur les manifestations et la prévention des infections à C. difficile associées aux antibiotiques.</p>	<p>Recommandent une dose unique de 200 mg de doxycycline par voie oral si les critères suivants sont respectés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si la tique reste attachée pendant un minimum de 36 heures</li> <li>- Si le taux d'infection local des tiques est supérieur à 20%</li> <li>- Le traitement doit commencer dans les 72 heures suivant l'enlèvement de la tique</li> <li>- La tique est identifiée comme étant <i>Ixodes scapularis</i></li> </ul> <p>Recommandent l'éducation des professionnels de santé</p> <p>Recommandent diverses stratégies préventives</p>

Bien qu'aux Etats-Unis, le CDC (Centers for Diseases Control and Prévention) ait encore comme référence les conclusions de l'IDSA, National

Guideline Clearing-House (NGC), organisme fédéral dont l'un des objets est de sélectionner et publier des recommandations officielles en matière de santé a pris la décision de valider les recommandations de l'ILADS de 2014 (98). En février 2016, le même NGC a déréférencé de son site les recommandations de l'IDSA concernant la maladie de Lyme.

Les recommandations de l'ILADS concernant la phase précoce localisée diffèrent de celles de l'IDSA plus par les posologies employées que par les molécules utilisées. En effet, pour le traitement de la phase précoce localisée, l'ILADS préconise un traitement de première intention de 4 à 6 semaines d'amoxicilline entre 1,5 et 2g/j, de doxycycline 200mg/j ou encore de céfuroxime-axétil à raison de 1g/j. En cas de contre-indication, l'azithromycine peut être utilisée pendant au moins 21 jours entre 252 et 500mg/j. Les recommandations de l'ILADS tenant compte des co-infections possibles, la doxycycline sera préférée en cas de présence d'*Anaplasma* ou d'*Ehrlichia*. L'azithromycine conviendrait mieux aux formes européennes qu'aux formes américaines de la maladie (98). L'ILADS préconise une adaptation des posologies (doses plus élevées ou durée de traitement plus longue ou en combinant plusieurs antibiotiques) en fonction de critères propres au patient : sa tolérance à l'antibiotique, son âge, ses co-morbidités, en cas de grossesse en cours ou d'un allaitement ainsi qu'en fonction du délai de traitement. Un suivi du traitement est fortement recommandé pour s'assurer de la tolérance du traitement ainsi que de son efficacité.

Alors que l'abstention thérapeutique est la règle en France et en Europe lors de formes résistantes aux traitements, les experts de l'ILADS ont préconisé en 2014 une poursuite sous conditions des traitements pour ces formes. La décision de continuer le traitement sera laissée au jugement du médecin selon plusieurs critères, à savoir le degré d'amélioration des symptômes durant le premier traitement, la durée entre deux cures antibiotiques, la gravité des symptômes de la réévaluation du diagnostic ainsi que de la tolérance du patient et la présence de co-morbidités (98).

**Tableau XIX : Comparaison des recommandations de l'IDSA et de l'ILADS pour le traitement de la phase précoce localisée.**

ILADS	IDSA
<p>Traitement de la phase précoce localisée</p>	
<p>Ne recommandent pas les schémas utilisant 20 jours ou moins de phénoxy méthylpénicilline, d'amoxicilline, de céfuroxime-axétil ou de doxycycline et 10 jours d'azithromycine ou moins.</p> <p>Recommandent au moins 4 à 6 semaines d'amoxicilline, de céfuroxime ou de doxycycline ou un minimum de 3 semaines d'azithromycine.</p> <p>Recommandent des évaluations continues pour détecter la persistance, la progression ou la rechute de la maladie ou la présence d'autres maladies transmises par les tiques.</p> <p>Recommandent d'étendre le traitement chez les patients qui restent symptomatiques après la thérapie initiale.</p> <p>Recommandent le retraitement des manifestations persistantes, récurrentes ou nouvellement développées de la maladie de Lyme.</p> <p>Recommandent l'éducation des patients concernant les manifestations potentielles de la maladie de Lyme et d'autres infections transmises par Ixodes, ainsi que les manifestations et la prévention des infections à <i>Clostridium difficile</i> associées aux antibiotiques.</p>	<p>Recommandent l'utilisation de doxycycline pendant 10 à 21 jours, d'amoxicilline ou de céfuroxime-axétil pendant 14 à 21 jours.</p> <p>Recommandent d'utiliser les macrolides comme agents de première ligne.</p> <p>Ne recommandent pas l'utilisation de céphalosporines de première génération et l'utilisation de ceftriaxone IV pour l'érythème migrant, à moins qu'une atteinte cardiaque ou neurologique ne soit présente. Recommandent également le céfuroxime-axétil ou l'amoxicilline-acide clavulanique lorsque les cliniciens ne peuvent déterminer si la lésion est une EM ou une cellulite.</p> <p>Recommande aux patients enceintes / allaitantes d'éviter la doxycycline</p> <p>Recommandent aux médecins d'envisager la possibilité que les patients puissent être atteints de co-infections</p>

Les experts de l'ILADS ont jugé peu concluante l'étude sur l'efficacité des antibiotiques au long court de Klempner (79) sur laquelle se base l'IDSA et l'EUCALB (et donc la France). Il est reproché à cette étude d'utiliser des critères de résolution supérieurs aux différences minimales cliniquement significatives. Ces dernières correspondent aux plus petites différences que les patients considèrent comme importante. Les experts de l'ILADS se sont tourné vers d'autres études (84,85) montrant une nette amélioration des symptômes (64% d'amélioration lors d'un deuxième traitement à base de ceftriaxone injectable contre 18,5% avec un placebo).

En se basant sur ces études, les experts de l'ILADS ont préconisé qu'en cas de guérison incomplète après 4 à 6 semaines de traitement, le traitement pourra être reconduit ou adapté en fonction de la réponse. Si cette dernière est bonne, une deuxième cure identique sera prescrite. Si l'amélioration est plus modérée, une réévaluation de l'antibiotique utilisé ou de sa dose sera préconisée. Enfin, en cas de réponse minime ou nulle, le médecin s'attachera dans un premier temps à réévaluer le diagnostic en gardant à l'esprit les possibles co-infections. Si le diagnostic est confirmé, alors une bithérapie orale sera proposée en associant au moins un antibiotique à visée intracellulaire (83,98). En cas de très faible réponse à un traitement, la voie IV et IM peut être privilégiée, selon l'ILADS, la pénicilline G en IM ou la ceftriaxone IV peut être proposée en association avec d'autres antibactériens, notamment en cas de rechutes précoces (98). Des études montrant une amélioration des symptômes en l'absence de confirmation de la présence de bactéries par les tests de laboratoire (116,117) ont incité l'ILADS à ne pas stopper les tentatives de traitement en l'absence de preuves montrant la présence du spirochète (98).

L'ILADS offre la possibilité aux médecins de procéder à des thérapies pulsées, consistant en une administration discontinue des traitements antibiotiques. Les experts recommandent également qu'une troisième cure antibiotique avec une bithérapie associant un antibiotique oral et un parentéral soit débutée si les symptômes deviennent chroniques (98). Ceux-ci recommandent selon le cas un traitement plus long sans pour autant définir de durée maximale de traitement.



**Tableau XX : Comparaison des recommandations de l'IDSA et de l'ILADS concernant les symptômes persistants..**

ILADS	IDSA
<b>Traitement des symptômes persistants</b>	
<p>Recommandent une nouvelle ligne d'antibiotiques pour tous les patients et d'effectuer des évaluations individuelles des risques et avantages pour les options appropriées pour le patient. Des informations sur la réduction du risque d'infections à <i>Clostridium difficile</i> associées aux antibiotiques sont incluses dans ces discussions.</p> <p>Recommandent 4-6 semaines d'antibiotiques</p> <p>Recommandent une nouvelle évaluation immédiatement après le début du nouveau traitement et la prise de décision concernant la modification ou l'arrêt du traitement sur plusieurs facteurs.</p>	<p>Ne recommandent pas de nouveau traitement en cas de symptômes persistants</p>

La présence d'effets indésirables dans ces traitement longs est estimée à 6,8% selon l'étude de Klempner (79), ce qui montre l'intérêt de l'éducation du patient ainsi que du suivi du traitement, en étant attentifs aux signes d'infections par *Clostridium difficile* et en prévenant celle-ci et d'autres effets indésirables grâce à des probiotiques aux signes de cholécystites survenant au cours des traitement par ceftriaxone, aux réaction allergiques, aux réactions de Jarisch-Herxheimer,...

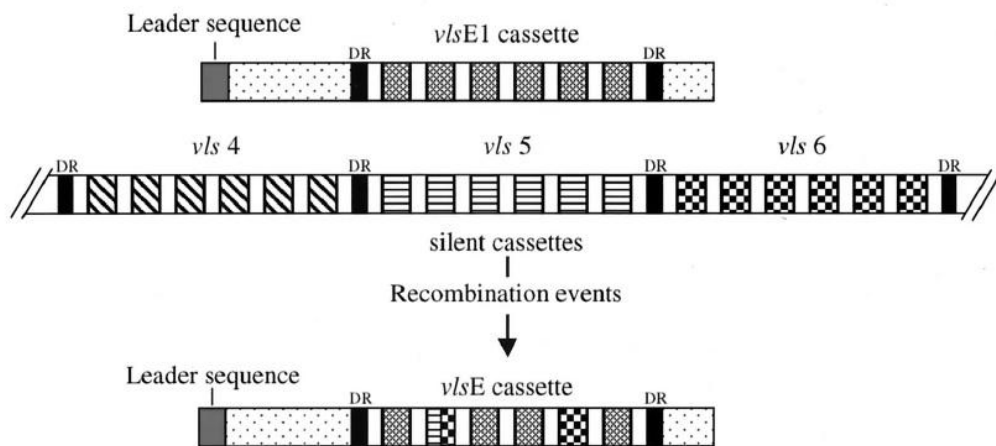
L'ensemble des différences entre les recommandations de l'ILADS et celles de l'IDSA est regroupée dans les tableaux XVII, XIX et XX. Ces différences entre les recommandations de l'ILADS et celles de l'IDSA résultent le plus souvent d'une différence d'interprétation d'études jugée comme ayant un faible niveau de preuve.

### **III) ECHECS THERAPEUTIQUES ET ECHAPPEMENT DE LA BACTERIE**

## 1) UN GENOME FLEXIBLE

Comme vu plus haut, *Borrelia burgdorferi* dispose d'un génome assez petit, cependant celui-ci est doté de capacités d'adaptation bien particulières. Comme de nombreux pathogènes, la bactérie utilise des phénomènes de variation antigénique comme mécanisme d'évasion immunitaire. On peut citer le cas de la protéine de surface VlsE (42) dont les phénomènes de recombinaisons génétique (figure 33) engendrent une grande variation antigénique au niveau de l'épitopes de cette protéine de surface, empêchant ainsi sa reconnaissance par les anticorps spécifiques de l'hôte (118). On sait également que ces recombinaisons surviennent de manière précoce, dans les premiers jours suivant l'infection (119).

Une étude de Rogovskyy et Bankhead sur des souris s'est intéressée à ces variations antigéniques et en a conclu qu'elles sont essentielles à l'échappement immunitaire de *Borrelia* (120). Les chercheurs ont réinfecté des souris immunocompétentes avec des *Borrelia* sauvages mutantes pour VlsE et d'autres avec les *Borrelia* utilisée pour la primo-infection. Les résultats de cette étude montrent que seules les *Borrelia* mutantes pour VlsE ont été capables de réinfecter les souris. Ces études montrent également que ce mécanisme est essentiel dans la persistance de la bactérie mais qu'elle n'intervient pas dans sa dissémination.



**Figure 33 : Recombinaisons entre le site d'expression de vlsE et ses cassettes silencieuses (42)**

D'autres protéines de surface ont également montré leur importance dans l'échappement à l'immunité humorale (121) notamment grâce à leur polymorphisme et leur capacité immunologiques :

- △ la DbpA (Decorine Binding Protein A), lipoprotéine impliquée dans l'attachement aux matrices extracellulaires et aux tissus conjonctifs de l'hôte (122) ;
- △ la fibronectine binding protein BBK32, protéine d'attachement cellulaire (123) ;
- △ les autres protéines de type Osp, en particulier OspC qui possède une grande variété antigénique (entre 63,3 et 85,4% de similitude entre les différents sérotypes (124)).

Des phénomènes de transfert génétiques horizontaux peuvent être observés, ils sont de trois types : transformation, conjugaison, transduction. Ces échanges de plasmides sont souvent plus nombreux au sein des formes biofilm-like (125). Ils ont pour conséquence une modification du génome de *Borrelia* se traduisant par des évolutions dans les mécanismes de virulence (126) ainsi que l'apparition de résistance aux antibiotiques (127).

## 2) EXPLOITATION DES PROTEINES SALIVAIRES DE LA TIQUE

Comme vu précédemment, la salive contient des protéines capable de stopper la réaction de l'hôte. Ces protéines sont bénéfiques aux tiques mais *Borrelia* tire également profit de ces molécules. L'une des plus importantes de ces protéines est la protéine salivaire Salp15. Au moment du repas sanguin et du passage de *Borrelia* de l'intestin moyen jusqu'aux glandes salivaires, la bactérie va se lier à la protéine Salp15 par l'intermédiaire de sa protéine de surface OspC (128). Une fois passé dans le nouvel hôte, ce complexe OspC/Salp15 protège la *Borrelia* des anticorps du système immunitaire humoral et ce, le temps que s'activent les autres voies d'échappement au système immunitaire propres à la bactérie. En effet, au bout de quelque temps lorsque la réponse immunitaire de l'hôte s'active, on observe une baisse de la synthèse de d'OspC (129). Salp15 possède également la capacité d'inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes CD4+ en se fixant sur le récepteur CD4 (130).

La salive des tiques contient d'autres protéines aux propriétés immunomodulatrices toutes aussi intéressantes que Salp15. Ces molécules sont capables d'inhiber (18) : les lymphocytes NK, les cellules dendritiques, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, ou encore les lymphocytes B.

**Tableau XXI : Molécules présentes dans la salive de tique ayant démontré des propriétés immuno-modulatrices.**

Molécules	Espèces de tiques	Cibles
<b>Inhibiteurs du complément</b>		
OMCI	<i>O. moubata</i>	C5
Isac	<i>I. scapularis</i>	C3 convertase
IRAC 1 et 2	<i>I. ricinus</i>	Voie alterne du complément
Salp20	<i>I. scapularis</i>	C3 convertase
<b>Inhibiteurs des lymphocytes T</b>		
Salp15	<i>I. scapularis</i> , <i>I. ricinus</i>	Cellules T CD4 <sup>+</sup> , Cellules dendritiques, <i>B. burgdorferi</i> , OspC
Protéines de liaison IL-2	<i>I. scapularis</i>	Il-2
Iris	<i>I. ricinus</i>	Lymphocytes T et macrophages, Certaines protéases de sérine
Sialostatin L	<i>I. scapularis</i>	Lymphocytes T cytotoxiques
<b>Inhibiteurs des lymphocytes B</b>		
Protéines inhibitrices des lymphocytes B	<i>I. ricinus</i>	lymphocytes B
Facteurs d'inhibition des lymphocytes B	<i>Hyalomma asiaticum</i> <i>asiaticum</i>	lymphocytes B

### 3) UNE MOBILITE UNIQUE DANS LE REGNE BACTERIEN

*Borrelia* peut détourner à son avantage la voie de la fibrinolyse. On sait maintenant que la protéine plasmatique OspC forme un puissant récepteur au plasminogène (131). Cette enzyme, qui est la forme inactive

de la plasmine est secrétée par l'endothélium vasculaire et a pour but d'activer une cascade de réactions aboutissant la fibrinolyse. Elle est donc impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire.

En fixant le plasminogène à sa surface, *Borrelia* devient « enzymatiquement active », elle acquiert la possibilité de dégrader son milieu (comme une matrice basale ou une matrice extracellulaire) ce qui lui permettra de rejoindre des milieux moins exposés aux cellules de l'immunité et augmenter par la même occasion son pouvoir invasif. Ce qui a depuis été confirmé par une étude montrant le lien entre l'invasivité de *Borrelia* et les variations génomiques d'OspC (132).

Ce détournement des protéases de l'hôte serait un des mécanismes qui expliquerait le passage de *Borrelia* à travers la barrière hémato-encéphalique (133).

La vitesse de *Borrelia* est supérieure à beaucoup d'autres pathogènes ou cellules de l'immunité. Sa vitesse a été étudiée en 2008 par Malawista1 et De Boisfleury Chevance (134), qui ont déterminé celle-ci en observant les bactéries en temps réel à l'aide d'un microscope à contraste de phase. Ainsi, l'expérience a conclu que la *Borrelia* est capable de se mouvoir en moyenne à 1,636  $\mu\text{m}/\text{min}$  avec des pointes à plus de 2800  $\mu\text{m}/\text{min}$  selon les espèces. Cette vitesse est la plus importante parmi les spirochètes et elle dépasse de beaucoup celle des polynucléaires neutrophiles (420  $\mu\text{m}/\text{min}$ ), ce qui est très utile à la bactérie pour échapper aux cellules immunitaires et peut expliquer la difficulté d'élimination du spirochète par l'organisme.

Ces formidables capacités de migration ont été trouvées beaucoup plus importantes dans les tissus (les expériences de vitesse de Malawista1 et De Boisfleury Chevance ont été réalisées dans un gel de méthylcellulose), dans les liquides, ces vitesses chutent à 255  $\mu\text{m}/\text{min}$  maximum (134). Cette différence de vitesse pourrait apporter une réponse quant à la dissémination plus faible de *Borrelia* le sang par rapport aux tissus.

Aux deux pôles de chaque *Borrelia*, à proximité des moteurs des endoflagelles, on retrouve des structures chimio-receptrices qui lui permettent de suivre une piste chimio-attractrice vers des cellules hôtes ou vers un compartiment tissulaire (135). La part du génome dédiée au chimiotaxisme est aussi développée que celle chargée de sa motilité.

Une fois suivi ce chimiotaxisme et arrivé à destination, la *Borrelia* utilise des adhésines pour se lier à des molécules cibles et s'ancrer dans son nouveau milieu. Ces molécules cibles sont notamment le glycosaminoglycane, la Decorine, et la fibronectine (136).

C'est donc naturellement que la bactérie sera attirée par les localisations les plus riches en ces 3 molécules. A ce titre, la matrice extracellulaire semble être la localisation la plus favorable. Cette dernière va alors servir de niche de protection pour la bactérie, en l'isolant du système immunitaire (137). Cela a été confirmé par les recherches de Bathold et al. qui ont découvert dans les tendons et les ligaments de souris une quantité importante de spirochètes et ce malgré la forte réponse humorale aux antigènes de *Borrelia* (138).

Ces capacités uniques en matière de mobilité permettent à la bactérie d'échapper au système immunitaire mais également de rejoindre des milieux moins faciles d'accès aux antibiotiques.

#### 4) ÉCHAPPEMENT AU SYSTEME DU COMPLEMENT

*Borrelia* s'est également prémunie de l'action de la voie alternative du complément. En effet, afin d'éviter une lyse cellulaire, elle détourne à son profit le mécanisme de protection du complément des cellules du soi.

La bactérie possède des protéines de surface pouvant lier des protéines de régulation, responsables d'une inhibition de la convertase de la voie alternative du complément (139). Les protéines de régulation concernées sont :

- ▲ le facteur H (fH) ;
- ▲ le facteur 1 de type H (fHL-1) ;
- ▲ CFHR (Complement Factor H-Related protein), protéine apparentée au facteur H.

Ces liaisons avec *Borrelia* se font grâce aux protéines de surface CRASP 1 et 2, de certaines Erp, d'Osp E avec une affinité moindre et enfin avec la protectine (140). Cette dernière est apparentée par mimétisme moléculaire à CD-59, la liaison permettrait alors à *Borrelia* d'être reconnue comme une cellule du soi et bloquerait ainsi le complexe membranaire d'attaque (141). Ainsi, les liaisons de ses protéines de surface avec le facteur H et ses

molécules apparentées pourraient favoriser l'adhésion de la bactérie aux tissus et aux cellules de l'hôte.

## 5) PLESIOMORPHISME

Voir A.III.2

## 6) PRESENCE DE CO-INFECTIIONS

*Borrelia burgdorferi* sl n'est pas la seule bactérie pathogène pouvant être transmise par une morsure de tique. Ainsi, il existe un grand nombre d'autres pathogènes pouvant entraîner différentes pathologies bactériennes, virales ou encore parasitaires. Parmi les pathogènes possibles nous pouvons citer (142):

- △ Des autres souches de *Borrelia* ;
- △ la bactérie *Bartonella henselae*, responsable d'une bartonellose connue sous le nom de maladie des griffes du chat ou lymphogranulome bénin ;
- △ *Rickettsia* sp, bactérie responsable de Rickettsioses ;
- △ *Anaplasma phagocytophilum*, bactérien entraînant des cas d'anaplasmoses granulocytaires humaines ;
- △ l'infection peut également être de nature parasitaire comme c'est le cas avec les babésioses causée par *Babesia divergens* ;
- △ elle pourra également être virale avec le virus de la méningo-encéphalite, virus de la famille des *Flaviviridae*.

En compliquant le tableau clinique et en diminuant la réponse au traitement, les co-infections sont un facteur d'échecs thérapeutiques

## Conclusion

Comme nous l'avons abordé tout au long de cette thèse, nous devrions parler de borrélioses, au pluriel, de Lyme tant les mécanismes de l'infection sont complexes.

Une grande partie des études sur laquelle se base cette thèse datent de la période 2000-2016, tandis que les recommandations françaises datent de 2007. De nouvelles découvertes sur les résistances aux traitements et de nouveaux protocoles thérapeutiques ont été publiés pendant cette période. Il serait pertinent que la profession médicale reconsidère le consensus autour de LA borréliose de Lyme en s'intéressant à vouloir classer les protocoles thérapeutiques en fonction de critères pathologiques.

A l'heure actuelle deux courants de pensée s'affrontent dans le monde. Le premier s'attache à traiter cette pathologie en fonction de critères sérologiques, refusant la poursuite des traitements au long court pour les formes résistantes. Le second, reconnaissant le manque de fiabilité des méthodes diagnostiques actuelles, met en œuvre un traitement en fonction de critères cliniques et recommande des durées de traitement plus longues et le passage à une multi-thérapie dans les cas les plus résistants. Nous avons noté dans ce travail que les différences de recommandations de ces deux écoles proviennent de leurs différences d'interprétation d'essais cliniques et d'études ayant un faible niveau de preuve.

La médecine moderne pourrait donc revisiter le consensus concentrant LES borrélioses, en tenant compte de la complexité de l'infection, avec une meilleure compréhension de ses symptômes, des différents génotypes et phénotype de *Borrelia*, de la bactérie en elle-même et de ses nombreux mécanismes d'échappement, du mécanisme de transmission et des possibles co-infections injectées par la tique.

Il est donc nécessaire de promouvoir à l'échelle nationale et internationale de nouvelles études randomisées sur les protocoles de traitement, notamment pour les traitements poly-chimiothérapeutiques de longue durée. La méthodologie de ces études est à réviser, et de nouvelles



molécules antibactériennes ayant des effets sur les formes atypiques de *Borrelia*, sont à inclure également.

1. Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR S 1136 (Unité Mixte de Recherche en Santé), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Université Pierre et Marie Curie (UPMC). bilan annuel du réseau sentinelles 2015. 2015.
2. Réseau Sentinelles, INSERM, UPMC. Réseau sentinelle - surveillance continue [Internet]. Disponible sur: <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=maladies&mal=18>
3. Institut de veille sanitaire. InVS - Données épidémiologiques sur la borréliose de lyme [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Donnees-epidemiologiques>
4. Lindgren E, Jaenson TG, others. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures [Internet]. WHO Regional Office for Europe Copenhagen; 2006 [cité 29 sept 2016]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/Thomas\\_Jaenson/publication/252720714\\_Lyme\\_Borreliosis\\_in\\_Europe\\_Influences\\_of\\_Climate\\_and\\_Climate\\_Change\\_Epidemiology\\_Ecology\\_and\\_Adaptation\\_Measures/links/0c960529712aea68b9000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Thomas_Jaenson/publication/252720714_Lyme_Borreliosis_in_Europe_Influences_of_Climate_and_Climate_Change_Epidemiology_Ecology_and_Adaptation_Measures/links/0c960529712aea68b9000000.pdf)
5. Hubálek Z. Epidemiology of Lyme borreliosis. In: Lyme borreliosis [Internet]. Karger Publishers; 2009 [cité 28 oct 2016]. p. 31-50. Disponible sur: <http://www.karger.com/Article/Abstract/213069>
6. Haut conseil de la santé publique. Borréliose de Lyme: Rapport du groupe de travail. 2014 mars.
7. Association française des enseignants de parasitologie. Parasitologie, mycologie. Saint-Maur, France: CR Format Utile; 1998. (ANOFEL).
8. PEREZ-EID c, GILOT b. Les tiques cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte. 1998;(28):335-43.
9. S.Banas, J.Collomb. Atlas de parasitologie médicale [Internet]. Université de Lorraine. 2007. Disponible sur: <http://www.parasitologie.uhp-nancy.fr/index.php?mode=para&idpara=42>

10. Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of Ticks. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2008;22(2):195-215.
11. Rudolph D, Knülle W. Site and mechanism of water vapour uptake from the atmosphere in ixodid ticks. *Nature.* 3 mai 1974;249(452):84-5.
12. Pérez-Eid c. Les tiques: identification, biologie, importance médicale et vétérinaire. Éd. Tec & Doc; 2007. 314 p.
13. Gray JS. Review The ecology of ticks transmitting Lyme borreliosis. *Exp Appl Acarol.* 1998;22(5):249–258.
14. Guiguen C, Degeilh B. Les tiques d'intérêt médical: rôle vecteur et diagnose de laboratoire. *Rev Fr Lab.* déc 2001;2001(338):49-57.
15. George j. ., Chastel c. Maladies vectorielles à tiques et modifications de l'écosystème en Lorraine. 2002;(95):95-100.
16. Boyard C. Facteurs environnementaux de variation de l'abondance des tiques *Ixodes ricinus* dans des zones d'étude modèles en Auvergne [Internet]. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II; 2007 [cité 18 juill 2016]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-00930307/>
17. Schramm F, Grillon A, De Martino S, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. *Rev Francoph Lab.* 2013;2013(457):35–49.
18. Hovius JWR, Levi M, Fikrig E. Salivating for Knowledge: Potential Pharmacological Agents in Tick Saliva. *PLoS Med.* 12 févr 2008;5(2):e43.
19. Danielle Clavé, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène. Fiche bactérie : *borrelia burgdorferi* [Internet]. CHU Toulouse; Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/bacterio/Borrelia%20burgdorferi.pdf>
20. Schaller M, Neubert U. Ultrastructure of *Borrelia burgdorferi* after exposure to benzylpenicillin. *Infection.* 1994;22(6):401–406.
21. Brorson øYstein, Brorson S-H. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms *Borrelia* to metronidazole. *APMIS.* mars 1999;107(1-6):566-76.

22. Kersten A, Poitschek C, Rauch S, Aberer E. Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1995;39(5):1127-33.
23. Burgdorfer, W, Hayes, S. F. Vector-spirochete relationships in louse-borne and tick-borne borrelioses with emphasis on Lyme disease. In: *Advances in Disease Vector Research 1990 Vol6* pp127-150 ref60. New York, NY; 1990. p. 127-50.
24. Sādziene A, Rosa PA, Thompson PA, Hogan DM, Barbour AG. Antibody-resistant mutants of *Borrelia burgdorferi*: in vitro selection and characterization. *J Exp Med.* 1992;176(3):799–809.
25. Schwarzbach A, Herranen A, Gilbert L, Merilinen L. Morphological and biochemical features of *Borrelia burgdorferi* pleomorphic forms. *Microbiology.* 1 mars 2015;161(3):516-27.
26. Mursic VP, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Wanner G, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection.* 1996;24(3):218–226.
27. Brorson Ø, BRORSON S-H. A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes. *Apmis.* 1998;106(7-12):1131–1141.
28. Miklossy J, Kis A, Radenovic A, Miller L, Forro L, Martins R, et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia spirochetes*. *Neurobiol Aging.* févr 2006;27(2):228-36.
29. Livengood JA, Gilmore RD. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect.* nov 2006;8(14-15):2832-40.
30. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.* 2008;5(1):40.
31. Serra DO, Richter AM, Klauck G, Mika F, Hengge R. Microanatomy at Cellular Resolution and Spatial Order of Physiological Differentiation in a Bacterial Biofilm. *mBio.* 19 mars 2013;4(2):e00103-13-e00103-13.

32. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med.* 1984;57(4):521.
33. Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, et al. Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia burgdorferi* In Vitro. Forestier C, éditeur. *PLoS ONE.* 24 oct 2012;7(10):e48277.
34. Troxell B, Xu H, Yang XF. *Borrelia burgdorferi*, a Pathogen That Lacks Iron, Encodes Manganese-dependent Superoxide Dismutase Essential for Resistance to Streptonigrin. *J Biol Chem.* 1 juin 2012;287(23):19284-93.
35. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature.* 1997;390(6660):580–586.
36. Baranton G, Postic D, Saint Girons I, Boerlin P, Piffaretti J-C, Assous M, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1992;42(3):378–383.
37. Sadziene A, Thomas DD, Bundoc VG, Holt SC, Barbour AG. A flagella-less mutant of *Borrelia burgdorferi*. Structural, molecular, and in vitro functional characterization. *J Clin Invest.* 1991;88(1):82.
38. Ge Y, Li C, Corum L, Slaughter CA, Charon NW. Structure and expression of the FlaA periplasmic flagellar protein of *Borrelia burgdorferi*. *J Bacteriol.* mai 1998;180(9):2418-25.
39. Charon NW, Cockburn A, Li C, Liu J, Miller KA, Miller MR, et al. The Unique Paradigm of Spirochete Motility and Chemotaxis. *Annu Rev Microbiol.* 13 oct 2012;66(1):349-70.
40. Mannelli A, Bertolotti L, Gern L, Gray J. Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. *FEMS Microbiol Rev.* juill 2012;36(4):837-61.
41. Schuijt TJ, Hovius JWR, van Burgel ND, Ramamoorthi N, Fikrig E, van Dam AP. The Tick Salivary Protein Salp15 Inhibits the Killing of Serum-Sensitive *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Isolates. *Infect Immun.* 1 juill 2008;76(7):2888-94.

42. Lawrenz MB, Hardham JM, Owens RT, Nowakowski J, Steere AC, Wormser GP, et al. Human antibody responses to VlsE antigenic variation protein of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol.* 1999;37(12):3997–4004.
43. TROUDE L. ENQUÊTE NATIONALE SUR LA MALADIE DE LYME. creteil; 2014.
44. Barbour AG. Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent. *J Clin Microbiol.* 1988;26(3):475–478.
45. Chouter P, Christmann D. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. In Institut pasteur, Paris; 2007. p. 60.
46. Schramm F. Inflammation cutanée et borréliose de Lyme : étude in vitro des interactions entre les cellules résidentes de la peau et *Borrelia* [Internet] [phdthesis]. Université de Strasbourg; 2012 [cité 16 août 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00757050/document>
47. Mullegger RR, Means TK, Shin JJ, Lee M, Jones KL, Glickstein LJ, et al. Chemokine Signatures in the Skin Disorders of Lyme Borreliosis in Europe: Predominance of CXCL9 and CXCL10 in Erythema Migrans and Acrodermatitis and CXCL13 in Lymphocytoma. *Infect Immun.* 1 sept 2007;75(9):4621-8.
48. Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):872–876.
49. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. In: *Lyme Borreliosis* [Internet]. Karger Publishers; 2009 [cité 1 août 2017]. p. 51–110. Disponible sur: <http://www.karger.com/Article/Abstract/213070>
50. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol.* 1998;245(5):262–272.
51. HANSEN K, LEBECH A-M. THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF LYME NEUROBORRELIOSIS IN DENMARK 1985–1990: A PROSPECTIVE STUDY OF 187 PATIENTS WITH BORRELIA

BURGDORFERI SPECIFIC INTRATHECAL ANTIBODY PRODUCTIONM.  
Brain. 1992;115(2):399–423.

52. Schramm F. Inflammation cutanée et borréliose de Lyme : étude in vitro des interactions entre les cellules résidentes de la peau et *Borrelia* [Internet] [phdthesis]. Université de Strasbourg; 2012 [cité 16 août 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00757050/document>
53. Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med.* 1989;110:339–345.
54. Aberer E, Klade H. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. *Infection.* 1991;19(4):284–286.
55. Zalaudek I, Leinweber B, Kerl H, Müllegger RR. Acrodermatitis chronica atrophicans in a 15-year-old girl misdiagnosed as venous insufficiency for 6 years. *J Am Acad Dermatol.* juin 2005;52(6):1091-4.
56. Lipsker D. Aspects dermatologiques au cours de la maladie de Lyme. *Médecine Mal Infect.* juill 2007;37(7-8):540-7.
57. Müllegger RR, Glatz M. Skin manifestations of Lyme borreliosis. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(6):355–368.
58. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, \AAsbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans–effect of treatment. *Acta Neurol Scand.* 2002;106(5):253–257.
59. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(3):291–295.
60. Monsel G, Canestri A, Caumes E. Antibiothérapie de la phase primaire de la borréliose de Lyme. *Médecine Mal Infect.* juill 2007;37(7-8):463-72.
61. Radolf JD, Norgard MV, Brandt ME, Isaacs RD, Thompson PA, Beutler B. Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. Analysis using a CAT reporter construct. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 sept 1991;147(6):1968-74.

62. Negussie Y. Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6, and 8 during the Jarisch-Herxheimer Reaction of relapsing fever. *J Exp Med.* 1 mai 1992;175(5):1207-12.
63. Meislin HW, Bremer JC. Jarisch-Herxheimer reaction. Case report. *JACEP.* oct 1976;5(10):779-81.
64. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med.* 15 août 1992;117(4):273-80.
65. 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. Traduction validée par le conseil de l'ILADS, New York, le 09 Juin 2006. 09/2005. sept 2005;33.
66. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, et al. Treatment of early lyme disease. *Am J Med.* avr 1992;92(4):396-403.
67. Dever LL, Jorgensen JH, Barbour AG. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: a microdilution MIC method and time-kill studies. *J Clin Microbiol.* 1992;30(10):2692-2697.
68. Martinot M. Bases microbiologiques et pharmacologiques du traitement de la borréliose de Lyme. Traitement et suivi de la phase aiguë (érythème migrant). *Médecine Mal Infect.* juill 2007;37(7-8):394-409.
69. Hunfeld K-P, Kraiczy P, Wichelhaus TA, Schäfer V, Brade V. Colorimetric in vitro susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;15(1):11-17.
70. Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC. Erythromycin Resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 nov 2002;46(11):3637-40.
71. Zeidner NS, Brandt KS, Dadey E, Dolan MC, Happ C, Piesman J. Sustained-Release Formulation of Doxycycline Hyclate for Prophylaxis of Tick Bite Infection in a Murine Model of Lyme Borreliosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 2004;48(7):2697-9.



72. Luft BJ, Volkman DJ, Halperin JJ, Dattwyler RJ. New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;539(1):352–361.
73. Mursic VP, Busch U, Marget W, Rigler DP, Hagl S. Kill kinetics of *Borrelia burgdorferi* and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. *Infection.* 1996;24(1):9–16.
74. F Van bambeke GB, J Ninane PMT. LA MALADIE DE LYME DIAGNOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE RATIONNELS. *Louvain Med.* 1998;117:375–388.
75. Müller C, Netland A, Dawson AF, Andrew E. The penetration of cefuroxime into the cerebrospinal fluid through inflamed and non-inflamed meninges. *J Antimicrob Chemother.* 1980;6(2):279–283.
76. Norrby SR, Alestig K, Forsgren A, Nord CE. Doxycycline Revisited: Proceedings of a Symposium Held in New York, NY, 9 October 1987. *Scand J Infect Dis.* févr 1988;20(sup53):1-79.
77. Boerner J, Failing K, Wittenbrink MM. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: influence of test conditions on minimal inhibitory concentration (MIC) values. *Zentralblatt Für Bakteriologie.* 1995;283(1):49–60.
78. Hunfeld K-P, Kraiczy P, Kekoukh E, Schäfer V, Brade V. Standardised in vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* against well-known and newly developed antimicrobial agents—possible implications for new therapeutic approaches to Lyme disease. *Int J Med Microbiol IJMM.* juin 2002;291 Suppl 33:125-37.
79. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001;345(2):85–92.
80. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med.* 31 mars 2016;374(13):1209-20.

81. I. Horowitz RIH. The Use of Dapsone as a Novel « Persister » Drug in the Treatment of Chronic Lyme Disease/Post Treatment Lyme Disease Syndrome. *J Clin Exp Dermatol Res* [Internet]. 2016 [cité 8 août 2017];07(03). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-use-of-dapsone-as-a-novel-persister-drug-in-the-treatment-of-chroniclyme-diseasepost-treatment-lyme-disease-syndrome-2155-9554-1000345.php?aid=71596>
82. Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Dinh A, Ader F, et al. Efficacy of a long-term antibiotic treatment in patients with a chronic Tick Associated Poly-organic Syndrome (TAPOS). *Médecine Mal Infect.* févr 2009;39(2):108-15.
83. Donta ST. Macrolide therapy of chronic Lyme disease. *Med Sci Monit.* 2003;9(11):PI136–PI142.
84. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008;70(13):992–1003.
85. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD) A randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003;60(12):1923–1930.
86. Perronne C. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. *Presse Médicale.* juill 2015;44(7-8):828-31.
87. Feng J, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Identification of new compounds with high activity against stationary phase *Borrelia burgdorferi* from the NCI compound collection. *Emerg Microbes Infect.* 3 juin 2015;4(5):e31.
88. Feng J, Zhang S, Shi W, Zhang Y. Activity of Sulfa Drugs and Their Combinations against Stationary Phase *B. burgdorferi* In Vitro. *Antibiotics.* 22 mars 2017;6(1):10.
89. Sharma B, Brown AV, Matluck NE, Hu LT, Lewis K. *Borrelia burgdorferi*, the Causative Agent of Lyme Disease, Forms Drug-Tolerant Persister Cells. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2015;59(8):4616-24.
90. Feng J, Auwaerter PG, Zhang Y. Drug Combinations against *Borrelia burgdorferi* Persisters In Vitro: Eradication Achieved by Using

Daptomycin, Cefoperazone and Doxycycline. Brissette CA, éditeur. PLOS ONE. 25 mars 2015;10(3):e0117207.

91. Wormser GP. Controversies in the use of antimicrobials for the prevention and treatment of Lyme disease. *Infection*. 1996;24(2):178–181.
92. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J Gen Intern Med*. juin 1996;11(6):329-33.
93. Korenberg EI, Moskvitina HG, Vorobyeva NN, Gorban LY. Prevention of borreliosis in persons bitten by infected ticks. *Infection*. 1996;24(2):187–189.
94. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 2001;345(2):79–84.
95. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med*. juill 1985;103(1):67-8.
96. Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. *Teratology*. 2001;64(5):276–281.
97. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. 2006.
98. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease - ILADS 2014. *Expert Rev Anti Infect Ther*. sept 2014;12(9):1103-35.
99. EUCALB. European Union of Concerted Action on Lyme Borreliosis. [Internet]. Disponible sur: <http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?lang=en>

100. SIGAL M, CRAFT JE, DeSANNA ET, MALAWISTA SE. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1983;99:22–26.
101. Mygland å., Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis: Guidelines on neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* janv 2010;17(1):8-e4.
102. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg \AAse, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):690–695.
103. Steere AC. Neurologic Abnormalities of Lyme Disease: Successful Treatment with High-Dose Intravenous Penicillin. *Ann Intern Med.* 1 déc 1983;99(6):767.
104. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10–20-year follow-up. *J Infect Dis.* 2001;183(3):453–460.
105. Eikeland R, Ljøstad U, Mygland å., Herlofson K, Løhaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment: European neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* mars 2012;19(3):480-7.
106. Ljøstad U, Mygland å. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors: Treatment for acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol.* janv 2010;17(1):118-23.
107. Eikeland R, Mygland å., Herlofson K, Ljøstad U. European neuroborreliosis: quality of life 30 months after treatment: European LNB, quality of life. *Acta Neurol Scand.* nov 2011;124(5):349-54.
108. Benke T, Gasse T, Hittmair-Delazer M, Schmutzhard E. Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand.* 1995;91(5):353–357.
109. Bagger-Sjöbäck D, Remahl S, Ericsson M. Long-term outcome of facial palsy in neuroborreliosis. *Otol Neurotol.* 2005;26(4):790–795.

110. Yu LP, Burr DB, Brandt KD, O'Connor BL, Rubinow A, Albrecht M. Effects of oral doxycycline administration on histomorphometry and dynamics of subchondral bone in a canine model of osteoarthritis. *J Rheumatol.* janv 1996;23(1):137-42.
111. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Iii A, James H, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 1994;37(6):878–888.
112. Valesová H, Mailer J, Havlík J, Hulínská D, Hercogová J. Long-term results in patients with Lyme arthritis following treatment with ceftriaxone. *Infection.* févr 1996;24(1):98-102.
113. Daikh BE, Emerson FE, Smith RP, Lucas FL, McCarthy CA. Lyme Arthritis: A Comparison of Presentation, Synovial Fluid Analysis, and Treatment Course in Children and Adults: Analysis and Treatment of Lyme Arthritis in Children and Adults. *Arthritis Care Res.* déc 2013;65(12):1986-90.
114. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, Falk BA, Kwok WW, Nepom GT, et al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med.* 17 avr 2006;203(4):961-71.
115. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun.* févr 2015;57:82-115.
116. Preac-Mursic V, Wilske B, Gross B, Weber K, Pfister HW, Baumann A, et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis. *Infection.* 1989;17(6):355–359.
117. Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 15 mars 1994;120(6):487-9.
118. Bankhead T, Chaconas G. The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: persistence through a mechanism that differs from other pathogens. *Mol Microbiol.* sept 2007;65(6):1547-58.

119. Zhang J-R, Hardham JM, Barbour AG, Norris SJ. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell*. 1997;89(2):275–285.
120. Rogovskyy AS, Bankhead T. Variable VlsE is critical for host reinfection by the Lyme disease spirochete. *PloS One*. 2013;8(4):e61226.
121. Indest KJ, Ramamoorthy R, Philipp MT, others. Transcriptional regulation in spirochetes. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2000;2(4):473–482.
122. Arnaboldi PM, Sambir M, Dattwyler RJ. Decorin Binding Proteins A and B in the Serodiagnosis of Lyme Disease in North America. *Clin Vaccine Immunol*. 1 oct 2014;21(10):1426-36.
123. Fikrig E, Feng W, Barthold SW, Telford SR, Flavell RA. Arthropod- and Host-Specific *Borrelia burgdorferi* bbk32 Expression and the Inhibition of Spirochete Transmission. *J Immunol*. 15 mai 2000;164(10):5344-51.
124. Wilske B, Preac-Mursic V, Jauris S, Hofmann A, Pradel I, Soutschek E, et al. Immunological and molecular polymorphisms of OspC, an immunodominant major outer surface protein of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*. mai 1993;61(5):2182-91.
125. Molin S, Tolker-Nielsen T. Gene transfer occurs with enhanced efficiency in biofilms and induces enhanced stabilisation of the biofilm structure. *Curr Opin Biotechnol*. juin 2003;14(3):255-61.
126. Alitalo A, Meri T, Comstedt P, Jeffery L, Tornberg J, Strandin T, et al. Expression of complement factor H binding immunoevasion proteins in *Borrelia garinii* isolated from patients with neuroborreliosis. *Eur J Immunol*. 2005;35(10):3043–3053.
127. Ma H, Bryers JD. Non-invasive determination of conjugative transfer of plasmids bearing antibiotic-resistance genes in biofilm-bound bacteria: effects of substrate loading and antibiotic selection. *Appl Microbiol Biotechnol*. janv 2013;97(1):317-28.
128. Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, Bao F, Yang XF, Fish D, et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature*. 28 juill 2005;436(7050):573-7.

129. Liang FT, Jacobs MB, Bowers LC, Philipp MT. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme borreliosis. *J Exp Med.* 2002;195(4):415–422.
130. Anguita J, Ramamoorthi N, Hovius JW, Das S, Thomas V, Persinski R, et al. Salp15, an Ixodes scapularis salivary protein, inhibits CD4+ T cell activation. *Immunity.* 2002;16(6):849–859.
131. Onder O, Humphrey PT, McOmber B, Korobova F, Francella N, Greenbaum DC, et al. OspC Is Potent Plasminogen Receptor on Surface of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem.* 11 mai 2012;287(20):16860-8.
132. Lagal V, Portno? D, Faure G, Postic D, Baranton G. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto invasiveness is correlated with OspC?plasminogen affinity. *Microbes Infect.* mars 2006;8(3):645-52.
133. Grab DJ, Perides G, Dumler JS, Kim KJ, Park J, Kim YV, et al. *Borrelia burgdorferi*, Host-Derived Proteases, and the Blood-Brain Barrier. *Infect Immun.* 1 févr 2005;73(2):1014-22.
134. Malawista SE, de Boisfleury Chevance A. Clocking the Lyme Spirochete. Ausubel F, éditeur. *PLoS ONE.* 20 févr 2008;3(2):e1633.
135. Zhang K, Liu J, Tu Y, Xu H, Charon NW, Li C. Two CheW coupling proteins are essential in a chemosensory pathway of *Borrelia burgdorferi*: *Borrelia burgdorferi* chemotaxis. *Mol Microbiol.* août 2012;85(4):782-94.
136. Guo BP, Brown EL, Dorward DW, Rosenberg LC, Höök M. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi*. *Mol Microbiol.* 1998;30(4):711–723.
137. Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trends Microbiol.* août 2007;15(8):350-4.
138. Barthold SW, de Souza MS, Janotka JL, Smith AL, Persing DH. Chronic Lyme borreliosis in the laboratory mouse. *Am J Pathol.* sept 1993;143(3):959-71.
139. Brissette CA, Cooley AE, Burns LH, Riley SP, Verma A, Woodman ME, et al. Lyme borreliosis spirochete Erp proteins, their known host ligands,

and potential roles in mammalian infection. *Int J Med Microbiol.* sept 2008;298:257-67.

140. Kraiczy P, Skerka C, Kirschfink M, Brade V, Zipfel PF. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi* by acquisition of human complement regulators FHL-1/reconectin and Factor H. *Eur J Immunol.* 2001;31(6):1674–1684.
141. Pausa M, Pellis V, Cinco M, Giulianini PG, Presani G, Perticarari S, et al. Serum-Resistant Strains of *Borrelia burgdorferi* Evade Complement-Mediated Killing by Expressing a CD59-Like Complement Inhibitory Molecule. *J Immunol.* 15 mars 2003;170(6):3214-22.
142. Franz JK, Krause A. Lyme disease (Lyme borreliosis). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):241–264.



# Table des figures

Figure 1 : Incidences de la borréliose de Lyme depuis 2009 selon le réseau sentinelles.....	7
Figure 2 : distribution des cas par tranche d'âge en 2015 (1) .....	9
Figure 3 : Taxonomie des tiques .....	10
Figure 4 : classification des tiques (selon Camicas et al.) .....	11
Figure 5 : Les trois stades de développement d' <i>ixodes ricinus</i> .....	12
Figure 6 : Pièces buccales d' <i>ixodes ricinus</i> . .....	12
Figure 7 : Vue microscopique de l'extrémité d'une patte d' <i>ixodes ricinus</i> .....	13
Figure 8 : Vue au microscope électronique de l'organe de Haller .....	13
Figure 9 : Répartition mondiale des grandes espèces du genre ixodes d'importance médicale et vétérinaire.....	15
Figure 10 : Données régionales : morsures de tiques et zones d'abondance.....	16
Figure 11 : Sites préférentiels de morsures de tiques .....	20
Figure 12 : Taxonomie des espèces de tiques les plus fréquemment rencontrés.....	23
Figure 13 : Position taxonomiques des bactéries du genre <i>Borrelia</i> .....	23
Figure 14 : Structure des bactéries du genre <i>Borrelia</i> (17). .....	25
Figure 15 : Différentes formes atypiques de <i>Borrelia burgdorferi</i> observées par Meriläinen (25). (a) forme spirochète. (b) forme blebs. (c) corps ronds. (d) forme biofilm-like.....	27
Figure 16 : Vue au microscope électronique de blebs selon Mursic et al. (26) .....	27
Figure 17 : Formation d'un corps rond à partir d'une forme spiralée en passant par la forme de blebs. (25) .....	28
Figure 18 : configurations de nage selon le sens de rotation de l'endoflagelle (39).....	31
Figure 19 : Photographie d'un érythème migrant .....	35
Figure 20 : Paralysie faciale isolée chez l'enfant et chez l'adulte .....	37
Figure 22 : localisation auriculaire et aréolaire d'un lymphocytome borrélien .....	38
Figure 23 : Différentes localisations d'acrodermatites chroniques atrophiantes. (dermis.net) .....	40
Figure 24 : Structure chimique des $\beta$ -lactamines.....	44

Figure 25 : Structure chimique des céphalosporines.....	47
Figure 26 : Structure chimique des cyclines .....	50
Figure 27 : Structure chimique de l'érythromycine .....	52
Figure 28 : structure chimique de l'hydroxychloroquine.....	63
Figure 29 : Structure chimique de la Dapsone.....	64
Figure 30 : structure chimique du sulfamethoxazole.....	65
Figure 31 : structure chimique du triméthoprime .....	65
Figure 32 : structure chimique du métronidazole.....	66
Figure 33 : Recombinaisons entre le site d'expression de vlsE et ses cassettes silencieuses (42).....	85

## Table des tableaux

Tableau I : Incidences de la borréliose de Lyme depuis 2009 selon le réseau sentinelles.....	6
Tableau II : Estimations de l'incidence de la borréliose de Lyme dans différents pays européens selon l'EUCALB .....	8
Tableau III : Tiques rencontrés en France métropolitaine (14) .....	17
Tableau IV : Types de végétation en Lorraine .....	19
Tableau V : Composés hémostatiques présents dans la salive de différents tiques. ....	22
Tableau VI : Nouvelle description des différentes formes de <i>Borrelia burgdorferi</i> selon L. Meriläinen et al. (25).....	26
Tableau VII : Concentrations minimales inhibitrices et bactéricide selon .....	56
Tableau VIII : Paramètres pharmacocinétiques des différents antibiotiques utilisés dans la borréliose de Lyme (26).....	59
Tableau IX : Schémas posologiques recommandés en France en prophylaxie après une morsure de tique. ....	68
Tableau X : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement de la phase précoce localisée .....	72
Tableau XI : Comparaison entre les recommandations de l'IDSA et de l'EUCALB pour le traitement de la phase précoce localisée.....	73
Tableau XII : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des formes neurologiques .....	73
Tableau XIII : Comparaison entre les recommandations de l'IDSA et de l'EUCALB pour le traitement des formes neurologiques.....	75

Tableau XIV : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des formes articulaires. ....	76
Tableau XV : Comparaison entre les recommandations de l'IDSA et de l'EUCALB pour le traitement des formes articulaires.....	78
Tableau XVI : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des formes cutanées. ....	79
Tableau XVII : Schémas posologiques recommandés en France pour le traitement des autres formes. ....	79
Tableau XVIII : Comparaison des recommandations de l'IDSA et de l'ILADS en cas de morsure de tique. ....	80
Tableau XIX : Comparaison des recommandations de l'IDSA et de l'ILADS pour le traitement de la phase précoce localisée. ....	80
Tableau XX : Comparaison des recommandations de l'IDSA et de l'ILADS concernant les symptômes persistants.. ....	84
Tableau XXI : Molécules présentes dans la salive de tique ayant démontré des propriétés immuno-modulatrices. ....	87

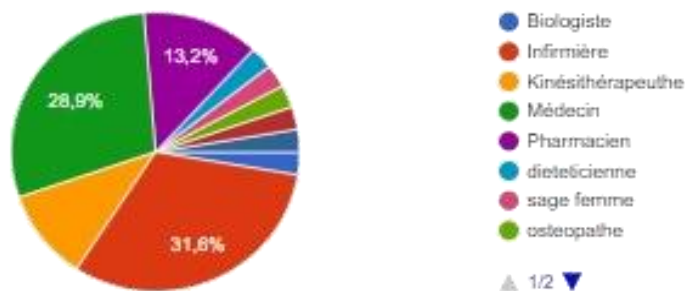
## Table des annexes

Annexe I : questionnaire préliminaire adressé aux membres du groupement des professionnels de santé du grand Ouest dijonnais (GPSGOD). ....	111
Annexe II : Caractéristiques des différentes études au long terme rapporté par Borchers et al. en 2014. ....	114
Annexe III : Critères de détermination des CMI et des CMB selon différentes études de 1984 à 2000 selon P.K Hunfeld et al.....	115
Annexe IV : Comparaison recommandations européenne et américaines concernant le traitement de la borréliose de Lyme en 2010 selon S. O'Connell et al.....	116

Annexe I : questionnaire préliminaire adressé aux membres du groupement des professionnels de santé du grand Ouest dijonnais (GPSGOD).

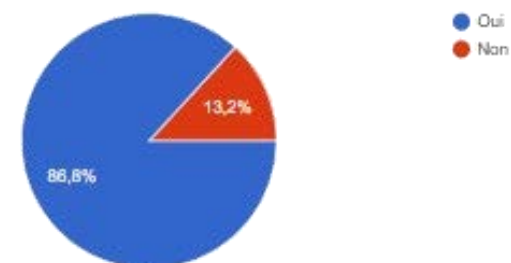
Vous êtes...

38 réponses



Un patient vient avec une tique encore plantée sur lui, pratiquez-vous le retrait de celle-ci ?

38 réponses



Au cours de l'année 2016, à quelle fréquence avez vous été en relation avec un patient présentant un problème lié à une morsure de tique

38 réponses



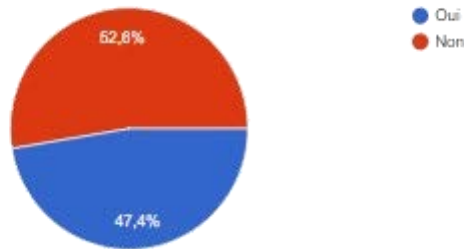
Si oui, Pratiquez-vous le retrait de la tique avec une pince tire-tic ?

38 réponses



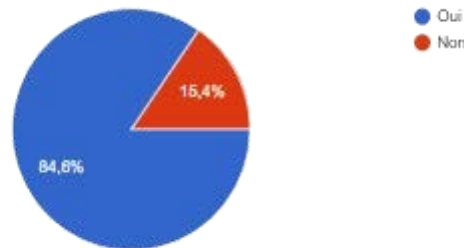
Au cours de votre carrière, avez-vous déjà pu observer un érythème migrant

38 réponses



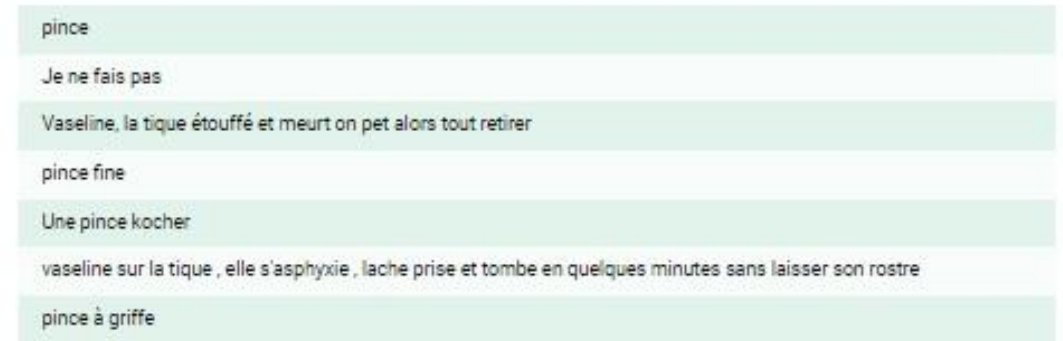
Vous êtes médecin - Avez vous déjà eu des doutes quant à l'utilité de la prescription d'une sérologie Lyme.

13 réponses



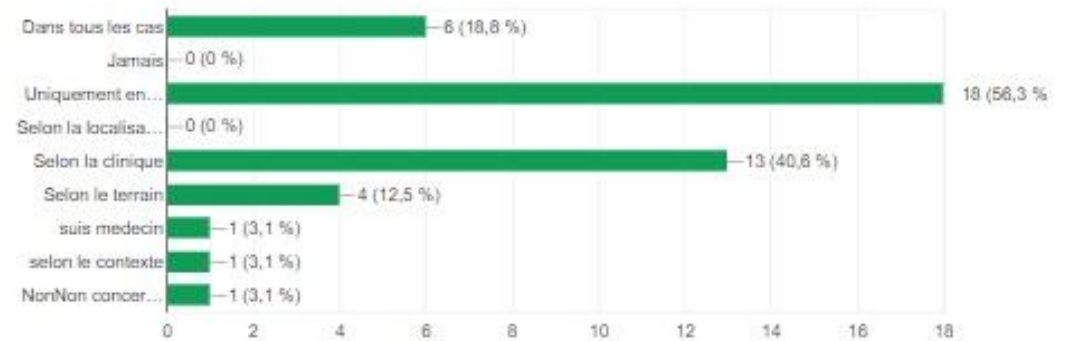
Si non, quel outil utilisez-vous ?

7 réponses



Dans le cadre d'une morsure de tique, dans quelles situations orientez-vous le patient vers un médecin ?

32 réponses



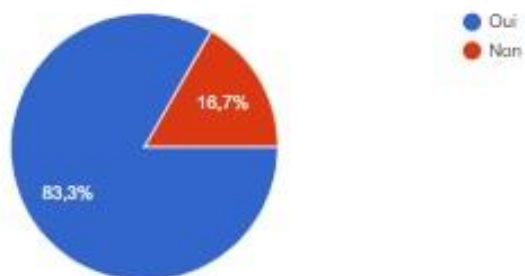
## Si oui, pourquoi

7 réponses

pas fiable dans les stades précoces
Sérologie peu fiable
Je doute de la fiabilité du résultat
trop de prescription, ne résoud les question du patient qu'une fois sur 20
tests peu fiables en ville
discuté en phase aigüe
Symptomatologies ambiguës pouvant faire évoquer un maladie à un stade au delà de la phase primaire

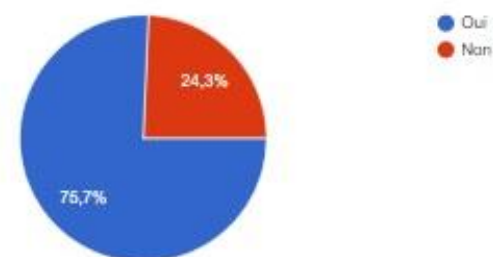
Vous êtes médecin - Avez vous déjà eu des doutes quant aux résultats d'une sérologie Lyme.

12 réponses



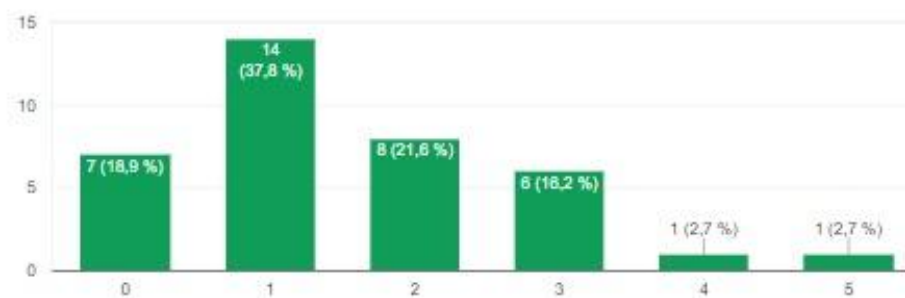
Hormis l'érythème migrant, êtes-vous tenus informés des symptômes de cette maladie ?

37 réponses



Estimez vous votre formation initiale suffisante pour appréhender la problématique de la maladie de Lyme

37 réponses





Annexe II : Caractéristiques des différentes études au long terme rapporté par Borchers et al. en 2014.

Reference	Krupp et al. [345]	Fallon et al. [336]	Klempner et al. [326,338]	Klempner et al. [326]
n	55	37 Patients, 20 healthy controls	78 (Seropositive)	51 (Seronegative)
Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Age 18–70 years</li> <li>2) History of physician-documented EM- or CDC-defined late manifestations of Lyme disease confirmed by positive ELISA and Western blot serology</li> <li>3) Completion (6 months before study entry) of standard antibiotic therapy for Lyme disease</li> <li>4) Current severe fatigue (score <math>\geq 4.0</math> on a modified version of FFS-11)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Age 18–65 years</li> <li>2) History of physician-documented EM- or CDC-defined manifestations of Lyme disease and a positive or equivocal ELISA confirmed by Western blot serology</li> <li>3) Current positive IgG Western blot</li> <li>4) Treatment for Lyme disease with <math>\geq 3</math> weeks of i.v. ceftriaxone completed <math>\geq 4</math> months before study entry</li> <li>5) Subjective memory impairment that started after the onset of Lyme disease</li> <li>6) Objective evidence of memory impairment (as assessed with the Wechsler Memory Scale-III)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Age <math>\geq 18</math> years;</li> <li>2) History of acute Lyme disease acquired in the US and; <ol style="list-style-type: none"> <li>a) History of single or multiple EM, early neurologic or cardiac symptoms attributed to Lyme disease, radiculoneuropathy, or LA</li> </ol> </li> <li>3) Current positive IgG Western blot;</li> <li>4) Physician-documented treatment of acute Lyme disease with a recommended antibiotic regimen;</li> <li>5) Onset of chronic symptoms<sup>a</sup> within 6 months of the initial infection with <i>Bb</i> and their persistence for <math>\geq 6</math> months but <math>\leq 12</math> years</li> </ol>	As in seropositive patients but with a history of physician-documented EM and current negative IgG Western blot
Treatment drug	i.v. ceftriaxone 2 g/d or placebo	i.v. ceftriaxone 2 g/d or placebo	i.v. ceftriaxone 2 g/d for 30 days followed by oral doxycycline 200 mg/d for 60 days or placebo	Same as seronegative
Treatment duration	28 days	10 weeks	30 + 60 = 90 days	Same as seronegative
Outcome measures	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Change in fatigue;</li> <li>2) Change in mental speed;</li> <li>3) Clearance of <i>Borrelia</i> (as assessed by OspA antigen in CSF)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Neurocognitive performance;</li> <li>2) Physical outcome</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Health-related quality of life;</li> <li>2) Cognitive function</li> </ol>	Same as seronegative
Days of prior antibiotic therapy (mean except in Klempner trials)	A 44 $\pm$ 22 days P 57 $\pm$ 64 days	An i.v. 76 $\pm$ 61 A oral 240 $\pm$ 310 P i.v. 58 $\pm$ 40 P oral 179 $\pm$ 231	A median 71 (IQR 42–113) P median 60 (IQR 42–98)	A median 57 (IQR 33–120) P median 49 (IQR 31–83)

A = antibiotic group, An i.v. = previous i.v. antibiotic treatment received by the antibiotic group, A oral = previous oral antibiotic treatment received by the antibiotic group. P = placebo group.

<sup>a</sup> These self-reported symptoms included widespread musculoskeletal pain, cognitive impairment, radicular pain, paresthesias, dysesthesias, or profound fatigue and interfered with the patient's functioning.

**Annexe III : Critères de détermination des CMI et des CMB selon différentes études de 1984 à 2000 selon P.K Hunfeld et al**

<b>Référence</b>	<b>Définition CMI</b>	<b>Définition CMB</b>	<b>Inoculum</b>	<b>Durée</b>	<b>Méthode</b>
Agger et al., 1992	Concentration la plus faible d'antibiotiques sans borrelia mobile (mode de lecture microscopique)	Concentration la plus faible d'antibiotiques sans croissance de borrelia après 7 jours de sous-culture en milieu liquide (mode de lecture microscopique)	10 <sup>5</sup> /ml	7 jours	Macrodilution
Alder et al., 1993	Dilution la plus faible d'antibiotiques présentant moins de 5% de borrelia vivante (mode de lecture microscopique)	Non effectué	5.10 <sup>6</sup> /ml	48 heures	Macrodilution
Berger et al., 1985	Concentration d'antibiotiques la plus faible montrant la plus petite quantité de borrelia mobiles par rapport à l'inoculum initial et plus de 90% de motilité de cellules (mode de lecture microscopique)	Concentration la plus faible d'antibiotiques sans croissance de borrelia après 11 jours de sous-culture en milieu liquide (mode de lecture microscopique)	10 <sup>5</sup> /ml	72 heures	Macrodilution
Dever et al., 1992	Concentration minimale d'antibiotiques sans croissance macroscopique (pastilles) ou changement de couleur de l'indicateur (mode de lecture macroscopique)	Concentration la plus faible d'antibiotiques avec réduction de 99,9% de l'inoculum final dans la sous-culture après 10-12 jours (placage de sous-surface)	10 <sup>6</sup> /ml	72 heures	Microdilution
Dever et al., 1992	Concentration minimale d'antibiotiques sans croissance macroscopique (pastilles) ou changement de couleur de l'indicateur (mode de lecture macroscopique)	Concentration la plus faible d'antibiotiques sans croissance de borrelia en milieu liquide après 10-12 jours (mode de lecture microscopique)	10 <sup>6</sup> /ml	72 heures	Macrodilution
Hansen et al., 1992	Non effectué	Concentration la plus faible d'antibiotiques avec inhibition complète de croissance de borrelia en sous-culture après 7 jours (mode de lecture microscopique)	10 <sup>5</sup> /ml	7 jours	Macrodilution
Hunfeld et al., 2000	Concentration minimale d'antibiotiques sans changement de couleur de l'indicateur détectable (mode de lecture photométrique)	Concentration la plus faible d'antibiotiques sans reprise de borrelia après 3 semaines de culture en milieu liquide (mode de lecture microscopique)	2,5.10 <sup>7</sup> /ml 1	72 heures	Microdilution
Johnson et al., 1984	Concentration la plus faible d'antibiotiques ne présentant pas plus de borrelia mobile que l'inoculum initial (mode de lecture microscopique) et aucun sédiment	Non effectué	10 <sup>5</sup> /ml	5 jours	Macrodilution
Luft et al., 1988	Concentration la plus faible d'antibiotiques ne présentant pas plus de borrelia mobile que l'inoculum initial (mode de lecture microscopique)	Concentration La plus faible d'antibiotiques sans croissance de borrelia après 3 semaines de sous-culture en milieu liquide (mode de lecture microscopique)	2.10 <sup>6</sup> /ml	72 heures	Macrodilution
Morshed et al., 1993	Concentration la plus faible d'antibiotiques avec inhibition complète de la croissance (mode de lecture microscopique)	Non effectué	10 <sup>4</sup> /ml	8-10 jours	Macrodilution
Preac-Mursic et al., 1987	La plus faible concentration d'antibiotiques sans organismes re-culturables détectables (mode de lecture microscopique)	Non effectué	10 <sup>5</sup> /ml	8 jours	Macrodilution
Stiernstedt et al., 1999	Dilution la plus faible d'antibiotiques présentant le même nombre de borrelia mobile que l'inoculum initial (mode de lecture microscopique)	Concentration la plus faible d'antibiotiques sans reprise de borrelia après 2 semaines de culture en milieu liquide (mode de lecture microscopique)	10 <sup>6</sup> /ml	7 jours	Culture de dialyse



European and American Lyme Borreliosis Diagnostic / Treatment Guidelines							
First line treatment recommendations for non-pregnant, non-breastfeeding adults – See individual guidelines for further details							
Diagnostic / Treatment Guideline	Diagnostic criteria specified?	Erythema migrans	Early disseminated (non-nervous system)	Neuroborreliosis	Lyme arthritis	Refs cited <sup>(1)</sup>	Comment
<b>Czech Republic</b> <i>Vanousova D, Hercegova J. Lyme borreliosis treatment. Dermatol Ther 2008;21:101-9.</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 1g tid (14-21 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 5MIU qid (14-21 days) or Doxycycline 100-200mg bd (14-28 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 5MIU qid (14-21 days) or Doxycycline 100-200mg bd (14-28 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid (21-28 days) or Ceftriaxone 2g daily (14-21 days)	40	NRVPMT <sup>(4)</sup>
<b>Denmark</b> <i>Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Dansk Selskab for Infektions medicin og Dansk Neurologisk Selskab 2006 35pp. Dessau R, Bangsborg JM, Ejlersten TP et al. Ugeshr Laeger 2006:1682805-7 (summary)</i>	Yes	Penicillin V 1.5MIU tid or Doxycycline 200mg stat then 100mg daily or Cefuroxime axetil 500mg bd (10 days)	Doxycycline 100mg bd or Penicillin V 1.5MIU tid (10 days)	Penicillin G 5MIU qid (10 days) or Doxycycline 200mg bd on day 1, then 100mg bd (14 days) or Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid (10 days) Agents given for 14 days for late NB	Penicillin V 1.5MIU tid or Doxycycline 100mg bd (21 days)	175	NRVPMT <sup>(4)</sup>
<b>Finland</b> <i>Oksi J, Seppala IJ, Hytonen J. Lymen borreliosin diagnostiikka ja hoito. Duodecim 2008;124:1483-91</i>	Yes	Amoxicillin 500mg-1g tid or Doxycycline 100mg bd (14 days)	<i>Carditis:</i> Ceftriaxone 2g daily (14-21 days)	Ceftriaxone 2g daily (14 -21 days) or Doxycycline 100mg bd (1-3 months)	Ceftriaxone 2g daily (14-21 days) or Amoxicillin 500mg tid or Doxycycline 100mg bd (1-2 months)	13	NRVPMT <sup>(4)</sup>
<b>France</b> <i>Societe de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise. Lyme borreliosis: diagnostic, therapeutic and preventive approaches. Med Mal Infect 2007; 37(S3), 8153-74.</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 1g tid (14-21 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 1g tid (21-28 days) <i>Carditis:</i> Ceftriaxone 2g od (21-28days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 18-24MIU daily or (21-28 days) Doxycycline 200mg daily ( <i>isolated facial palsy [14-21days] or if other agents contraindicated [21-28 days]</i> )	Doxycycline 200mg daily or Amoxicillin 1g tid (21-28 days, extended up to 90 days if persistent) or Ceftriaxone 2g daily (14-21 days)	160	NRVPMT <sup>(4)</sup>
<b>Germany</b> <i>Leitlinien der Deutschen Gesellschaft fur Neurologie 2008 <a href="http://leitlinien.net/">http://leitlinien.net/</a> AWMF Leitlinien-Register Nr 030/071</i>	Yes	Not applicable	Not applicable	Doxycycline 100mg bd or tid Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 18-24 MIU daily ( <i>Acute neuroborreliosis: 14 days</i> ) ( <i>Late NB: iv first line: 14-21 days</i> )	Not applicable	60	NRVPMT <sup>(4)</sup>

<b>Germany</b> <i>Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2009 <a href="http://leitlinien.net/">http://leitlinien.net/</a> AWMF Leitlinien-Register Nr 013/044</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Cefuroxime 500mg bd (14-21 days) or Azithromycin 250mg bd (5-10 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid (21-30 days)	Not applicable	Not applicable	64	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>Netherlands</b> <i>CBO Richtlijn Lyme Borrelieose 2004 ISBN: 90-76906-89-0  Speelman P, de Jongh BM, Wolfs TF, Wittenberg ; CBO. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:659-63. (summary)</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd (10 days) or Amoxicillin 500mg tid (14 days)	Doxycycline 100mg bd (21 days) or Ceftriaxone 2g daily (carditis) (14 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 2-3 MIU 4 hourly (Acute neuroborreliosis: 14 days; late NB: 30 days) or Doxycycline 200mg bd (Acute neuroborreliosis: 21 days; late NB: 30 days)	Doxycycline 100mg bd (30 days) or Amoxicillin 500mg tid (30 days) or Ceftriaxone 2g daily (14 days)	38 <sup>(3)</sup>	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>Norway</b> <i>Ljostad U, Mygland A. Lyme-borrelieose hos voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 1175-8.  Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell (<a href="http://www.legemiddelhandboka.no">www.legemiddelhandboka.no</a>)</i>	Yes	Doxycycline 200mg daily or Amoxicillin 500mg tid (14 days)	Doxycycline 200mg daily (14 days) (Alternatively for carditis: Ceftriaxone 2g daily for 14 days)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 5MIU qid or Doxycycline 200mg daily (14-28 days)	Doxycycline 200mg daily (20-30 days)	50 <sup>(4)</sup>	
<b>Poland</b> <i>Flisiak R, Pancewicz S. Diagnosis and treatment of Lyme borreliosis: recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Przegl Epidemiol 2008;62:193-199.</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14-21 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14-28 days)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 3-4 MIU four-hourly (14-28 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 3-4MIU four-hourly (14-28 days)	Not stated	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>Slovenia</b> <i>Strle F. Principles of the diagnosis and antibiotic treatment of Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr 1999;111:911-915</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg – 1g tid or Cefuroxime 500mg bd or Penicillin V 0.5-2MIU tid (14 days; range 10-30) or Azithromycin 1g on day 1; 500mg daily for 4 days.	Doxycycline or Amoxicillin or Cefuroxime (14 days; range 10-21)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 20 MIU daily (14 days; range 10-30) or Doxycycline 200mg bd (28 days; range 14-30)	Doxycycline 100mg-200mg bd or Amoxicillin 0.5-1g tid or Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 20MIU daily (14 days; range 10-30)	30	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>Sweden</b> <i>Lakemedelsbehandling av borreliainfektion - ny recommendation. Information fran Lakemedesverket 4:2009:12-17</i>	Yes	Penicillin V 1g tid or Doxycycline 100mg bd (10 days)	Doxycycline 100mg bd (10 days) Alternative for carditis: Doxycycline 100mg bd or Ceftriaxone 2g daily (14 days)	Doxycycline 200mg daily (14 days) or 200mg bd (10 days) or Ceftriaxone 2g daily (14 days)	Doxycycline 200mg daily or Ceftriaxone 2g daily (14 days)	Not stated	NRVPMT <sup>(2)</sup>



<b>Switzerland</b> <i>Evison J, Aebi C, Francioli P et al. Borreliose de Lyme. Diagnostic et traitement de la borreliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant: recommandations de la Societe Suisse d'Infectiologie. Rev Med Suisse 2006; 2, 19-40.</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd (10 days) or Amoxicillin 500mg tid (14-21 days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid (14-21 days) <i>Carditis with AV III block</i> Ceftriaxone 2g daily (28 days)	Ceftriaxone 2g daily or Penicillin G 3-4MIU x 6/day (28 days) <i>Isolated facial palsy:</i> Doxycycline 100mg bd or ceftriaxone 2 g daily (14-21days)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid (30-60 days)	135	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>European Federation of Neurological Societies</b> <i>Mygland A, Ljostad U, Fingerle V et al. European Federation of Neurological Societies guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis Eur J Neurol 2010;17:8-16</i>	Yes	Not applicable	Not applicable	<i>Early NB without encephalitis, myelitis or vasculitis:</i> Doxycycline 200mg daily or Ceftriaxone 2g daily (14 days) <i>Early encephalitis or myelitis:</i> Ceftriaxone 2g daily (14 days) <i>Late encephalomyelitis or vasculitis:</i> Ceftriaxone 2g daily (21 days) <i>ACA and peripheral neuropathy:</i> Doxycycline 200mg daily or Ceftriaxone 2g daily (21d)	Not applicable	124	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>EUCALB website</b> <i>European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis</i> <a href="http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php">http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php</a>	Yes	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Penicillin V 1g tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14 days; range 10-21)	Doxycycline 100mg or 100mg bd or Amoxicillin 500mg-1g tid or Penicillin V 1g tid or Ceftriaxone 2g daily (21 days; range 14-30)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 3g tid (14 days; range 10-30) or Doxycycline 100-200 mg bd (21 days; range 14-30)	Doxycycline 100mg bd) or Amoxicillin 500mg-1g tid or Ceftriaxone 2g daily (21 days; range 14-30 days)	Not stated	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>USA</b> <i>Wormser GP, Dattwyler DJ, Shapiro ED et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43, 1089-1134.</i>	Yes	Doxycycline 100mg bd (14 days; range 10-21) or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14 days; range 14-21)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500mg bd (14 days; range 14-21) <i>Carditis:</i> As above or start with Ceftriaxone 2g daily (see g/ls)	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2 g tid or Penicillin G 3-4MIU x 6/day (14 days; range 10-28) or Doxycycline 100-200mg bd (21 days; range 14-28)	Doxycycline 100mg bd or Amoxicillin 500mg tid or Cefuroxime axetil 500 mg bd (28 days)	405 <sup>(5)</sup>	NRVPMT <sup>(2)</sup>
<b>USA</b> <i>Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E et al. Practice Parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:1-12.</i>	Yes	Not applicable	Not applicable	Ceftriaxone 2g daily or Cefotaxime 2g tid or Penicillin G 3-4 MIU x 6/day or Doxycycline 100-200 mg bd (14 days; range 10-28)	Not applicable	66	NRVPMT <sup>(2)</sup>

1. Refs cited: Number of references cited in the guideline.

2. NRVPMT = No recommendation for very prolonged or multiple courses of treatment

3. Netherlands references are for the treatment section only. (38)

4. Norwegian references are for the summary only. (50)

5. IDSA references are for the complete guideline, including diagnosis, treatment and prevention of Lyme borreliosis, anaplasmosis and babesiosis (405)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26 septembre 2017

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Yoann CLAUDEL

Sujet : Les différents traitements dans les pathologies liées à la borréliose. Etat des lieux sur la recherche actuelle et controverse sur les traitements européens

Jury :

Président : M. COULON Joël  
 Directeur : Mme. BANAS Sandrine  
 Juges : M. BELLANGER Xavier  
 Mme. POIROT Clémence

Vu,

Nancy, le 5.09.2017

Le Président du Jury

Directeur de Thèse




M. Joël COULON

M. Sandrine BANAS

Vu et approuvé,

Nancy, le 7/09/2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 21 SEP. 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9995 -

N° d'identification : 9995

**TITRE**

**Les différents traitements dans les pathologies liées à la borréliose.  
Etat des lieux de la recherche actuelle sur les traitements et  
controverse sur les traitements européens.**

Thèse soutenue le 22 septembre 2017

Par Yoann CLAUDEL

**RESUME :**

Depuis les années 90, la borréliose de Lyme ou maladie de Lyme est devenue un enjeu majeur de santé publique, touchant plus de 33 000 personnes en France chaque année et étant la première zoonose de l'hémisphère nord.

On sait désormais que les risques de passer à une phase plus tardive de la maladie sont accrus si le traitement des premiers symptômes n'est pas idéalement réalisé. La recherche de la bonne posologie antibiotique est rendue difficile par les propriétés uniques des bactéries responsables de la pathologie : les *Borrelia*.

Ce travail s'attache à comparer les différentes recommandations officielles en matière d'antibiothérapie, ainsi qu'à répertorier les différentes molécules utilisées dans les différentes phases de la maladie. Ces recommandations seront ensuite comparées entre elles au vu de nouvelles études publiées ces dix dernières années.

**MOTS CLES :**

**Borréliose de Lyme, traitements, consensus, polémique, antibiothérapie, résistance et échappement, Borrelia burgdorferi.**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Sandrine BANAS</u>	<u>UMR7564, LCPME</u> <u>Equipe de</u> <u>microbiologie</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3,5

**Thèmes**    1 – Sciences fondamentales    2 – Hygiène/Environnement  
3 – Médicament    4 – Alimentation – Nutrition  
5 - Biologie    6 – Pratique professionnelle